

KOLOREKTAL SARATON BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA MAQSADLI DAVOLASH TAKTIKASINI INDIVIDUALLASHTIRISH IMKONIYATLARINI O'RGANISH METASTATIK JIGAR SHIKASTLANISHI BILAN

Qobilov O.R.,¹ Niyozova Sh.X.¹, Sobirjonov I.I.²

1 Toshkent davlat tibbiyot universiteti, O'zbekiston Respublikasi Toshkent shahri

2 O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Respublika ixtisoslashtirilgan

onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy markazi, Toshkent shahri

Hozirgi vaqtda jigar metastazlari bo'lgan kolorektal saraton (KRS) bilan og'rigan bemorlarda davolash taktikasi va maqsadli terapiyadan foydalanish bo'yicha turli xil fikrlar mavjud. Tadqiqotga KRS va metastatik jigar kasalligi bo'lgan 75 bemor kiritildi. Barcha bemorlar bevacizumab va cetuximab maqsadli dorilar bilan birgalikda XELOX / FOLFOX4 rejimlariga muvofiq operatsiyadan oldin kimyoterapiya (KT) oldilar. Eng yaxshi davolash natijalari bevacizumab bilan kimyoterapiya kombinatsiyasi bilan ko'rsatildi. Jigar metastazlari bo'lgan KRS bilan og'rigan bemorlarni uzoq muddatli davolash natijalariga ta'sir ko'rsatadigan individual klinik va laboratoriya xavf omillari aniqlandi, bu esa ushbu toifadagi bemorlarda maqsadli davolash taktikasini individuallashtirishga yordam berishi mumkin.

Kalit so'zlar: bevasizumab, individual omillar, kolorektal saraton, jigar metastazlari, kimyoterapiya, tsetuksimab

Kolorektal saraton (KRS) zamonaviy onkologiyaning jiddiy muammosi bo'lib, butun dunyoda, shu jumladan, O'zbekistonda kasallanish va o'lim ko'rsatkichlarining tobora ko'payib borishi bilan bog'liq. Shu bilan birga, KRS o'lim darajasining yuqori darajasi bilan tavsiflanadi, bu onkologik kasalliklar orasida dunyoda o'rtacha ikkinchi o'rinni egallaydi [6]. KRS gematogen metastazlari o'simta hujayralarining portal tizimi orqali kirib borishi natijasida jigarga tarqalishining asosan tarqalishi bilan tavsiflanadi, bu esa jarrohlik aralashuv samaradorligini pasaytiradi. KRS bilan og'rigan bemorlarda boshqa birgalikda

jigardan ekstra uzoq metastazlarning mavjudligi ham tez-tez uchraydi va kasallikning ijobiy natijasi ehtimolini kamaytiradi [1,5,11].

Uzoq vaqt davomida metastatik jigar kasalligi bo'lgan KRS uchun kimyoterapiya (KT) oksaliplatin, irinotekan, shuningdek 5-florourasil (5-FU) va leykovorin kabi sitostatikalar bilan davolash standartlaridan foydalangan. Turli xil randomizatsiya qilingan sinovlarda 5-FUning boshqa dorilar bilan kombinatsiyasi kimyoterapiyaga o'simta javob tezligini, shuningdek, KRS bilan og'rigan bemorlarda o'rtacha umumiy omon qolishni oshirishga olib keladi va oksaliplatin bilan FOLFOX4, kapesitabin va oksaliplatin bilan XELOX, shuningdek FOLFIRI yoki XELIRI) kabi kimyoterapiya rejimlari davolash standartlariga kiritilgan [10,12]. So'nggi yillarda oshqozon-ichak trakti o'smalariga kimyoterapevtik ta'sir ko'rsatish arsenali davolanishni individuallashtirishga imkon beruvchi maqsadli dorilar bilan to'ldirildi. Shu bilan birga, KRS bilan og'rigan bemorlarni birgalikda davolashda rejimlar, shuningdek, kimyoterapiya rejimlarining modifikatsiyasi ham mavjud, bu esa davolanishga va bemorning omon qolishiga umumiy o'simta reaksiyasining ko'payishiga yordam beradi [2,7,8].

Hozirgi kunda mavjud adabiyotlarda metastatik jigar kasalligi bo'lgan KRS bemorlarini davolashda sitotoksik terapiya bilan birgalikda ishlatilganda maqsadli dorilarning samaradorligi to'g'risida heterojen va kam ma'lumotlar mavjud. Bundan tashqari, sitotoksik terapiya bilan birgalikda ishlatilganda qaysi maqsadli agentlar eng samarali bo'lishi mumkinligi hali yaxshi ma'lum emas. Shuni ham ta'kidlash kerakki, bugungi kunda uzoq metastazlar bo'lgan KRSni davolashning yagona standartlari mavjud emas va ushbu toifadagi bemorlar uchun terapiyani tanlashda yagona taktika mavjud emas [3,4,9,11].

Tadqiqotning maqsadi metastatik jigar shikastlanishi bo'lgan kolorektal saraton bilan og'rigan bemorlarda kombinatsiyalangan terapiyaning samaradorligiga ta'sir qiluvchi klinik va laboratoriya omillarini o'rganish edi.

Tadqiqot obyektlari va usullari. Tadqiqotga 2015-yildan 2024-yilgacha bo'lgan davrda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining RSPC O&R da ko'rikdan o'tgan va davolangan metastatik jigar shikastlanishi bo'lgan kolorektal saraton (KRS) bilan og'rigan 75 bemor kiritilgan. Barcha bemorlarga morfologik jihatdan tasdiqlangan yo'g'on

ichak adenokarsinomasi tashxisi qo'yilgan. Barcha bemorlarga maqsadli bevacizumab va setuksimab dorilari bilan birgalikda floropirimidinlar va oksaliplatin yoki irinotekan (XELOX / FOLFOX4 rejimlari) bilan kimyoterapiya (KT) berilgan. Kimyoterapiyaning samaradorligi RECIST mezonlariga muvofiq baholandi. KT tekshiruvi va ultratovush tekshiruvi RECIST mezonlariga muvofiq davolanish boshlanganidan keyin har 6 dan 8 haftagacha amalga oshirildi. Antiretroviral terapiyaning yon ta'sirining jiddiyligi NCI CTCAE toksiklik o'lchovi V.4.0 (2009) yordamida baholandi.

Umuman olganda, erkaklar va ayollar ulushi o'rtasida sezilarli farq yo'q edi - mos ravishda 52.6% va 47.4%. Bemorlarning o'rtacha yoshi $62,3 \pm 4,9$ yoshni tashkil etdi, bemorlarning eng katta ulushi (52,3%) 60 yoshdan oshgan. Tadqiqotdagi barcha bemorlar tanlangan rejimga qarab uch guruhga bo'lindi:

- 1) XELOX / FOLFOX4 rejimlari bo'yicha standart operatsiyadan oldingi polikimyoterapiyani olgan bemorlar (n=34);
- 2) XELOX/FOLFOX4 + bevacizumab (n=23) rejimlari bo'yicha operatsiyadan oldingi polikimyoterapiya olgan bemorlar;
- 3) XELOX/FOLFOX4+cetuximab (n=18) rejimlari bo'yicha operatsiyadan oldingi polikimyoterapiya olgan bemorlar.

Tadqiqot natijalari. Barcha bemorlarda rektal adenokarsinoma gistologik tekshiruvdan o'tkazildi. Shu bilan birga ko'pchilik hollarda 36 bemorda 48,0% hollarda o'rta darajada differentsiatsiyalangan adenokarsinoma topildi. 27 (36,0%) bemorda yomon differentsiatsiyalangan adenokarsinoma va 12 (16,0%) bemorda yuqori darajada differentsiatsiyalangan adenokarsinoma aniqlandi. asta-sekin ularning xarakterli morfologik xususiyatlarini yo'qotadi.

Ultratovush tekshiruvi KRS bilan og'rigan barcha 75 bemorda qorin bo'shlig'ida o'simta jarayoni aniqlandi. Ushbu tadqiqotda 56 (74.7%) bemor heterojen tuzilishga ega va 19 (25.3%) bir hil o'simta tuzilishiga ega edi. 32 (42.7%) bemorlarda o'simta aniq konturlarga ega edi va 43 (57.3%) bemorlarda o'simta konturlari aniq emas edi. Tekshiruv shuni ko'rsatdiki, 15 (20.0%) bemorda retroperitoneal bo'shliqning metastatik limfa tugunlari konglomerati va 63 (84.0%) bemorda jigar metastazlari bor. Bundan tashqari, 15 (20.0%) bemorda paraaortik va / yoki parakaval limfa tugunlari shikastlangan.

Retroperitoneal organlarni tekshirishda 9 (12,0%) bemorda ureterogidronefroz belgilari aniqlandi.

Standart tadqiqotga qo'shimcha ravishda, jarayonning mahalliy tarqalishini aniqlash uchun KRS bilan og'rigan 24 (32,0%) bemorda transrektal sonografiya o'tkazildi. Ushbu usul radikallik nuqtai nazaridan keyingi eng munosib jarrohlik davolashni amalga oshirish uchun jarayonning mahalliy tarqalishi bilan bemor tomonidan amalga oshirildi. Transrektal sonografiya bo'ylama o'lchamida 5,5 dan 14 sm gacha bo'lgan mahalliy yoyilgan saraton o'smasi mavjudligini aniqladi. Ulardan 18 bemorda (75,0%) sonografiya jarayonda pararektal to'qimaning ishtiroki, 20 (83,3%) bemorda esa mintaqaviy limfa tugunlari lezyonlari aniqlandi.

Kompyuter tomografiyasi (KT) tekshiruvi barcha 75 KRS bemorlarida o'tkazildi. Shu bilan birga, KT sezuvchanligi KRSda 95,2% ni tashkil etdi, ushbu tekshirish usulida bemorlarning atigi 4,8% da yo'g'on ichak o'smalari topilmadi. CRK bilan og'rigan bemorlarda o'simta jarayoni mavjud bo'lganda 78,7% hollarda o'simta tuzilishining turdoshligi qayd etilgan, 85,3% hollarda pararektal zonaga tarqalishi mumkin bo'lgan shakllanish konturlarining noaniq ekanligi aniqlangan. Tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, ko'plab jigar metastazlari eng keng tarqalgan (92,0%), undan keyin bilobar jigar metastazlari (81,3%). Bemorlarning 14,7% bemorlarda monolobular jigar metastazlari, 10,7% bemorlarda monolobulyar metastazlar va KRS bemorlarining 2,7% da yakka jigar metastazlari tashxis qo'yilgan.

Bizning tadqiqotimiz shuningdek, davolash rejimiga maqsadli dori-darmonlarni qo'shish umumiy omon qolishni va kasallikning rivojlanishi vaqtini sezilarli darajada yaxshilaganligini ko'rsatdi (Jadval 1). Shu bilan birga, XELOX / FOLFOX4 + bevacizumab bilan operatsiyadan oldingi kimyoterapiyani o'z ichiga olgan davolash rejimlari yaxshi natijalarni ko'rsatdi, maqsadli agent setuksimab esa past natijalarni ko'rsatdi.

Jadval 1.

Kolorektal saraton kasallarida omon qolish darajasi

Ko'rsatkichlar	1-guruh	2-guruh	3-guruh
----------------	---------	---------	---------

Omon qolish	(n=34)	(n=23)	(n=18)
	95% CI:		
Jami o'rtacha	7,4	11,5	9,7
Omon qolish darajasi (OS), oy	(6,2-8,6)	(10,5-12,4)	(8,8-10,7)
O'rtacha vaqt	4,9	6,9	5,6
progressiya (DFS), oy	(4,1-6,4)	(5,3-8,7)	(4,1-7,2)

XELOX / FOLFOX4 rejimlari bilan palliativ PXTning 2-4 kursini olgan metastatik KRS bilan og'rigan 75 bemorda 14 bemorda (16.7%), 34 bemorda (40.5%) qisman regressiya, 19 bemorda (22.6%) stabilizatsiya va 17 KRS bemorida (20.2%) kasallikning progressiyasi kuzatildi.

Natijalarning muhokamasi. Hozirgi vaqtda mavjud adabiyotlarda metastatik jigar kasalligi bo'lgan bemorlarni davolashda sitotoksik terapiya bilan birgalikda qo'llanilganda maqsadli vositalarning samaradorligi to'g'risida heterojen va kam ma'lumotlar mavjud. Shuni ham ta'kidlash kerakki, bugungi kunga qadar uzoq metastazli KRSni davolashning yagona standartlari mavjud emas va ushbu toifadagi bemorlar uchun terapiyani tanlashda yagona taktikalar ishlab chiqilmagan [7,8,11,12]. Olib borilgan tadqiqotlar asosida, ma'lumotlarni kompleks baholash asosida jigar metastazlari bo'lgan KRS bilan og'rigan bemorlarning uzoq muddatli davolanish natijalariga ta'sir qiluvchi individual xavf omillarini aniqladik. Shu maqsadda ehtimollik nisbati (PR) usuli qo'llanildi, bu nafaqat omil ta'siridan kelib chiqadigan oqibatlar ehtimollik darajasini hisobga olish, balki eng muhim xavflarni aniqlash imkonini beradi. Ushbu usul maqsadli dorilar bilan davolangan KRS bemorlari guruhlarida va bemorlarning nazorat guruhida umumiy omon qolishni (OS) taqqoslash uchun ishlatilgan (Jadval 2).

Ehtimollik qiymatlari quyidagi formula yordamida topildi: $P1 = \pi / n$ - bevacizumab yordamida 2-guruh; $P2 = \pi / n$ - setuksimab yordamida 3-guruh; $P3 = \pi / n$ - maqsadli terapiyasiz 1-nazorat guruhi. Keyinchalik, ehtimollik nisbati $R = (P1 + P2) / P3$ ni topdik. Maksimal xavf 1 ga teng bo'lgan muhim ko'rsatkichdan oshmagan omillar chiqarib tashlandi.

Jadval 2

Kolorektal saraton bilan og'rig'an bemorlarda xavf omillarining prognostik jadvali

Omillar	Faktorlar gradatsiyasi	Munosabat Ishonchlilik (PR)
Jigar metastazlari soni	Bitta	0,55
	Ko'paytirish	1,31
Jigar metastazlarining hajmi	1 sm gacha	0,61
	3 sm va undan yuqori	1,27
Jigarning metastatik shikastlanishining tabiati	O'lcham	0,72
	Bilobarnoye	1,24
Yomon farqlangan o'sma	Yuqori farqlangan	0,60
	Kam farqlangan	1,21
REA darajasi	10 ng / ml gacha	0,58
	10 ng / ml yuqori	1,17
CA darajasi 19-9	37 U / ml gacha	0,67
	37 U / ml dan yuqori	1,14
O'simta lokalizatsiyasi	Yo'g'on ichakda	0,67
	To'g'ri ichakda	1,12
Yosh	60 yoshdan past	0,73
	60 yoshdan oshgan	1,09
O'simta tuzilishi	Bir hil	0,74
	Heterojen	1,05

Shunday qilib, jigar metastatik kasalligi bo'lgan KRS bemorlarini davolashda yondashuvni individuallashtirish uchun biz quyidagi ko'rsatkichlarni muhim klinik va

laboratoriya omillar sifatida tasnifladik: ko'p jigar metastazlari mavjudligi (OP = 1.31), jigar metastazlarining hajmi 3 sm dan ortiq (OP = 1.27), bilobar metastatik lezyon (OP = 1.24), past darajali o'sma (OP = 1.21), CEA ko'tarilgan (OP = 1.17) va CA 19-9 ko'tarilgan (OP = 1.14), to'g'ri ichakda o'simta lokalizatsiyasi (OP = 1.12), 60 yoshdan oshgan bemorlarning yoshi (OP = 1.09) va heterojen o'simta tuzilishi (OP = 1.05). Ushbu omillar bilan og'rigan bemorlarda maqsadli dori-darmonlar, birinchi navbatda, setuksimab bilan solishtirganda yaxshiroq natijalarni ko'rsatgan bevacizumab yordamida davolanishni tavsiya etish tavsiya etiladi.

Xulosa. So'nggi yillarda yangi klinik tadqiqotlarda ro'yxatdan o'tgan KRS bemorlari uchun davolash natijalari sezilarli darajada yaxshilangan bo'lsa-da, mavjud protokollar kimyoterapiya samaradorligining past bashorat qilinishi bilan cheklangan. Shu sababli, umuman olganda, ushbu toifadagi bemorlarga qaraganda rejalashtirilgan terapiyaga javob berish ehtimoli ko'proq bo'lgan bemorlar guruhlarini aniqlash davolash samaradorligini sezilarli darajada oshiradi, ba'zi agentlardan noto'g'ri foydalanishdan qochadi va uzoq muddatli natijalarni yaxshilaydi metastatik KRS bo'lgan bemorlar.

Dastlab rezektabl jigar metastazlari bo'lgan KRS bemorlarini davolashda, an'anaviy kimyoterapiya rejimlariga maqsadli dorilarni kiritish ushbu toifadagi bemorlarda davolash samaradorligini sezilarli darajada oshiradi. XELOX / FOLFOX4 + bevacizumab rejimlariga muvofiq operatsiyadan oldingi kimyoterapiyani o'z ichiga olgan davolash rejimi bilan eng yaxshi natijalar ko'rsatilgan, maqsadli dori setuksimab esa past natijalarni ko'rsatdi.

Bizning tadqiqotlarimizda, metastatik jigar kasalligi bo'lgan KRS bemorlarining 5 yillik omon qolish natijalaridagi farqni aks ettiruvchi tadqiqotlarimizdagi eng muhim omillar quyidagilarni o'z ichiga oldi: ko'p jigar metastazlari mavjudligi (OP = 1.31), 3 sm dan katta jigar metastazlari hajmi (OP = 1.27), bilobar metastatik lezyon (OP = 1.24), past darajali o'sma (OP = 1.21), CEA darajasining oshishi (OP = 1.17), CA 19-9 darajasining oshishi (OP = 1.14), to'g'ri ichakda o'simta lokalizatsiyasi (OP = 1.12), 60 yoshdan oshgan bemorlarning yoshi (OP = 1.09) va heterojen o'simta tuzilishi (OP = 1.05). Bemorlarning ushbu toifasiga maqsadli dorilar bilan davolanish tavsiya etiladi.

Manbalar

1. Amosenko F.A., Karpov I.V., Polyakov A.V. va boshq. Kolorektal saratonda CRAS genidagi somatik mutatsiyalarning molekulyar-genetik tahlilining turli usullarini taqqoslash. 2012. No2. Pp. 35–41.
2. Izrailbekova K., Kamysov S.V., Cabanillas M. Onkologik kasalliklarda maqsadli davolash qarshiligini oldini olish va bartaraf etish bo'yicha strategik kombinatsiyalar. Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. 2020 y. No 3. Pp. 184-197.
3. Kamyshov S.V., Pulatov D.A., Yuldasheva N.Sh. Bachadon bo'yni saratoni bo'lgan bemorlarda kimyoterapiyaning toksik ta'sirini kamaytirishda ekstrakorporeal immunofarmakoterapiyaning rolini o'rganish. Evroosiyo onkologiya jurnali. 2015. T.7. No4. P.28-34.
4. Kamyshov S.V. Bachadon bo'yni saratonini kompleks davolashda zamonaviy immunfarmakoterapiya. Fan va ta'lim byulleteni. 2018. No6 (42). Vol.2. P.57-61. DOI: 10.20861/2304-2338-2018-127-007
5. Prorokov V.V., Vlasov O.A., Tupitsin N.N. Kolorektal saraton kasalligi davolash muammosi va prognozining hozirgi holati. 2014. T.60. No2 (114). P.28-33.
1. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017;66(4):683-691.
2. Bassim J.A., Itrat M. Expanding Role of Bio Markers in Colo-Rectal Cancer (KRS). Int. J. Cell. Sci & Mol. biol. 2017;3(1):555-605.
3. Bittoni A., Sotte V., Meletani T. et al. Immunotherapy in colorectal cancer treatment: actual landscape and future perspectives. J Cancer Metastasis Treat. 2018;4(55). doi: 10.20517/2394-4722.2018.37.
4. Goswami R.S., Patel K.P., Singh R.R. et al. Hotspot mutation panel testing reveals clonal evolution in a study of 265 paired primary and metastatic tumors. Clin Cancer Res. 2015;21(11):2644-2651. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2391
5. Jauhri M., Bhatnagar A., Gupta S., et al. Targeted molecular profiling of rare genetic alterations in colorectal cancer using next-generation sequencing. Med Oncol. 2016;33(10):106. doi: 10.1007/s12032-016-0820-2 PMID: 27568332

6. Modest D.P., Martens U.M., Riera-Knorrenschild J., et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401-3411. doi: 10.1200/JCO.19.01340.
7. Paul R., David R.F., Radek L. et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. *European Journal of Cancer.* 2015;51:18-26.