

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫКТЫ САКТОО МИНИСТРЛИГИ
УЛУТТУК ОНКОЛОГИЯ ЖАНА ГЕМАТОЛОГИЯ БОРБОРУ**

**И. К. АХУНБАЕВ атындагы
КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

Д 14.22.655 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК 618.19-006.6-089:615.849.1

Куланбаев Едил Мендуллаевич

**СҮТ БЕЗИНИН РАГЫН ХИРУРГИЯЛЫК ДАРЫЛООДОГУ
ИНТРАОПЕРАЦИЯЛЫК НУР ТЕРАПИЯСЫ**

14.01.12 - онкология

Медицина илимдеринин кандидаты
окумуштуулук даражасын алуу үчүн диссертациянын
авторефераты

Бишкек - 2023

Иш Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапиясы кафедрасында жана Алматы онкология борборунун базасында аткарылган.

Илимий жетекчи:

Макимбетов Эмил Кожошевич

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапиясы кафедрасынын башчысы

Расмий оппоненттер:

Аралбаев Рахатбек Туралыевич

медицина илимдеринин доктору, профессор,
Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун нур терапиясы бөлүмүнүн башчысы

Ситникова Юлия Георгиевна

медицина илимдеринин кандидаты,
И. К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын онкология жана нур терапиясы кафедрасынын ассистенти

Жетектөөчү мекеме:

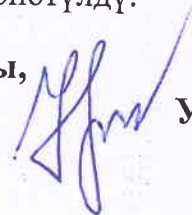
Казакстан-Россия медициналык университети,
радиология курсу менен онкология кафедрасы.

Диссертациялык иш 2024-жылдын «25» январында саат 14.00 Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун жана И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн диссертациялык ишти коргоо боюнча түзүлгөн Д. 14.22.655 диссертациялык кеңешинин жыйынында корголот. Дареги: 720064, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92, 2-кабат, конференц-зал. Диссертацияны коргоонун видеоконференциясына кирүү үчүн шилтеме: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>

Диссертациялык иш менен Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун (720064, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92) жана И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92) китепканаларынан, ошондой эле <https://vak.kg> сайтынан таанышып чыгууга болот.

Автореферат 2023-жылдын «25» декабрында жөнөтүлдү.

**Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,
медицина илимдеринин кандидаты**

 **У. А. Тургунбаев**

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Сүт безинин рагы (СБР) – дүйнөнүн өлкөлөрүндөгү аялдар арасында эң кеңири таралган илдеттердин бири, дартка чалдыгуу жагынан жалпы популяцияда биринчи орунда жана залалдуу шишиктердин ичинде өлүмгө дуушар кылуу жагынан үчүнчү орунда турат [О. Э. Якобс, 2018; J. A. Bradley, 2018]. Акыркы жылдардагы статистикалык маалыматтар көрсөтүп тургандай, ар түрдүү өлкөлөрдө сүт безинин рагына чалдыгуу жана анын натыйжасында өлүмгө дуушар болуу туруктуу жана тездик менен өсүп бара жатат. Жыл сайын дүйнөдө сүт безинин рагынын 2 миллионго жакын учурлары катталууда [A. Thomas ж. б., 2019]

Казакстан Республикасында да СБР залалдуу шишиктердин артыкчылыктуу формаларынын бири болуп саналып, бүткүл калк арасындагы залалдуу шишиктердин структурасында туруктуулук менен биринчи орунду ээлеп келе жатат. Казакстан Республикасында орточо алганда жыл сайын сүт безинин рагына чалдыккан 5000гө жакын оорулуу аныкталып, алардын ичинен каттоодо турган 1200дөн ашуун аял өлүмгө дуушар болушат. 2019-жылы СБРдан өлүмгө дуушар болуу 100 000 кишиге 7 учурду түзсө, 5 жылдык жашап кетүү көрсөткүчү 54.0% түзгөн.

СБРды дарылоонун жаңы методун – интраоперациялык нур терапиясын (ИОНТ) – колдонуунун алкактары кеңейип бара жаткандыгына байланыштуу, мурда нур терапиясы стандарттуу методика боюнча гана дайындалган же такыр эле колдонулбаган клиникалык кырдаалдарда, анын ичинде шишиктүү эмес илдеттерде ИОНТ жүргүзүүгө ар кыл көрсөтмөлөр аныкталууда.

Адабияттарда нур терапиясынын жаңы методун кыйла кеңири колдонуу тууралуу маселелер талкууланып келүүдө, бирок ИОНТту кандай түрдө: кошумча (boost) же нурга кармоонун бир жолку методу катары колдонуу керек деген маселе чечилбеген бойдон калууда ([И. А. Гринёв, 2017; S. Alonso ж. б., 2018]. Чет өлкөлөрдө ИОНТту колдонуу боюнча жүргүзүлгөн көп сандагы изилдөөлөрдүн натыйжасында, аралаш нур терапиясын – шишик алынган жерге 12 Гр бир жолку доза ИОНТ жана сүт безинин калган бүткүл аймагына дистанциялык гамма терапияны (ДГТ) колдонуу – алыскы метастаздардын көз карандысыз алдын ала белгилери болгон жергиликтүү рецидивдердин жыштыгын азайтууга мүмкүндүк берет. Миландык дарыгерлердин тобу сунуштаган нур терапиясынын чоң дозасы болгон 21 Гр менен нурга кармоо идеясы рецидивдин өнүгүү тобокелчилиги төмөн болгон оорулуулар үчүн өзгөчө жагымдуу. Бирок көпчүлүк изилдөөчүлөр көрсөтүлгөн 21 Гр бир жолку дозаны колдонуунун максатка ылайыктуулугунан чоң күмөн санашат, анткени бул дозаны фотон терапиясынын толук курсуна кайра эсептесе 60 Гр дозага барабар болот [J. Voyages, L. Baker, 2018]. Көрсөтүлгөн дозаны колдонуунун

натыйжасында СБРга кабылган оорулууларда нурдан жабыркоолордун саны олуттуу көбөйүшү мүмкүн деген кооптонуулар орун алат. Изилдөөчүлөрдүн көрсөтүлгөн дозаны колдонуу боюнча сын-пикирлери төмөнкүгө байланыштуу: СБРга чалдыккан оорулуулардын айрым категорияларына органдарды сактап калуучу операция (ОСО) жүргүзгөндөн кийин 21 Гр доза сызыктуу квадраттык моделди колдонуу шарттарында бирдей шишик таасирлери үчүн дозанын тесттен өткөрүлүүчү диапазондорунун чегинен сырткары турат [L. Sorrentino ж. б., 2018]. Авторлор белгилешкендей, жогорку бир жолку дозаны колдонуу менен ИОНТту камтыган жарым-жартылай нурга кармоонун бардык методдору же шишиктин ордунун перифериялык бөлүгүндө, же квадранттын чегинен сыртта бутанын релеванттуу көлөмүнүн бөлүктөрүнүн шайкеш эместиги тобокелчилигине ээ. Эки тангенциалдык талаадан ДГТ жүргүзүү стандарттуу методунда калган сүт безинин бүткүл аймагы 50 Гр дозасында бир калыпта нурга кармоого дуушар болот. Дарылоо жүргүзүлгөндөн кийин байкоонун алгачкы жылдарында сүт безинде рецидивдердин көпчүлүгү баштапкы шишик алынган жерде пайда болору аныкталган [C. Shah ж. б., 2018]. Жогоруда баяндалгандар СБРны дарылоонун жаңы методдорун иштеп чыгуунун актуалдуулугун шарттоодо.

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүүчү негизги илимий-изилдөө иштери менен байланышы. Тема демилгелүү болуп саналат.

Изилдөөнүн максаты – хирургиялык дарылоо этабында интраоперациялык нур терапиясын колдонуу жолу аркылуу дарылоонун натыйжалуулугун жогорулатуу, ремиссия мөөнөттөрүн узартуу жана сүт безинин рагына чалдыккан оорулуулардын жашап кетүү мүмкүнчүлүгүн жогорултуу.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Сүт безинин рагында терапиянын интраоперациялык нур схемасынын заманбап методикаларын жалпылоо жана колдонууга киргизүү.
2. Интраоперациялык нур терапиясынын натыйжалуулугуна комплекстүү дарылоонун стандарттуу схемалары жана режимдери менен салыштырма анализ жүргүзүү.
3. СБРга чалдыккан оорулууларга интраоперациялык нур терапиясын жүргүзүүдө кыйыр таасирлерди изилдеп-үйрөнүү.
4. Интраоперациялык нур терапиясын алган бейтаптардын жашоосунун сапатын изилдеп-үйрөнүү.

Алынган жыйынтыктардын илимий жаңылыгы:

1. Казакстан Республикасында сүт безинин рагында интраоперациялык нур терапиясынын заманбап методикалары алгачкы ирет колдонууга киргизилди.

2. Интраоперациялык нур терапиясын колдонууда сүт безинин шишигинин фенотибине жараша божомолдук факторлор биринчи жолу изилдеп-үйрөнүлдү.

3. Ар бир конкреттүү учурда илдеттин божомолун изилдеп-үйрөнүү жана интраоперациялык нур терапиясына жекече мамиле кылуу методунун баалуулугун аныктоо үчүн клиникалык, патоморфологиялык жана имуногистохимиялык (ИГХ) изилдөөлөрдөн алынган маалыматтарды көп факторлуу анализдөө ишке ашырылды.

Алынган жыйынтыктардын практикалык мааниси

Сүт безинин рагынын интраоперациялык нур терапиясынын иштелип чыккан жаңы методикалары дарылоонун натыйжалуулугун жогорулатууга мүмкүндүк берип, реконструкциялык-калыбына келтирүүчү операцияларды өткөрүү үчүн шарттарды түздү жана жашоонун сапатын жакшыртты.

Изилдөөнүн натыйжалары Б.Н.Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапия кафедрасынын окуу процессине 2021-жылдын сентябрынан азыркы учурга чейин «Дарылоо иши» адистиги боюнча 6-курстун студенттерин окутуу үчүн киргизилген (2023-жылдын 28-февралындагы № 80 киргизүү актысы).

Коргоого коюлуучу негизги жоболор:

1. Сүт безинин рагында интраоперациялык нур терапиясынын заманбап методикалары дарылоонун натыйжалуу ыкмалары болуп эсептелет.

2. Интраоперациялык нур терапиясын колдонууда сүт безинин шишигинин фенотибине жараша божомолдук факторлор органды сактап калуучу дарылоону жүргүзүүгө мүмкүндүк берет.

3. Клиникалык, патоморфологиялык жана ИГХ изилдөөлөрдүн көп факторлуу анализи сүт безинин рагынын ар бир конкреттүү учурунда жекече божомолду аныктоого шарт түзөт.

Автордун жеке салымы. Илимий материалды топтоо, изилдөө мезгилинде алынган маалыматтарды иштеп чыгуу жана анализдөө, статистикалык иштеп чыгуу автор тарабынан аткарылды.

Изилдөөнүн жыйынтыктарынын апробациясы. Изилдөөнүн негизги жыйынтыктары КРСУнун медициналык факультетинин жаш окумуштуулары менен студенттеринин илимий конференциясында (Бишкек, 2016), Казакстан Республикасынын онкологдорунун 6-съездинде (Алматы, 2016), АКШдагы Рактын улуттук институтунун колдоосу астында өткөрүлгөн «Онкогинекологиядагы жана маммологиядагы прогресс жана карама-каршылыктар» эл аралык конгрессинде (Алматы, 2017-ж.), «Глобалдык илим жана инновациялар: Борбордук Азия» XI эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Нур-Султан, 2020-ж.) талкууланган.

Диссертациянын жыйынтыктарынын басмада толук чагылдырылышы. Диссертациянын материалдары боюнча 6 макала жарык көрүп, алардын ичинде 6 макала мезгилдик илимий басылмаларда жарыяланган.

Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү. Иш киришүүдөн; адабияттарга сереп, изилдөөнүн материалдары жана методдорунан турган үч главадан; корутундудан; бүтүмдөрдөн; практикалык сунуштамалардан; орус тилинде жазылган 57 жана чет тилдерде жазылган 73 адабиятты камтыган колдонулган адабияттардын (130) тизмесинен, ошондой эле бир тиркемеден турат. Диссертация 115 бетте жазылып, 19 таблица жана 13 сүрөт менен иллюстрацияланды.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө диссертациянын темасынын актуалдуулугу, анын максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, практикалык мааниси, диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору көрсөтүлгөн.

1-бап. Адабияттарга сереп

1.1. Проблеманын актуалдуулугу жана «интраоперациялык нур терапиясы» термининин аныктамасы. Сүт безинин рагы (СБР) дүйнөнүн көпчүлүк өлкөлөрүндө аялдардын онкологиялык ооруларынын структурасына кирет. Бул өз кезегинде коркунучтуу илдеттин жайылышы, диагностикасы жана дарылоо проблемаларынын актуалдуулугун, маанилүүлүгүн жана социалдык маанисин шарттайт [Е. М. Аксель ж.б., 2014, З. Д. Аминов, 2006; К. Б. Макиева, Ж. Т. Алдашев, Ж. Т. Исакова, 2013, А. В. Петров, 2011].

1.2. ИОНТ үчүн негиздеме жана бир жолку жогорку дозадагы нурга кармоонун биологиялык аспекти. Анализ шишик клеткаларынын эн жогорку тыгыздыгы (микроскопиялык калдыктардын 90% чейин) шишиктин макроскопиялык чегинин айланасында 4 см аймакта байкалаарын көрсөттү [Fastner G., Reitsamer R., Kopp M., 2011, Fastner G., Reitsamer R., Kopp M., 2014, Hanna S.A., de Barros A.C., de Andrade F.E., 2014, Sosin N., Gupta S.S., Wang J.S., 2018]. Эмчекти сактап калуу боюнча операциядан кийин шишиктин орду сүт безинде рецидивдин пайда болуучу аймагы болуп калат [Селюжицкий И.В., 1989, Шистерова О.А., 2003]. Ошондуктан, Antonini N. ж.б. белгилегендей, шишиктин ордундагы кошумча бустердик доза жергиликтүү рецидивдердин жыштыгын олуттуу азайтат [Кузнецова А.И., Пахомова Я.Н., Циринг Д.А., Важенин А.В., Пономарева И.В., Миронченко М.Н., Демчук М.А., Гладков Ю.О., Новикова Т.С., 2023]. Бул үчүн салттуу түрдө 10-16 Гр (5-8 × 2 Гр) тышкы электрондук түйүндөр, же болбосо, альтернативдүү түрдө, интерстициалдык имплантаттар колдонулат.

1.3. Интраоперациялык нур терапиясынын методдору жана алардын натыйжалары. СБРда интраоперациялык электрондук нур терапиясы (ИОЭНТ) же андан ары жалпы сүт безин нурга кармоо талап кылынган стимулятор катары (10-12 Гр), же болбосо эмчекти сактап калуу боюнча операция учурунда жарым-жартылай нурлануунун толук дозасы (21 Гр) катары колдонулат [Herskind C., Wenz F., 2009]. ИОНТтун бардык методдорунун ичинен ИОЭНТ көрүнүктүү далилдерге ээ. Стимулятор катары колдонулган учурда узак мезгилдик байкоонун жүрүшүндө (> 5 жыл) жердик рецидивдердин төмөнкү көрсөткүчтөрү байкалган. Ал тургай, үч эселенген негативдүү же жердик жайылган СБР сыяктуу жогорку тобокелдик топторунда ИОЭНТ узак мөөнөттүү жердик көзөмөлгө көмөктөшөт (90% ашуун). Тобокелдиги төмөнүрөөк айрым топторго 21 Гр менен жжарым-жартылай нурлантуу катары, стандарттык толук нурлантуунун жашоого ылайыктуу альтернативасы болуп саналат. ИОНТ бир нече себеп боюнча пайдалуу экени далилденген: шишик ордун түздөн-түз визуализациялоонун эсебинен географиялык жаңылыштыктарга жол берилбейт; ошентип, бир жолку жогорку доза терини толугу менен коргоп, узак мөөнөттүү дурус косметикалык натыйжаны камсыз кылуу менен чакан көлөмдөргө чейин максималдуу тактык менен жеткирилет.

1.4. Үч эселенген негативдүү сүт безинин рагында ИОНТ. Ретроспективдүү баалоодо андан ары жалпы нурлантуу менен эмчекти сактап калуу операциясынын жана boost ИОНТ жардамы менен дарыланган үч эселенген негативдүү СБРда жашап кетүү жана жергиликтүү көзөмөлдөө көрсөткүчтөрү талданды [Epstein M.S., Silverstein M.J., 2016]. Үч эселенген негативдүүлүк рактын беш маркердук терс (5NP) жана негизги базалдык түрлөрүнө бөлүнөт. Изилдөөгө жалпысынан 71 бейтап киргизилген, химиялык терапия неоадьюванттык (12%), адьюванттык (75%) же комбинациялык режимде (7%) жүргүзүлгөн. 97 ай (4-170 айлык диапазон) байкоонун медианасынан кийин сүт безинде (7,0%) 5 рецидив аныкталган. Бардык бейтаптар үчүн 8 жылдык актуриалдык жердик көзөмөл жыштыгы, метастазсыз жашап кетүү, спецификалык жашап кетүү жана жалпы жашап кетүү 89%, 75%, 80% жана 69% түзгөн. Бардык жердик рецидивдер иммуногистохимиялык фенотипке карабастан G3 шишиктеринде пайда болгон. Жалпысынан, СБР оорулууларынын божомолу начар бул чакан тобунда boost-ИОНТ дагы эмчекте узак мөөнөттүү жогорку жердик көзөмөлдү камсыз кылган.

1.5. Интраоперациялык нур терапиясынын кесепеттери. ИОНТ процедурасы жүргүзүлгөн бейтаптар сеансты дурус, өзгөчө оорлошуусуз көтөрө алгандыгын байкоолор көрсөттү [Сергомонова Н.Н., 2005, Mussari S., Della Sala W.S., Busana L., 2006]. Бирок нур терапиясы кардиомиопатияга алып келиши мүмкүн экени баарына маалым [Супрончук Н.В., 2008].

2-бап. Изилдөөнүн методологиясы жана методдору

2.1. Изилдөө объектиси: Сүт безинин рагына чалдыккан 136 оорулуу (67 - көзөмөлдүк топто жана 69 – негизги топто). Негизги топтогу бейтаптар интраоперациялык нур терапиясын (ИОНТ) алган. Көзөмөлдүк топтогуларга стандарттуу дарылоо жүргүзүлгөн.

2.2. Изилдөөнүн предмети: клиникалык мүнөздөмөлөр (жаш-курак, шишиктин өлчөмү), морфологиялык параметрлер (лимфа түйүндөрүнүн статусу, шишиктин рецептордук статусу), терапиялык мүнөздөмөлөрү (химиотерапия, нур терапиясы, операция орду, мобилдик электрон тездеткичин колдонуу), терапиянын натыйжалары (күчөп кетүү, божомол жана жашап кетүү).

Алматы онкологиялык борборунда оорулуулардын эки тобу изилдөө үйрөнүүгө алынган. Оорулуулардын негизги тобу (n=67) алгачкы стадиядагы СБРга чалдыккан, интраоперациялык нур терапиясын (ИОНТ) алган бейтап аялдардардан турган. Көзөмөлдүк топто (n=69) бейтап аялдар ИОНТ алышкан эмес. Клиникалык изилдөөнүн негизине СБРга чалдыккан 136 оорулуу (көзөмөлдө жана негизги топто) тууралуу маалыматтар камтылган, аларга 2012- 2016-жылдарда нур менен, хирургиялык жана комплекстүү дарылоо жүргүзүлгөн. Анализденүүчү негизги топко (интраоперациялык нур терапиясы менен) СБРга кабылган, 28 жаштан 76 жашка чейинки курактагы 67 оорулуу кирген. Аялдардын орточо курагы $54,37 \pm 6,52$ жашты түзгөн. Оорулуулардын көзөмөлдүк тобуна (n=69) СБРга чалдыккан бейтаптар (интраоперациялык нур терапиясы жүргүзүлбөгөн) кирген. Көзөмөлдүк топтогу орточо курак $55,4 \pm 7,12$ жашты түздү. Эң улуу бейтап 78 жашта, эң кичүүсү 37 жашта болгон. Негизги топто Ia жана IIa стадиялар менен 55 оорулуу жана IIb стадия менен 12 бейтап болду. Оорулуулардын көзөмөлдүк тобу ошондой эле стадиялар менен 69 бейтаптан турган. Аталган топто оорулуулардын стадиялар боюнча бөлүштүрүлүшү 2.2.2-таблицада көрсөтүлгөн.

2.2.2-таблица - СБРга чалдыккан оорулууларды көзөмөлдүк жана негизги топтордо стадиялар боюнча бөлүштүрүү

Топ	Клиникалык стадия (абс.ж., %)		
	Ia	IIa	IIb
Негизги (n=67)	28 (41,8%)	27 (40,3%)	12 (17,9%)
Көзөмөлдүк (n=69)	27 (39,1%)	30 (43,8%)	12 (17,4%)
Бардыгы (n=136)	55 (40,4%)	57 (41,9%)	24 (17,6%)

Илимий изилдөөгө киргизүүнүн критерийлери болуп: 1) шишиктин өлчөмү (Т) <2,5 см, мультиборбордуу өсүүнүн жоктугу 2) лимфа түйүндөрүнүн статусу (N) – терс же N0 жана N1 (бир түйүнгө жылышкан), 3) шишиктин оң рецептордук статусу эсептелди.

Изилдөөнүн методдору. Диссертациялык ишти аткарууда кийинкидей изилдөө методдору колдонулду: клиникалык, патоморфозду изилдөө менен морфологиялык, статистикалык, жашап кетүүнү анализдөө. Алсак, сүт безин жана көкүрөк клеткасынын органдарын милдеттүү түрдө рентгенологиялык изилдөө, жоон ичегини биопсияны кошкондо, эндоскопиялык изилдөө, сүт безин, колтук жана акыректин үстүндөгү аймактарды, ич көндөйүн, боорду, бөйрөктөрдү, кичи жамбаш чарасынын органдарын УДИ жүргүзүлгөн. Ошондой эле бардык оорулууларга сырткы дем алуу функцияларын изилдөө, электрокардиография жана кандын жалпы клиникалык анализи жасалган.

Көрсөтмөлөрдүн негизинде кичи жамбаш чарасынын компьютердик томографиясы, скелеттин скинтиграфиясы, бөйрөктөрдү сканерлөө жасалды. Шишиктин морфологиялык ырасталышы милдеттүү болуп, изилденүүчү бардык топтордо аткарылды. Андан соң курамында радиолог, онколог хирург жана химиотерапев болгон дарыгерлердин консилиуму өткөрүлдү.

2.4. Дарылоонун методикалары

Стадияга жараша дарылоо: 0, I стадия

1) Органды сактап калуучу дарылоо: Органды сактап калуучу дарылоодон кийин, ЭР, ПР, Her-2/neu экспрессиясынын деңгээлин эсепке алуу менен, системдүү дарылоонун түрлөрүнүн бири дайындалат. Системдүү дарылоону жүргүзүү зарылдыгы жок болгондо гана нур терапиясын дайындоо мүмкүндүгү бар. Сүт безин нурга кармоо безди максималдуу гомогендик нурга кармоону камсыз кылуу максатына ээ болгон, тангенциалдык жайгашкан эки талаадан сызыктуу тездеткичти фотондук нурландыруунун (6 МэВ) же ^{60}Co -түзүлүштү гамма-нурландыруунун (1,25 МэВ) жардамы менен жүргүзүлөт. РОД 2 Гр, СОД 60 Гр. Операциядан кийинки зона кошумча түрдө 12 Гр (2 Грден) дозада нурга кармалат. Электрондук аракетке келтирүү аркылуу нурга кармоого артыкчылык берилет;

2) Радикалдык мастэктомия: Илдеттин I стадиясында сүт безин калыбына келтирүү менен же калыбына келтирүүсүз (бейтаптын каалоосу боюнча) радикалдык мастэктомия ишке ашырылышы мүмкүн.

3) Системдүү дарылоо:

- 50 жашка чейинки оорулууларга инвазивдүү формаларда химиотерапия;
- оң гормондук рецепторлору бар постменопаузалык оорулууларга – 5 жыл бою антиэстрогендер же ароматазанын ингибиторлору менен гормонтерапиясы;

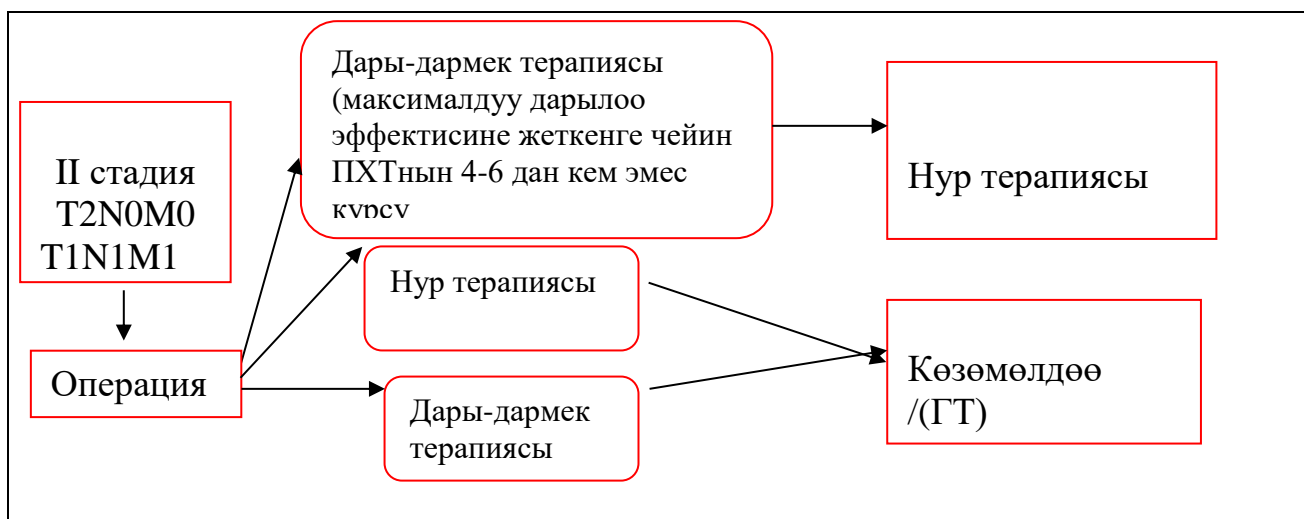
- айыздык функциясы сакталган 50 жаштан төмөнкү курактагы оорулууларга: 2 жыл аралыгында эки жактуу овариэктомия же LH-RH-аналогдор. Андан кийин –антиэстрогенди дайындоо;

- терс ЭР, ПР бар, оң Her-2/neu менен жагымсыз божомолдук факторлору бар оорулууларга гормонтерапиясы жүргүзүлбөйт, химиотерапия же химиотаргеттик терапия сунушталган.

- Her-2/neu гиперэкспрессиясында трастузумаб менен таргеттик терапия жүргүзүлөт, адъюванттык режимде таргеттик терапиянын узактыгы – 18 циклден кем эмес (үч жумалык схема).

II стадияда дарылоону оперативдүү кийлигишүүдөн баштоо, андан кийин жагымсыз божомолдук факторлор (-35 жашка чейинки курак; - залалдуулуктун жогорку даражасы (G 3); - RE-/RP-; -колтуктагы лимфа түйүндөрүнүн метастаздык жабыркоосу; -HER 2/neu +3/амплификация) болсо, химиотерапия жана/же нур терапиясын дайындоо сунушталган.

II стадияга чалдыккан бейтаптар адъюванттык системдүү химиотерапия алууга тийиш. Жагымсыз факторлор болсо, нур терапиясы жүргүзүлөт. Казакстан Республикасында сүт безинин рагын дарылоо протоколуна ылайык, сүт безинин II стадиядагы рагын дарылоо алгоритми 2.4.2-сүрөттө берилген.



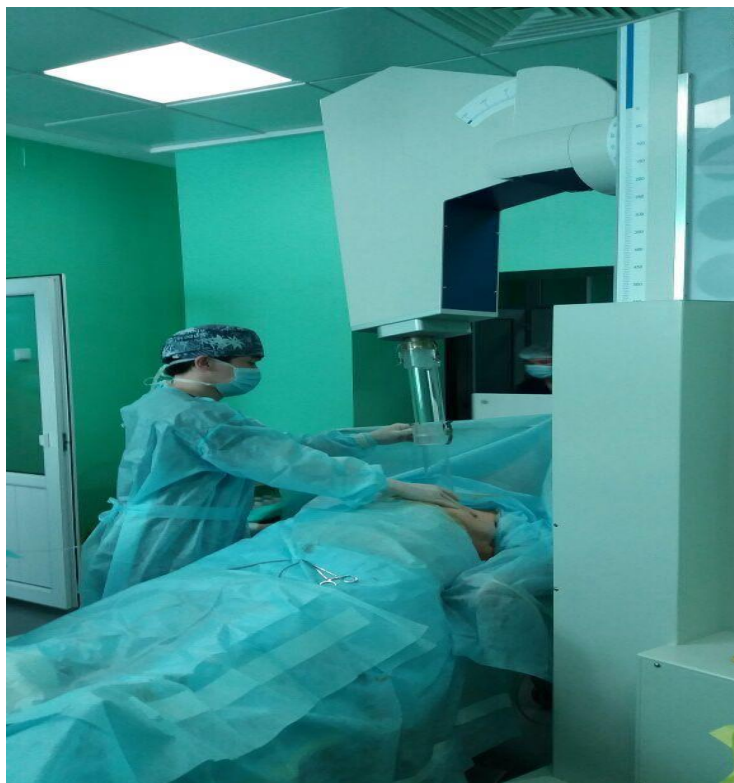
2.4.2-сүрөт-Сүт безинин II стадиядагы рагын дарылоо алгоритми.

III стадияда дарылоону химиотерапиянын адъюванттуу эмес курстарын жүргүзүүдөн башташат (4-6 курс), андан кийин оперативдүү дарылоо жүргүзүлөт. Пременопаузада жана метастаздык лимфа түйүндөрү болгондо ПХТнын 6 курсу аяктаган соң жана улантылып жаткан айыздык функцияда эки жактуу овариэктомияны аткарууга же ЛГГ релизинг-гормонунун агонисттерин дайындоо менен энелик бездердин функциясын токтотуп коюуга, андан кийин 5 жыл бою антиэстрогендерди дайындоого көрсөтмө берилген. Шишиктин «Her 2/neu гиперэкспрессия менен люминалдык В» гистотиби бар бейтаптарга АИ (ароматазанын ингибиторлорун) дайындоого артыкчылык берилгени оң. ЭР+ (оң) болгондо – гормонотерапиясы: 5 жыл бою антиэстрогендер, постменопаузадагы аялдарга адъюванттык режимде ароматазанын ингибиторлору да дайындалышы мүмкүн. ЭР- (терс) болгондо – химиотерапия.

Her-2/neu гиперэкспрессияда (ИГХ 3+ же FISH оң амплификациясы) – трастузумаб менен 18 циклден кем эмес таргеттик терапия өткөрүлөт (дары куюунун үч жумалык схемасы).

2.5. Интраоперациялык нур терапиясынын методикасы

Нурлантуу методикасы төмөнкүдөй болгон. Интраоперациялык нур терапиясы (ИОНТ) үчүн ELLIOT-LIAC SORDINA Italy мобилдик электрон тездеткичи колдонулган. Методиканын автору – *Umberto Veronesi AC (Жеңил интраоперациялык тездеткич)* – операциялык бөлмөдө ишке ашырылууга тийиш болгон бардык нерселерге белгиленген чектөөлөрдү кылдат анализдөөдөн кийин жасалган аппарат; анын прерогативалары – операциялык бөлмөнүн орун алган структурасын өзгөртүү зарылдыгы жок, атайын радиациялык коргоосуз, операциялык бөлмөнүн конструкциясына спецификалуу талаптарсыз эле (аппараттын өзүнүн габариттерин гана эсепке алуу керек) каалаган операциялык бөлмөгө интеграциялануу мүмкүнчүлүгү. Бейтаптын тегерегине атайын коргоочу көшөгөлөрдү тартып коюу жана бейтапты нурга кармоо зонасынын алдына атайын жутуп алгычты коюп коюу гана жетиштүү болот. Тездеткичтин салмагы кыйла эле жеңил (400 кг), бул аны полдук конструкциялардын бардык типтерине кошумча бекитүүсүз эле колдонууга мүмкүндүк берет, ошондой эле өлчөмү чакан жана маневрларды аткаруу оңой болгондуктан, аппаратты сүйрөгүчтөрдү (каталка) көтөрүүчү кадимки лифт менен транспорттоо мүмкүндүгүн камсыздайт, анын габариттери 230x76x185 см, башкаруу блогунун габариттери 60x80x120 см (салмагы 100 кг). Аппараттын жана башкаруу блогунун дөңгөлөктөрү бар, ошондуктан операциялык бөлмөнүн ичиндеги жана анын чегинен сырттагы бардык кыймылдар (жылдыруулар) башкаруу пультунун жардамы менен же кол менен (башкаруу блогун жылдырууда) аткарылат. Тездеткичтин башы жылдыруунун бир нече даражасына ээ: тигинен жылдыруу диапозону 0 дөн 100 смге чейин, солго/оңго буруу $\pm 60^\circ$, астыга/артка буруу $+30/-15^\circ$. Электрондук нур тутамынын номиналдык энергиясы 12 МэВ түзөт жана радиациялык терапиянын дээрлик каалаган түрүн жана татаалдык деңгээлин канааттандыра алат, мында энергия 6, 8, 10, 12 МэВ диапозонунда вариацияланышы мүмкүн. Алынуучу нурдануунун саны дарылоо жүргүзүү үчүн зарыл болгон минималдуу убакыт 40 секундадан 120 секундага чейинки интервалда болорун билдирет. Дозанын кубаттуулугу 0 дөн 30 Гр/мүн чейин түзөт. Электрразыктандырууга коюлуучу талаптар бир топ эле жөнөкөй: аппарат 220 В кадимки түйүндөн иштейт, мында керектелүүчү кубаттуулук – 2,5 кВт. ИОНТ шишиктин микроскоптук очокторун жок кылуу максатында, операция учурунда иондоочу нурлануунун жогорку дозасын шишик ордуна бир жолку багыттоо менен түшүндүрүлөт (2.5.1-сүрөт).



2.5.1-сүрөт - Сүт безинин рагына интраоперациялык нур терапиясын жүргүзүү үчүн аппарат.

Маалыматтарды статистикалык иштеп чыгуу медициналык-биологиялык статистикада колдонулган стандарттуу математикалык программаларды – SPSS.16 пайдалануунун негизинде аткарылды. Онкологияда дарылоонун натыйжалуулугунун башкы критерийин – оорулуулардын жашап кетүүсүн – эсепке алуу интервалдык методдун жардамы менен, Ракка каршы эл аралык союз (UICC) жана Бүткүл дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму тарабынан (1979) сунушталган калган өмүрүн жашоонун “Lifetable” таблицасын түзүү жолу аркылуу ишке ашырылды. Орточо чоңдуктардын айырмасынын аныктыгын (Стьюденттин критерийин пайдалануу менен) эсептеп чыгаруу жана салыштыруу программалар топтомунун жардамы менен жүргүзүлдү. Мында анык деп 95% ($p < 0,05$) кем эмес ыктымалдыкка ээ айырмалар эсептелди.

2.6. Көзөмөлдүк топто «Truebeam» аппараты менен нурлантуу методу. Көзөмөлдүк топтогу бейтаптарды нурлантуу АКШнын Varian фирмасы чыгарган 2015-жылкы «Truebeam» сызыктуу тездеткичинин жардамы менен ишке ашырылды. Радикалдык мастэктомия жасалган болсо, стандарттуу фракциялоону жумасына 5 сеанс менен РОД 2.0 грдан СОД 50 Гр чейин алдыңкы көкүрөк дубалына жана аймактык лимфа түйүндөрүнө, жана органды сактап калуучу операция жасалган учурда СОД 60 Гр шишик орун алган

квадранттын аймагына «BOOST» нурлантуу сыпатында РОД 2.0 гр СОД 10 Гр кошумча беришкен. Нурлануу алдында топометрикалык даярдоо (борборлоо) радиотерапиянын индивидуалдуу режимин тандоо, бейтапты нурлантуу аймагы менен кооптуу органдарын «mammodboard» контуринг түпкүчүнө бекитүү, жогорку энергиялуу «Truebeam» сызыктуу тездеткичинде Eclipse программасы боюнча индивидуалдуу дозиметриялык пландоо аткарылгандан кийин визуалдаштыруу системаларынын (IGRT) көзөмөлү астында жумшак ткандар жана сөөк структураларын салыштыруу менен жумасына 5 сеанс жүргүзүлгөн.

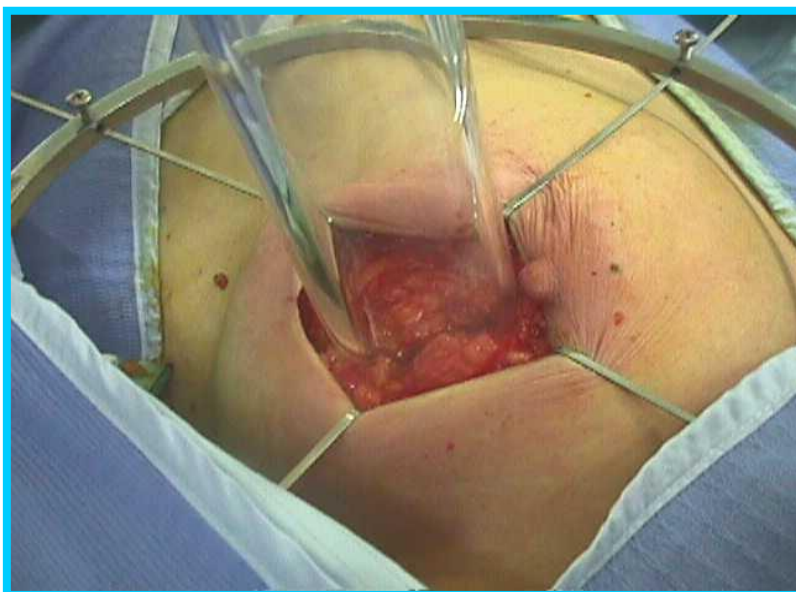
3-бапта сүт безинин рагынын баштапкы стадияларында интраоперациялык нур терапиясынын натыйжалуулугу жеке изилдөөлөрдүн жыйынтыктары жана аларды жалпылоо менен көрсөтүлгөн.

3.1 Негизги жана көзөмөлдүк топтордогу сүт безинин рагына чалдыккан бейтаптардын клиникалык мүнөздөмөлөрү. Дарылоо методикасы 2 мүнөттүн ичинде жалпы 12 Гр же 21 Гр. дозаны бир жолу берүүнү камтыган. Доза шишиктин фенотибине жараша белгиленген. Негизги топто бейтаптар шишиктин биологиялык тибине жараша кийинкидей топторго бөлүнгөн: люминалдык А тиби (n=32), люминалдык В тиби (n=17), сүт безинин үч эселенген негативдик рагы (n=12) жана Her 2 neu оң тиби (n= 6). Люминалдык А тибине чалдыккан бейтаптар 21 Гр, калгандары болсо, андан ары эмчекти бүтүндөй нурлантуу (30-35 Гр) менен 12 Гр алышкан. Көзөмөлдүк топто дагы шишиктин иммуногистохимиялык вариантынын анализи жүргүзүлүп, жыйынтыктар негизги топтун жыйынтыктарына окшош, ал тургай бирдей болуп чыккан: люминалдык А тиби (n=35), люминалдык В тиби (n=19), сүт безинин үч эселенген негативдик рагы (n=10) жана Her 2 neu оң тиби (n= 5). Американын радиациялык онкология коомунун (ASTRO) жана Европа терапиялык радиология жана онкология коомунун (GES-ESTRO) 2009-жылы жарыялаган изилдөөлөрүнө ылайык, иммуногистохимиялык варианттын Люминалдык А тиби сыяктуу баштапкы стадиясына чалдыккан бейтаптарга сунушталган ИОНТ дозасы - 21 Гр. Люминалдык В тиби, трипленегативдүү вариант, Her 2 нео генин амплификациясы сыяктуу жердик рецидив тобокелдги жогору бейтаптарга алынган шишиктин ордуна 12 гр дозада «Boost» сунушталган.

3.2 Сүт безинин рагынын алгачкы стадияларында интраоперациялык нур терапиясы

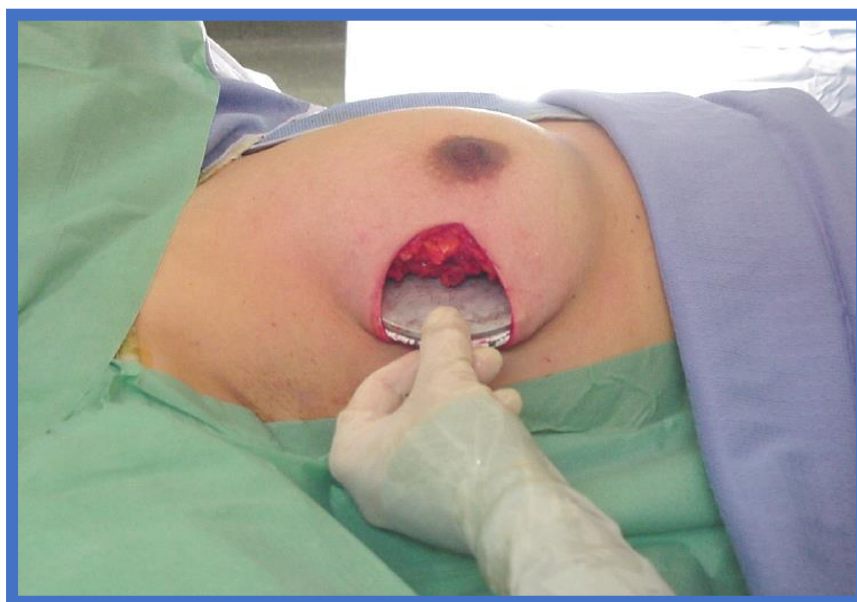
СБРдын алгачкы мезгилдеги формалары бар бейтаптар интраоперациялык нур терапиясынын ар түрдүү дозаларын алышкан. Люминалдык В тибинде, үч эселенген негативдүү ракта жана оң Her 2 neu учурларда бейтаптар нурга кармоонун 12 Гр (n=35) дозасын алышкан. СБРдын люминалдык А тибинде бейтаптар 21 Гр (n=32) доза алышкан. Операциялык

бөлмөнүн өзүндө нур терапиясын жүргүзүү үчүн сүт безинин алынып салынган аймагына атайын аппликаторлорду коюшкан (3.2.1-сүрөт).



3.2.1-сүрөт - Интраоперациялык нур терапиясын жүргүзүү үчүн аппликатор коюу.

Мындан тышкары, ички органдарды коргоо үчүн дисктер жана блоктор колдонулат (3.2.2, 3.2.3-сүрөттөр).



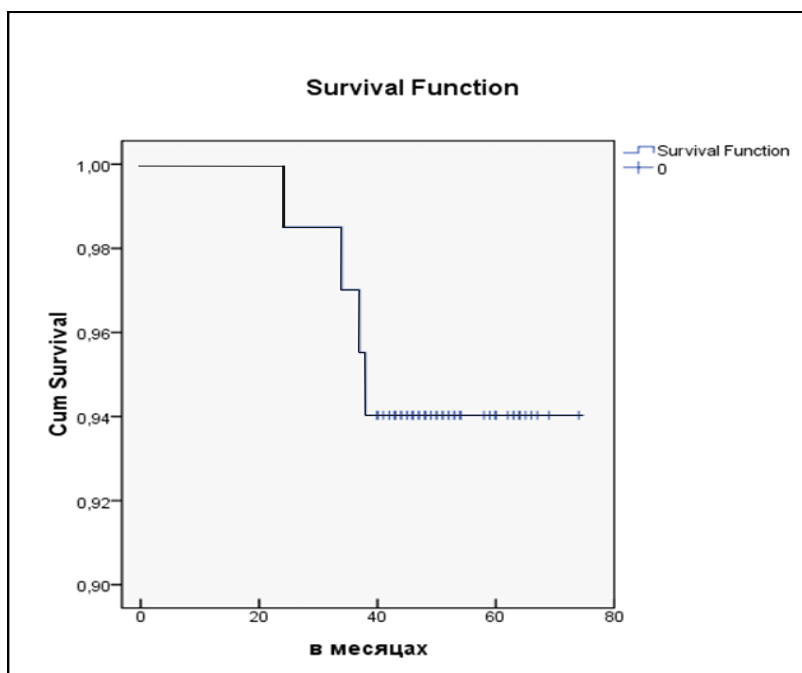
3.2.2-сүрөт - Сүт бези менен көкүрөк дубалынын ортосуна убактылуу коюлган радиациялык диск көкүрөк дубалынын алдындагы таза ткандарды толугу менен коргойт.



3.2.3-сүрөт - Коргоочу блоктор.

Адатта органдын резекциясы квадрантэктомия же люмпэктомия түрүндө болот.

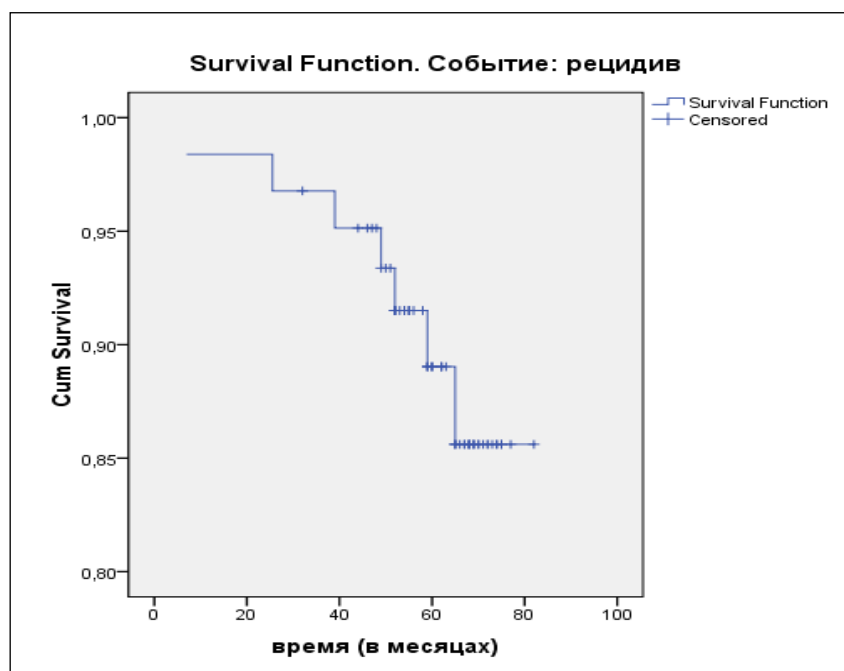
Негизги топто СБРга чалдыккан бейтаптар толук көлөмдө көзөмөлгө алынган. Көзөмөлдөө мөөнөтү аяктаганда 67 бейтаптан 63ү тирүү болгон. Төрт бейтап негизги илдеттин рецидивдешүүсүнөн же өтүшүүсүнөн эмес, коштоочу илдеттерден каза болушкан. Демек, кийинки сүрөттө көрсөтүлгөндөй, негизги топтогу (ИОНТ алган) бейтаптар үчүн жалпы жашап кетүү 94% ды түзгөн. Мында СБРга чалдыккан оорулуулардын бул тобунда рецидивсиз жашап кетүү 100,0% болгон (3.2.4-сүрөт).



3.2.4-сүрөт - Негизги топтогу СБР оорулуулардын жалпы жашап кетүүсү.

Көзөмөл жүргүзүүнүн максималдуу мөөнөтү 74 айды же 6,16 жылды түздү.

Интраоперациялык нур терапиясын алган СБР оорулуулардын шишик процессинин 1-2-стадияларында жашап кетүүсүнүн медианасы $71,567 \pm 1,19$ айга барабар болгон. Мында 95% ИИ 69,233 - 73,902 түзгөн. Көзөмөлдүк топто оорулууларга стандарттуу терапия (операция, химиотерапия жана операциядан кийинки мезгилде бүткүл эмчекти нурга кармоо) колдонулган. Бул бейтаптар ИОНТ алышкан эмес. Аталган топто жети учурда негизги илдеттин рецидиви орун алган. Биринчи учурда рецидив диагноз коюлгандан 36 айдан кийин пайда болгон. Мында көзөмөлдөө мөөнөтү 65 айды түзгөн. Акыркы кароо -текшерүү моментинде бейтап тирүү болгон. Экинчи учурда илдеттин рецидиви СБР диагнозу коюлгандан 7 айдан кийин келип чыккан. Рецидивге каршы терапия жүргүзүлгөн, ошентсе да бейтап 44 айдан кийин негизги илдеттин өтүшүүсүнөн каза болгон. Үчүнчү учурда СБР рецидиви диагноз коюлгандан 36 айдан же 3 жылдан кийин башталып, 2021-жылы мартта акыркы кароо-текшерүү моментинде бейтап тирүү болгон. Төртүнчү бейтапта илдеттин рецидиви 5 жылдан кийин болгон. Бейтап тиешелүү терапияны алып, азыркы учурда тирүү. Бешинчи учурда рецидив СБР диагнозу коюлгандан 39 айдан кийин орун алган. Көзөмөлдөөнүн жалпы мөөнөтү 71 айды түзгөн. Алтынчы бейтап О. Л. А., 56 жашта, рецидивсиз 4 жыл жашаган, рецидивге каршы терапия алган жана азыркы учурда тирүү. Акырында, жетинчи бейтапта илдеттин рецииви 4,5 жылдан кийин башталган, ал эми көзөмөлдөөнүн жалпы мөөнөтү 59 айды түзгөн. Демек, көзөмөлдүк топто СБР менен ооругандардын рецидивсиз жашап кетүүсү 84% түзгөн (3.2.5-сүрөт).



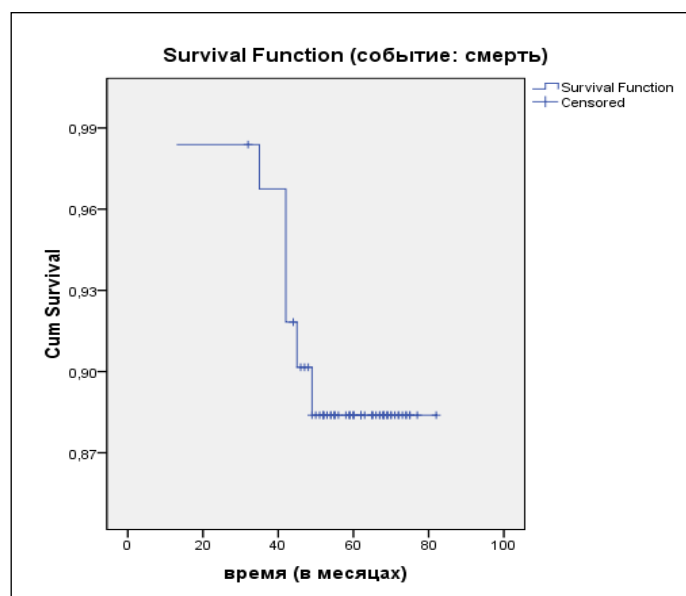
3.2.5-сүрөт - Көзөмөлдүк топто СБР бейтаптардын рецидивсиз жашап кетүүсү.

Тобокелдиктин өсүү функциясы жашап кетүүнүн тескери картинасын чагылдырат. Бул учурда окуя болуп интраоперциялык нур терапиясын албаган көзөмөлдүк топтогу бейтаптарда СБР рецидиви эсептелди. Бул функцияны Hazard function деп да аташат. 1-2-стадия бар бейтаптарда окуя же сүт безинин рагынын рецидиви дээрлик 80 айлык көзөмөлдөөнүн аралыгында оорулуулардын 15%ында учураган. Көзөмөлдүк топто жашап кетүүнүн орточо мезгили $76,881 \pm 1,913$ айды түзгөн, мында 95% ишеним интервалы (ИИ) 73,133 – 80,630 болгон (3.2.3-таблица).

3.2.3-таблица - Оорулуулардын көзөмөлдүк тобунда жашап кетүүнүн ишеним интервалдары менен медианасы

Орто			
Баалоо	Стандарттуу ката	95% Ишеним интервалы	
		Төмөнкү чек	Жогорку чек
76,881	1,913	73,133	80,630

а. Баалоо цензурананган болсо, жашап кетүүнүн кыйла чоң мезгили менен чектелген (3.2.8-сүрөт).



3.2.8-сүрөт - Оорулуулардын негизги тобунда СБР оорулуулардын жалпы окуясыз (өлүм) жашап кетүүсү.

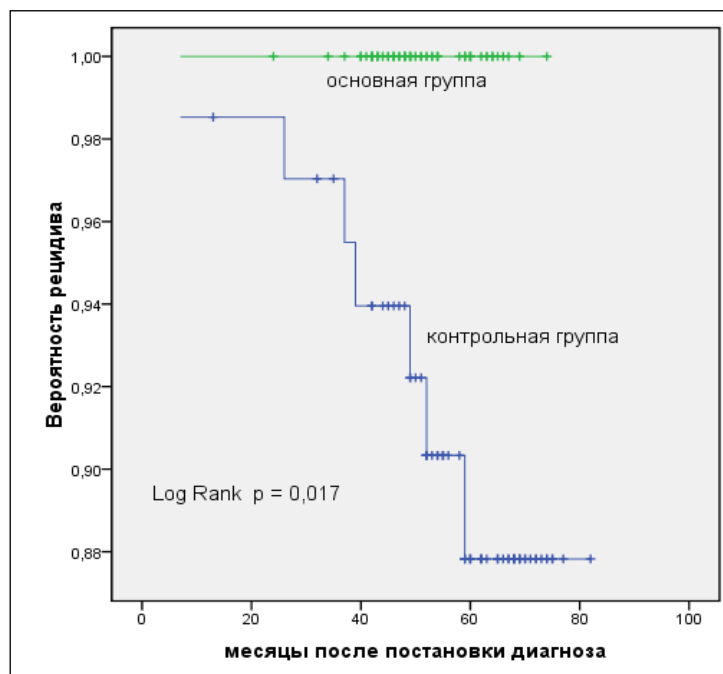
Бардык бейтаптарга ИОНТ жана пластиканын ар кыл түрлөрү менен эмчектин резекциясы түрүндөгү сактап калуучу операция жасалган. Үч эселенген негативдүү СБР бар бейтаптарга операция алдындагы мезгилде, негизинен, антрациклиндер (n=14) менен химиотерапия өткөрүлгөн. Аймактык зоналарда (колтук зонасы) шектүү лимфа түйүндөрү аныкталган учурда айрым бейтаптарга колтукта лимфодиссекция (n=12) жүргүзүлгөн.

Оорулуулардын болжол менен жарымы (55.2%) жабыркаган эмчекке дистанциялык нур терапиясын алышкан. Булар фенотиптик жактан люминалдык В тибинде, үч эселенген негативдүү СБР жана оң статустагы Her-2 болгон алгачкы мезгилдеги СБРга чалдыккан бейтаптар болгон. Дистанциялык нур терапиясы жабыркаган бүткүл эмчекке ИОНТ жана хирургиялык этаптан кийин 30-35 Гр суммалык дозада жүргүзүлгөн. Фракциялоо методу кадимки болгон.

Сүт безинин рагынын 1-2a,b стадиялары бар бейтап аялдар анализденүүчү эки топко бөлүштүрүлгөнү белгилүү – шишикти хирургиялык резекция учурунда шишик орун алган жерге интраоперациялык нур терапиясын алган биринчи же негизги топ жана интраоперациялык нур терапиясыз комплекстүү дарылоо алган көзөмөлдүк топ.

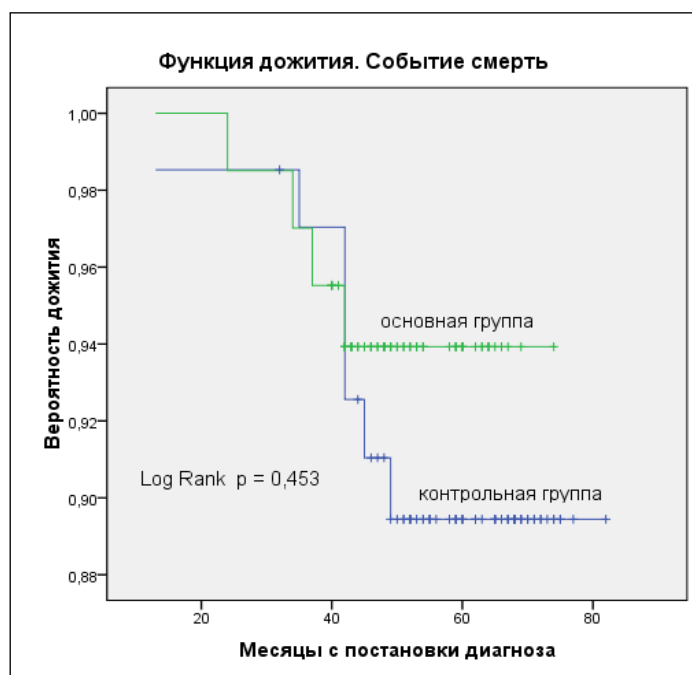
3.2.9-сүрөттө негизги жана көзөмөлдүк топтогу СБР оорулуулардын жашап кетүүсүнүн ийри сызыктары көрсөтүлгөн. Берилген диаграммадан көрүнүп тургандай, ИОНТ алган оорулуулардын негизги тобунда рецидивсиз 80 айлык жашап кетүү 100 % түзгөн. Бир дагы бейтапта илдеттин жергиликтүү рецидивин пайда болгон эмес.

Көзөмөлдүк топто (интраоперациялык нур терапиясыз) жашап кетүү 84% түзгөн. Лог-ранк тестти пайдалануу менен эсептөөлөр негизги жана көзөмөлдүк топтогу жашап кетүү көрсөткүчтөрүндөгү айырма статистикалык жактан анык ($p = 0,017$) болгонун көрсөттү.



3.2.9-сүрөт - Негизги жана көзөмөлдүк топтордо СБРнын 1-2-стадияларында оорулуулардын рецидивсиз жашап кетүүсү.

Кийинки диаграммада (3.29-сүр.) калган өмүрүн жашоо функциясы көрсөтүлгөн, анда окуя болуп негизги жана көзөмөлдүк топтогу СБР бейтаптардын өлүмү эсептелет. Жогоруда негизги топтон 4 бейтап каза болгонун белгилегенбиз. Алардын бардыгы негизги илдеттен эмес, өтүшүү же рецидивдешүү менен байланышы жок башка коштоочу патологиядан улам каза болушкан. Көзөмөлдүк топто 7 бейтап өлүмгө дуушар болгон.



3.2.9-сүрөт - Негизги жана көзөмөлдүк топтордо СБРнын 1-2-стадияларында оорулуулардын окуясыз (өлүм) жашап кетүүсү.

3.3. Оорулуулардын негизги жана көзөмөлдүк топторунда илдеттин күчөп кетиши. Күчөп кетүүлөрдү баалоодо сүт безиндеги нур терапиясынан жана операциялык дарылоодон кийин жумшак ткандардын фиброзу, операциядан кийинки гематома, теринин тырык болуп бүтүшү ж.б. өзгөрүүлөрдү баалап чыгуу мүмкүндүгүн камсыздоочу LENT-SOMA модификацияланган шкаласы колдонулган. Жеңил даражадагы фиброз 2 учурда же 2,6% байкалган Май тканынын некрозу (липонекроз) биздин байкоодо кездешкен жок. Бир учурда операциядан кийинки гематома (1,3%) орун алды. Ошондой эле теринин тырык болуп бүтүшү да бир учурда (1,0%) кездешти. Сизгенүү процесстери: эки бейтапта жараат инфекциялары келип чыккан, аларга хирургиялык кийлигишүү зарылдыгы талап кылынбастан (2,6%), антибиотиктерапиясы жүргүзүлдү. Жалпысынан, ар кыл мүнөздөгү 6 күчөп кетүү аныкталып, алар 7,6% түзгөн. СБР менен ооругандардын негизги жана контролдук топтордогу күчөп кетүүлөр боюнча салыштырма маалыматтар 3.3.1-таблицада келтирилген.

3.3.1-таблица - Негизги жана көзөмөлдүк топтордо операциядан кийинки жердик мүнөздөгү күчөп кетүүлөр

Күчөп кетүүлөр	Негизги топ n=67	Көзөмөлдүк, n=69
Жумшак ткандардын жеңил даражадагы фиброз	2 (3,0%)	4 (5,8%)
Жумшак ткандардын оор даражадагы фиброз	-	2 (2,9%)
Операциядан кийинки гематома	1 (1,5%)	3 (4,3%)
Теринин тырык болуп бүтүшү	1 (1,5%)	2 (2,9%)
Жараат инфекциялары	2 (3,0%)	5 (7,2%)
Май тканынын некрозу	-	1 (1,5%)
Бардыгы	6 (8,9%)	17 (24,6%)

ИОНТ албаган оорулуулардын тобунда дээрлик бардык күчөп кетүүлөр боюнча учуроо жыштыгы жогору болгон. Жумшак ткандардын жеңил даражадагы фиброзу, жараат инфекциялары жана теринин тырык болуп бүтүшү дээрлик эки эсе көп орун алган. Ошондой эле көзөмөлдүк топто бир учурда май тканынын некрозу байкалган.

Жалпысынан, негизги топто күчөп кетүүлөр 67ден 6 учурда же 8,9% кездешсе, көзөмөлдүк топто – 17 же 24,6% болгон. Илдет күчөп кеткен чакан топтордо байкоолордун саны аз болгондуктан, күчөп кетүүлөр боюнча өз-өзүнчө салыштыруу мүмкүн болбоду. Бирок жалпысынан салыштырууда анык маалыматтар алынды. z критерийи 2,562ге барабар болду, бул бир издүү ыктымалдык 0,0074 тү, ал эми эки издүү – 0,0147 ни түзгөнүн билдирет. Демек, ИОНТ алган оорулуулардын тобунда ар кыл мүнөздөгү күчөп кетүүлөр ИОНТ албаган оорулуулардын тобуна караганда статистикалык жактан ишенимдүү аз болгон ($p < 0,001$) (3.3.2-таблица).

3.3.2-таблица - Көз карандысыз эки пропорциянын ортосундагы айырмалардын статистикалык мааниси (көзөмөлдүк жана негизги топ)

Негизги топ	Көзөмөлдүк топ
$k_a = 6$	$k_b = 17$
$n_a = 67$	$n_b = 69$
$p_a = 0,0869$	$p_b = 0,0264$
$p_a - p_b = 0,1568$	
$z = 2,439$	
Ыктымалдуулук	
Бир жолдуу	Эки жолдуу
0,0074	0,0147

Андан соң көз карандысыз эки пропорциянын ортосундагы айырмалар үчүн ишеним интервалын эсептеп чыгардык. Көз карандысыз эки пропорциянын ортосундагы айырмалар үчүн 95% ишеним интервалынын төмөнкү жана жогорку чектери Роберт Ньюкомб, андан кийин Э.Б.Уилсон тарабынан сыпатталган эки методго ылайык эсептелип чыгарылды. Биринчи метод Э. Б. Уилсондун процедурасын үзгүлтүксүздүктү коррекциялоосуз пайдаланат; экинчиси Уилсондун процедурасын үзгүлтүксүздүктү коррекциялоо менен пайдаланат (3.3.3-таблица).

3.3.3-таблица - Көзөмөлдө жана негизги топто күчөп кетүүлөрдүн көз карандысыз эки пропорциясынын ортосундагы айырма үчүн ишеним интервалы

Көзөмөлдүк топ	Негизги топ
$k_a = 17$	$k_b = 6$
$n_a = 69$	$n_b = 677$
$p_a = 0,2464$	$p_b = 0,0896$
$p_a - p_b = 0,1568$	

Мында үзгүлтүксүздүктү коррекциялоосуз 95% ИИ төмөнкүгө барабар болгон – төмөнкү чеги 0,0303, жогорку чеги – 0,2798. Ал эми үзгүлтүксүздүктү коррекциялоо бар 95% ИИде төмөнкү жана жогорку чектер үчүн тиешелүү түрдө 0,0195 жана 0,2888 түзгөн.

Оорулуулардын негизги тобунда жакшы косметикалык натыйжалар 43 (62,3%) учурда, канааттандыруу натыйжалар 20 (29,0%) учурда орун алса, канааттандыруу эмес натыйжалар 6 (8,7%) учурда байкалган.

Косметикалык натыйжалардын салыштырма мүнөздөмөсү 3.3.4-таблицада берилген.

3.3.4-таблица - Негизги жана көзөмөлдүк топто дарылоодон кийинки косметикалык натыйжалар

Топтор	Натыйжалар (абс..ж.%)		
	Жакшы	Канааттандыруу	Канааттандыруу эмес
Негизги	55 (70,5%)	23 (29,5%)	-
Көзөмөлдүк	43 (62,3%)	20 (29,0%)	6 (8,7%)
Z критерийи	2,569	0,67	-
P	0,0051	0,2514	-

Берилген 3.3.4-таблицадан ИОНТнын жардамы менен дарылоодон кийин жакшы косметикалык натыйжалар негизги топто көзөмөлдүк топко караганда

статистикалык жактан ишенимдүү дурус экендиги көрүнүп турат ($p < 0,05$). Канаттандыруу натыйжалар боюнча топтордун ортосунда олуттуу айырма байкалган эмес ($p > 0,05$). Канааттандыруу натыйжалар боюнча салыштыруу мүмкүн болгон жок, анткени негизги топто бул белги боюнча байкоолор катталган эмес.

Күчөп кетүүлөрдү жана косметикалык натыйжаларды баалап чыгууда LENT-SOMA модификацияланган шкаласы менен глобалдык косметикалык шкала колдонулган (3.3.5-таблица).

3.3.5-таблица - LENT-SOMA модификацияланган шкаласы жана глобалдык косметикалык шкала

Критерийлер	LENT-SOMA модификацияланган шкаласы				
Даража	0	1	2	3	4
Жумшак ткандардын фиброзу	Жок	Билинер-билинбес, катуулануунун көбөйүшү	Так байкалган катуулануу	Олуттуу катуулануу	-
Ретракция	Жок	Бар	-	-	-
Жара	Жок	Бар	-	-	-
Гиперпигментация	Жок	Убактылуу\жеңил	Туруктуу, жайылган	-	-
Оору	Жок	Сейрек, минималдуу	Кээде, чыдай турган	Туруктуу, катуу	Дайыма, азаптуу
Телеангиоэктазия	Жок	Бар	-	-	-
Колдун шишиши	Жок	Асимптоматикалык	Симптомдор	Экинчилик дисфункция	-
Ткандардын катуулануусу	Жок	Жеңил (2-4см)	Орточо (4-6 см)	Ачык байкалган (6-8 см)	Массивдүү 8 см чоң
Критерийлер	Глобалдык косметикалык баалоо				
Даража	-	1	2	3	4
Косметика	-	Жакшы	Канааттандыруу	Канааттандыруу эмес	Начар

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАМАЛАР:

1. СБРдын алгачкы стадияларында (Ia, Ib, IIa) шишик орун алган жерге интраоперациялык нур терапиясын жүргүзүү сунуш кылынат

2. СБРдын люминалдык А тибинде шишик орун алган жерге бир жолку доза 21 Гр түзөт.

3. СБРдын люминалдык В тибинде, сүт безинин үч эселенген негативдүү рагында жана СБРдын Her 2 neu оң болгон тибинде жабыркаган бүткүл эмчекти андан кийин нурга кармоо менен 12 Гр дозадагы ИОНТ көрсөтүлөт.

4. СБРдын алгачкы стадиялары бар оорулууларды дарылоонун натыйжалары дарылоо мекемелерине сунушталат, ал эми ИОНТтун теориялык негиздерин маммолог, онколог адистерди окутуп-үйрөтүүдө пайдаланууга болот.

КОРУТУНДУ:

1. Интраоперациялык нур терапиясы сүт безинин рагынын I-IIa стадиясында дарылоонун натыйжалуу методу болуп эсептелет. Люминалдык А тибинде 21 Гр жана 10 Гр дозада жана андан соң СБРдын башка фенотиптеринде бүткүл эмчекти нурга кармоо менен жүргүзүлгөн интраоперациялык нур терапиясы СБРдын алгачкы стадиялары бар оорулууларды дарылоо тактикасын тандап алууда адекваттуу болуп саналат.

2. ИОНТ менен комбинацияда комплекстүү дарылоо алган СБР бейтаптарда рецидивсиз жашап кетүү 100% түздү, ал эми көзөмөлдүк топто (ИОНТсуз) 84% болду ($p < 0,001$).

3. ИОНТ колдонулган топто окуясыз жалпы жашап кетүү 94%, ал эми көзөмөлдүк топто 88% түзгөн.

4. ИОНТ бустер катары периоперациялык күчөп кетүүлөрдүн жыштыгы көбөйбөстөн коопсуз жана жакшы кабыл алынган терапия болуп саналат. ИОНТ колдонулган оорулуулардын тобунда жакшы косметикалык натыйжалар 55 (70,5%) учурда, канааттандыруу натыйжалар 23 (29,5%) учурда белгиленсе, канааттандыруу эмес натыйжалар катталган жок. Көзөмөлдүк топто косметикалык натыйжалар кыйла начар чыкты: «жакшы натыйжалар» белгиси боюнча олуттуу айырмачылык байкалды.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫК КӨРГӨН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. **Куланбаев, Е. М.** Предварительные результаты интраоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы [Текст] / Е. М. Куланбаев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2017. – Т.17, № 10. - С. 58-61; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/32/1405>

2. **Куланбаев, Е. М.** Интраоперационная лучевая терапия рака молочной железы (Обзор литературы) [Текст] /Е. М. Куланбаев, Д. А. Даулетбаев, Э. К. Макимбетов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2018. – Т. 18, № 2. - С.64-67; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/9/117>

3. **Куланбаев, Е. М.** Значение края резекции в мультидисциплинарном подходе при лечении рака молочной железы [Текст] / Е. М. Куланбаев, Э. К. Макимбетов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2017. - № 10. - С.58-61; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/32/1405>

4. **Куланбаев, Е. М.** Исходы внутриоперационной лучевой терапии рака молочной железы [Текст] / Е. М. Куланбаев, Э. К. Сорокин А. А. // Журнал ВАК РФ. Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №3; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29752>

5. **Куланбаев, Е. М.** Динамика онкологической заболеваемости молочной железы по Республике Казахстан [Текст] // Е. М. Куланбаев, Сактаганов М. И, Абдукаримова Д. Х., Джакипбаева А. К., Танжарыков Е. С., Сметов С. Б. // Журнал «Онкология и радиология Казахстана». - 2011. - № 10. - С.21-22; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://oncojournal.kz/dinamika-onkologicheskoy-zabolevamo-2/>

6. **Куланбаев, Е. М.** Лечение раннего рака молочной железы (органосохранные операции и облучение) [Текст] / Е. М. Куланбаев, Э. К. Сорокин А. А. // Журнал Научное обозрение 2022. 12-17. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/issue/view?id=34>

Куланбаев Едил Мендуллаевичтин 14.01.12 – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазган «Сүт безинин рагын хирургиялык дарылоодо интраоперациялык нур терапиясы» аттуу диссертациясынын РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: сүт безинин рагы, нур терапиясы, интраоперациялык, алгачкы стадиялар, дарылоонун натыйжалары, жашап кетүү.

Изилдөөнүн максаты: хирургиялык дарылоо этабында интраоперациялык нур терапиясын колдонуу жолу аркылуу дарылоонун натыйжалуулугун жогорулатуу, ремиссия мөөнөттөрүн узартуу жана сүт безинин рагына чалдыккан оорулуулардын жашап кетүү мүмкүнчүлүгүн жогорулатуу.

Изилдөө объектиси: сүт безинин рагына чалдыккан 136 оорулуу (67 оорулуу көзөмөлдүк жана 69 оорулуу негизги топто). Негизги топто бейтаптар интраоперациялык нур терапиясын (ИОНТ) алышты. Көзөмөлдүк топто оорулууларга стандарттуу дарылоо жүргүзүлгөн.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык мүнөздөмөлөр (жаш-курагы, шишиктин өлчөмү), морфологиялык параметрлер (лимфа түйүндөрүнүн статусу, шишиктин рецептордук статусу), терапиялык мүнөздөмөлөр (химиотерапия, нур терапиясы, операциялык орун, мобилдик электрон тездеткичин колдонуу), терапиянын натыйжалары (күчөп кетүүлөр, божомол жана жашап кетүү).

Изилдөөнүн методдору. Диссертациялык ишти аткарууда кийинкидей изилдөө методдору колдонулду: клиникалык, патоморфозду изилдөө менен морфологиялык, статистикалык, жашап кетүүнү анализдөө. Алсак, сүт безин жана көкүрөк клеткасынын органдарын милдеттүү түрдө рентгенологиялык изилдөө, жоон ичегини биопсияны кошкондо, эндоскопиялык изилдөө, сүт безин, колтук жана акыректин үстүндөгү аймактарды, ич көндөйүн, боорду, бөйрөктөрдү, кичи жамбаш чарасынын органдарын УДИ жүргүзүлгөн. Ошондой эле бардык оорулууларга сырткы дем алуу функцияларын изилдөө, электрокардиография жана кандын жалпы клиникалык анализи жасалган. Көрсөтмөлөрдүн негизинде кичи жамбаш чарасынын компьютердик томографиясы, скелеттин сцинтиграфиясы, бөйрөктөрдү сканерлөө жасалды. Шишиктин морфологиялык ырасталышы милдеттүү болуп, изилденүүчү бардык топтордо аткарылды. Андан соң курамында радиолог, онколог хирург жана химиотерапев болгон дарыгерлердин консилиуму өткөрүлдү.

Алынган жыйынтыктар жана алардын илимий жаңылыгы. Казакстан Республикасында сүт безинин рагында интраоперациялык нур терапиясынын заманбап методикалары алгачкы ирет колдонууга киргизилди. Интраоперациялык нур терапиясын колдонууда сүт безинин шишигинин

фенотибине жараша божомолдук факторлор биринчи жолу изилдеп-үйрөнүлдү. Ар бир конкреттүү учурда илдеттин божомолун изилдеп-үйрөнүү жана интраоперациялык нур терапиясына жекече мамиле кылуу методунун баалуулугун аныктоо үчүн клиникалык, патоморфологиялык жана имуногистохимиялык (ИГХ) изилдөөлөрдөн алынган маалыматтарды көп факторлуу анализдөө ишке ашырылды. Интраоперациялык нур терапиясы сүт безинин рагынын I-IIa стадиясында дарылоонун натыйжалуу методу экени көрсөтүлдү. Люминалдык А тибинде 21 Гр жана 12 Гр дозада жана андан соң СБРнын башка фенотиптеринде бүткүл эмчекти нурга кармоо менен жүргүзүлгөн интраоперациялык нур терапиясы СБРнын алгачкы стадияларына чалдыккан оорулууларды дарылоо тактикасын тандап алууда адекваттуу ыкма болуп саналат. ИОНТ менен комбинацияда комплекстүү дарылоо алган СБР бейтаптарда рецидивсиз жашап кетүү 100% түздү, ал эми көзөмөлдүк топто (ИОНТсуз) 84% болду. ИОНТ колдонулган топто окуясыз жалпы жашап кетүү 94%, ал эми көзөмөлдүк топто 88% түзгөн. ИОНТ бустер катары периоперациялык күчөп кетүүлөрдүн жыштыгы көбөйбөстөн коопсуз жана жакшы кабыл алынган терапия болуп саналат. Косметикалык натыйжалар көзөмөлдүк топто 43 (62.3%) болсо, ИОНТ колдонулган оорулуулардын тобунда 55 (70,5%) көрсөткүчү менен кыйла жакшы деп табылган, ал эми канааттандырырлык натыйжалар 23 (29,5%) деп катталып, канааттандырырлык эмес натыйжалар катталган эмес.

Пайдалануу чөйрөсү: онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Куланбаева Едиля Мендуллаевича на тему «Интраоперационная лучевая терапия в хирургическом лечении рака молочной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, интраоперационная, ранние стадии, результаты лечения, выживаемость.

Цель исследования: повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных раком молочной железы путем применения интраоперационной лучевой терапии на этапе хирургического лечения.

Объект исследования: 136 больных раком молочной железы (67 контроль и 69 основная группа). В основной группе пациентки получили интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ). В контрольной группе больные получили стандартное лечение.

Предмет исследования: клинические характеристики (возраст, размеры опухоли), морфологические параметры (статус лимфоузлов, рецепторный

статус опухоли), терапевтические характеристики (химиотерапия, лучевая терапия, операционное ложе, использование мобильного ускорителя электронов), результаты терапии (осложнения, прогноз и выживаемость).

Методы исследования: При выполнении диссертационной работы проводились следующие методы исследования: клинический, морфологический с изучением патоморфоза, статистический, анализ выживаемости. Так, в обязательном порядке проводилось рентгенологическое исследование молочной железы и органов грудной клетки, эндоскопическое исследование прямой кишки, включая биопсию, УЗИ молочной железы, подмышечных, надключичных областей и брюшной полости, печени, почек, органов малого таза. Также всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография и общеклинические анализы крови. По показаниям проводили компьютерную томографию малого таза, сцинтиграфию скелета, сканирование почек. Морфологическое подтверждение опухоли было обязательным и выполнено во всех исследуемых группах. Далее проводился консилиум врачей в составе радиолога, онколога хирурга и химиотерапевта.

Полученные результаты и их научная новизна: Впервые в Республике Казахстан внедрены современные методики интраоперационной лучевой терапии при раке молочной железы. Изучены прогностические факторы в зависимости от фенотипа опухоли молочной железы при использовании интраоперационной лучевой терапии. Проведен многофакторный анализ полученных данных клинических, патоморфологических и иммуногистохимических исследований (ИГХ) для изучения прогноза заболевания в каждом конкретном случае и определения ценности метода индивидуального подхода к интраоперационной лучевой терапии. Интраоперационная лучевая терапия является эффективным методом лечения при I-IIa стадии рака молочной железы. Интраоперационная лучевая терапия при люминальном А типе в дозе 21 Гр. и 12 Гр. с последующим облучением всей груди при других фенотипах РМЖ является адекватной в выборе тактики лечения больных с ранними стадиями РМЖ. У пациенток РМЖ получивших комплексное лечение в комбинации с ИОЛТ безрецидивная выживаемость составила 100%, тогда как в контрольной группе (без ИОЛТ) – 84%. Общая безсобытийная выживаемость в группе с ИОЛТ была равна 94%, а в контроле – 88%. ИОЛТ в качестве бустера является безопасной и хорошо переносимой терапией без увеличения частоты периоперационных осложнений. В группе больных с ИОЛТ хорошие косметические результаты были отмечены в 55 (70,5%) случаях, были статистически достоверно лучше чем в контрольной группе 43 (62,3%), удовлетворительные в 23 (29,5%) и неудовлетворительные – не отмечены.

Область применения: онкология.

SUMMARY

of the dissertation of Kulanbaev Edil Mendullaevich on the topic “Intraoperative Radiation Therapy in Surgical Treatment of Breast Cancer” for the degree of Candidate of Medical Sciences, Major: 14.01.12 - oncology

Keywords: breast cancer, radiation therapy, intraoperative, early stages, treatment results, survival.

Purpose of the study: to increase the effectiveness of treatment, lengthen remission periods and increase survival of patients with breast cancer through the use of intraoperative radiation therapy at the stage of surgical treatment.

Object of the study: 136 patients with breast cancer (67 in the control group and 69 in the treatment group). In the treatment group, patients received intraoperative radiation therapy (IORT). In the control group, patients received standard treatment.

Subject of the study: clinical characteristics (age, tumor size), morphological parameters (status of lymphatic nodes, receptor status of the tumor), therapeutic characteristics (chemotherapy, radiation therapy, surgery table, use of a mobile electron accelerator), treatment results (complications, prognosis and survival).

Research methods: When performing the dissertation work, the following research methods were carried out: clinical, morphological with the study of pathomorphism, statistical, and survival analysis. Thus, the radiation examination of the breast and chest organs, endoscopic examination of the rectum, including biopsy, ultrasound of the breast, axillary, supraclavicular regions and abdominal cavity, liver, kidneys, pelvic organs were mandatory. In addition, all patients underwent a study of the function of external respiration, electrocardiography and general clinical blood tests. According to the indications, computed tomography of the pelvis, skeletal scintigraphy, and kidney scanning were performed. Morphological confirmation of the tumor was mandatory and performed in all study groups. Then, a consultation of doctors was held consisting of a radiologist, an oncologist, a surgeon and a chemotherapist.

The results obtained and their scientific novelty. For the first time in the Republic of Kazakhstan, modern methods of intraoperative radiation therapy for breast cancer have been introduced. Prognostic factors have been studied depending on the phenotype of the breast tumor when using intraoperative radiation therapy. A multifactorial analysis of the obtained data from clinical, pathomorphological and immunohistochemical studies (IHSs) was carried out to study the prognosis of the disease in each specific case and determine the value of an individual approach to intraoperative radiotherapy. Intraoperative radiation therapy is an effective treatment method for stage I-III breast cancer. Intraoperative radiation therapy for luminal type A at a dose of 21 Gy and 12 Gy, followed by irradiation of the entire breast with other breast cancer phenotypes, is adequate in choosing treatment tactics for patients

with early stages of breast cancer. In breast cancer patients who received complex treatment in combination with IORT, the recurrence-free survival rate was 100%, whereas in the control group (without IORT) it was 84%. The overall event-free survival in the IORT group was 94%, and in the control group - 88%. IORT as a booster is a safe and well-tolerated therapy without increasing the frequency of perioperative complications. In the group of patients with IORT, good cosmetic results were noted in 55 (70.5%) cases, were statistically significantly better than in the control group 43 (62.3%), satisfactory in 23 (29.5%) and unsatisfactory were not noted.

Area of application: oncology.



Кагаздын форматы 60 x 90/16. Көлөмү 1,5 б.т.
Кеңсе кагазы. Тираж 50 нуска.
«Соф Басмасы» ЖЧК тарабынан басылып чыкты
720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92