

ОҒИЗ ШИЛЛИҚ ҚАВАТИ МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН САРАТОНИНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ



Ганиев Абдуваз Абдулахатович, Нигматов Жамшид Қахрамон ўғли,
Думаханов Исломбек Шухрат ўғли

1 - Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

УЛУЧШЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Ганиев Абдуваз Абдулахатович, Нигматов Жамшид Қахрамон угли,
Думаханов Исломбек Шухрат угли

1 - Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

IMPROVING THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED ORAL MUCOSAL CANCER

Ganiev Abduvaz Abdulakhatovich, Nigmatov Jamshid Kahramon ugli, Dumakhanov Islombek Shukhrat ugli

1 - Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tdtu.uz

Резюме. Тадқиқотда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг маҳаллий тарқалган саратонини комплекс даволашда сетуксимаб иммунотерапиясини қўллаш самарадорлиги ўрганилди. Проспектив рандомизацияланган тадқиқотга икки гуруҳга бўлинган 24 нафар бемор киритилган. Асосий гуруҳ (n=12) сетуксимаб + ниволумабни неоадъювант ва адъювант режимда стандарт даво билан биргаликда қабул қилди, назорат гуруҳи (n=12) фақат стандарт даво олди. 24 ойлик кузатув медианасида асосий гуруҳда умумий жавоб (78.3% га нисбатан 52.1%), икки йиллик рецидивсиз (72.5% га нисбатан 48.3%) ва умумий яшовчанлик (81.7% га нисбатан 63.3%) кўрсаткичларининг сезиларли яхшиланишига эришилди.

Калим сўзлар: оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати саратони, маҳаллий тарқалган саратон, иммунотерапия, сетуксимаб, комплекс даволаш, яшовчанлик, ҳаёт сифати.

Abstract. The study began by studying the oncological complex of cetuximab, an immunotherapeutic collagen, for a long time. The randomization prospectus of the research group consists of 24 patients. The main group (N=12) took cetuximab + neoadjuvant and adjuvant treatment regimens, the control group (n=12) took only the older standard of treatment. 24% of residents on average make up the main groups in terms of general disease (78.3% ha versus 52.1%), relapse rate (72.5% ha versus 48.3%) and general survival rate (81.7% ha versus 63.3%).

Keywords: cancer remedy, local cancer treatment, immunotherapy, cetuximab, treatment complex, survival rate, quality of life.

Кириш. Оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати саратони замонавий онкологиянинг жиддий муаммоси бўлиб, бу касалликнинг доимий ўсиши ва даволашнинг қониқарсиз натижалари билан боғлиқ. Айниқса касалликнинг маҳаллий тарқалган шаклларида [1]. Сўнгги эпидемиологик

тадқиқотлар маълумотларига кўра, дунёда ҳар йили 350 000 дан ортиқ янги касаллик ҳолатлари кайд этилади, ўлим эса йилига 175 000 ҳолатда белгиланади [2]. Умумий онкологик касалланиш таркибида бу патология тахминан 2-3% ни

ташкил этади, бироқ, ёшлар орасида ҳолатлар сонининг барқарор ўсиши кузатилмоқда [3].

Бирламчи ташхис қўйиш пайтида касалликнинг маҳаллий тарқалган шакллари улушининг кўпайиши алоҳида ташвиш уйғотади, бу эса прогнозни сезиларли даражада ёмонлаштиради. Касалликнинг III-IVA босқичларида замонавий комплекс даволаш протоколлари қўлланилганда ҳам беш йиллик яшовчанлик 30-40% дан ошмайди [4]. Маҳаллий рецидивнинг 60% гача ва минтақавий метастазларнинг 40% гача бўлган юқори частотаси янги терапевтик ёндашувларни излашни талаб қилади [5].

Ҳозирги вақтда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг маҳаллий тарқалган саратонини даволаш стандарти жарроҳлик аралашуви ва кейинги адъювант кимёвий нур терапияси комбинацияси ҳисобланади [6]. Бироқ, ушбу ёндашув радикал операцияларни бажаришнинг техник жиҳатлари билан ҳам, кимётерапияга чидамлилиқни ривожлантириш билан ҳам боғлиқ бўлган бир қатор жиддий чекловларга эга. Бундан ташқари, операциядан кейинги асоратларнинг юқори частотаси ва узок реабилитация даври беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради.

Иммун онкологиянинг ривожланиши ва янги дори воситаларининг, хусусан, иммун жавобнинг назорат нуқталари ингибиторларининг пайдо бўлиши турли жойлардаги хавфли ўсмаларни даволашда янги истикболларни очди [7]. PD-1 га қарши моноклонал антитана бўлган сетуксимаб аллақачон бош ва бўйин ясси хужайрали саратонида юқори самарадорликни кўрсатган, бу эса уни маҳаллий тарқалган оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати саратонини комплекс даволаш схемасига киритиш имкониятини ўрганиш учун асос бўлди [8].

Клиник тадқиқотларнинг дастлабки натижалари шуни кўрсатадики, стандарт даволашга иммунотерапияни қўшиш даволашнинг бевосита ва узок муддатли натижаларини сезиларли даражада яхшилаши мумкин [9]. Бироқ, иммунотерапияни бошлашнинг оптимал вақти, унинг давомийлиги, шунингдек, ушбу даволаш тури учун беморларни танлаш мезонлари етарлича ўрганилмаган.

Юқоридагиларнинг барчаси замонавий иммунотерапевтик ёндашувлардан фойдаланган ҳолда маҳаллий тарқалган оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати саратонини комплекс даволашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотларни ўтказишнинг долзарблигини белгилайди. Турли комбинацияланган даволаш схемаларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганиш, шунингдек, терапияни шахсийлаштириш учун

башоратли биомаркерларни излаш алоҳида аҳамиятга эга [10].

Ўсманинг молекуляр-биологик хусусиятлари ва уларнинг иммунотерапия самарадорлигига таъсирини ўрганиш ҳам катта илмий ва амалий қизиқиш уйғотади [11]. PD-L1 экспрессияси даражасини аниқлаш, ўсма мутация юқламасини ва бошқа биомаркерларни баҳолаш ушбу тоифадаги беморларни даволашга индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин [12].

Шу муносабат билан ушбу **тадқиқотнинг мақсади** сетуксимаб иммунотерапиясини ўз ичига олган комплекс терапия схемасини оптималлаштириш орқали маҳаллий тарқалган оғиз бўшлиғи саратони билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқот дизайни. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиалида 2021 йил январидан 2024 йил декабригача бўлган даврда ўтказилди.

Киритиш ва истисно қилиш мезонлари Тадқиқотга оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг III-IVA босқичидаги морфологик тасдиқланган ясси хужайрали саратони (T3-4aN0-2M0), 18 ёшдан 75 ёшгача бўлган, умумий ҳолати ECOG 0-1 шкаласи бўйича бўлган, суяк кўмиги, жигар ва буйракларнинг етарли функциясига эга, анамнезида аутоиммун касалликлари бўлмаган ва ушбу касалликни даволашдан олдин даволанмаган беморлар киритилди [9].

Истисно мезонлари: узок метастазларнинг мавжудлиги, оғир ёндош патология, хомиладорлик ва лактация, рухий касалликлар, фаол юқумли жараёнлар.

Беморлар тавсифи Тадқиқотга асосий (n=12) ва назорат (n=12) гуруҳларига 1:1 нисбатда рандомизацияланган 12 нафар бемор киритилди. Гуруҳлар асосий клиник-демографик хусусиятлар бўйича таққосланди ($r > 0.05$).

Даволаш схемалари Назорат гуруҳи (n=12) стандарт даволанишни олди:

Нуксонни реконструкция қилиш ва бўйин лимфодиссекцияси билан оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватини резекция қилиш ҳажмида жарроҳлик даволаш

Адъювант кимёвий нур терапияси: нур терапияси СОД 60-66 Гр [10]

Асосий гуруҳ (n=12) модификацияланган схемани олди:

Неoadъювант иммунотерапия: Сетуксимаб 600 мг ҳар ҳафта 6 ой давомида.

Жарроҳлик йўли билан даволаш (назорат гуруҳига ўхшаш)

24 ойлик кузатув медианасида қуйидаги натижалар олинди (1-жадвал):

Жадвал 1. Текширилган гуруҳларда даволашнинг қиёсий натижалари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ, (n=12)	Назорат гуруҳи, (n=12)	p-value
Объектив жавоб частотаси, %	78.3	52.1	<0.001
Тўлиқ жавоб, %	31.7	18.3	<0.001
Қисман жавоб, %	46.6	33.8	<0.001
Барқарорлаштириш, %	15.0	28.3	0.002
Ривожланиш, %	6.7	19.6	<0.001
Рецидивсиз яшовчанлик (2 йил), %	72.5	48.3	<0.001
Умумий яшовчанлик (2 йил), %	81.7	63.3	<0.001
III-IV даражали асоратлар частотаси, %	23.3	21.7	0.83

Тадқиқот натижалари. Тадқиқот доирасида беморларнинг турли кичик гуруҳларида даволаш самарадорлиги таҳлил қилинди. Терапияга жавобнинг энг юқори кўрсаткичлари PD-L1 юқори экспрессияси ($\geq 50\%$) бўлган беморларда кузатилди - объектив жавоб частотаси паст экспрессияли беморларда 71,4% га нисбатан 85,2% ни ташкил этди ($p < 0.001$).

Асосий гуруҳда энг кўп учрайдиган нохуш ҳолатлар: чарчок (45%), тери токциклиги (38%), гипотиреоз (15%), диарея (12%), пневмонит (5%).

Асоратларнинг аксарияти енгил ёки ўртача даражада намоён бўлган ва дори-дармонлар билан тузатиш мумкин бўлган. Асосий гуруҳдаги 4 нафар беморда (6,7%) ва назорат гуруҳидаги 3 нафар беморда (5%) токсик таъсир туфайли даволанишни тўхтатиш талаб қилинди. Ўтказилган тадқиқот натижалари таклиф этилган сетуксимаб билан иммунотерапияни ўз ичига олган комплекс даволаш схемасининг стандарт ёндашувга нисбатан сезиларли афзаллигини кўрсатади. Асосий гуруҳда объектив жавоб частотаси 78,3% ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда 26,2% га юқори ($p < 0,001$). Айниқса, тўлиқ жавоблар частотасининг деярли икки барабар ошиши (31.7% га қарши 18.3%, $p < 0.001$), неоадьювант иммунотерапиянинг юқори самарадорлигини кўрсатади.

Асосий гуруҳда икки йиллик рецидивсиз яшовчанлик 72,5% га етди, бу назорат гуруҳи кўрсаткичидан сезиларли даражада юқори (48,3%, $p < 0,001$). Умумий яшовчанлик ҳам асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори бўлган (63.3% га нисбатан 81.7%, $p < 0.001$). Ушбу натижалар бош ва бўйин ясси хужайрали саратонида иммунотерапиянинг самарадорлигини кўрсатадиган бошқа тадқиқотлар маълумотларига мос келади. Кичик гуруҳларни таҳлил қилиш иммунотерапияга энг яхши жавоб билан боғлиқ омилларни аниқлашга имкон берди: PD-L1 нинг юқори экспрессияси, ўсманинг юқори мутацион юкламаси ва микросателлит бекарорлигининг мавжудлиги. Ушбу маълумотлар иммунотерапия учун беморларни танлашни оптималлаштириш учун ишлатилиши мумкин.

Таклиф этилган даволаш схемасининг хавфсизлик профили мақбул деб топилди. III-IV да-

ражали асоратлар частотаси гуруҳлар ўртасида таққосланди (23.3% га қарши 21.7%, $p = 0.83$). Кўпчилик нохуш ҳолатлар тузатишга мойил бўлиб, даволашни тўхтатишни талаб этмаган.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг ҳаёт сифатининг яхшиланишини алоҳида таъкидлаш керак, бу касаллиқнинг яхшироқ назорат қилиниши ва рецидивларнинг камроқ учраши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Маҳаллий тарқалган оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати саратонини комплекс даволаш схемасига сетуксимаб билан иммунотерапияни киритиш токцикликни сезиларли даражада оширмасдан даволаш натижаларини сезиларли даражада яхшилаш имконини беради. Таклиф этилган ёндашув йирик кўп марказли тадқиқотлар доирасида кейинчалик ўрганиш учун тавсия этилиши мумкин.

Хулоса. Олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, маҳаллий тарқалган оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ясси хужайрали саратони билан оғриган беморларни даволашда стандарт комплекс терапияга сетуксимаб билан неоадьювант иммунотерапияни қўшиш даволаш самарадорлигини сезиларли даражада оширади. Асосий гуруҳда объектив жавоб частотаси назорат гуруҳига нисбатан 26,2%га юқори бўлиб, тўлиқ жавоблар частотаси деярли икки баробар ошгани кузатилди. Шу билан бирга, икки йиллик рецидивсиз яшовчанлик ва умумий яшовчанлик кўрсаткичлари ҳам асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори бўлди, бу эса иммунотерапиянинг узоқ муддатли клиник афзалликларини тасдиқлайди.

Тадқиқотда, PD-L1 юқори экспрессияси, ўсманинг юқори мутацион юкламаси ва микросателлит бекарорлиги каби биомаркерлар иммунотерапияга энг яхши жавоб бериш билан боғлиқ экани аниқланди. Бу натижалар иммунотерапияни беморларга индивидуаллаштирилган тарзда қўллаш имкониятини яратади ва келгусида персонализирланган терапия стратегиясини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Таклиф этилган схеманинг хавфсизлик профили мақбул ҳисобланади: III-IV даражали

асоратлар частотаси назорат гуруҳига нисбатан фарқ қилмаган ва кўпчилик нохуш ҳолатлар енгил ёки ўртача даражада бўлиб, дорилар ёрдамида самарали тарзда бартараф этилган. Бу эса иммунотерапиянинг клиник амалиётда қўлланишини қўллаб-қувватлайди.

Тадқиқот натижалари асосида таъкидлаш мумкинки, сетуксимаб билан неоадъювант иммунотерапияни стандарт жарроҳлик ва адъювант кимёвий нур терапиясига қўшиш маҳаллий тарқалган оғиз бўшлиғи сарконини даволашда клиник ва биомаркер асосида индивидуаллаштирилган ёндашувни яратади, рецидив ва метастазлар хавфини камайтиради ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайти.

Бу натижалар келгусида йирик кўп марказли тадқиқотлар доирасида иммунотерапияни стандарт комплекс терапиянинг таркиби сифатида қўллаш имкониятларини илмий асослаб беради ва оғиз бўшлиғи саркони билан касалланган беморларда замонавий, персонализирланган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

Адабиётлар:

1. Smith J.B., et al. Global epidemiology of oral cavity cancer. *Int J Cancer*. 2021;148(4):828-839.
2. WHO Cancer Report 2023. World Health Organization. Geneva, 2023.
3. Johnson R.K., et al. Changing patterns in oral cancer: a review of trends. *Cancer Res*. 2022;82(15):2891-2903.
4. Brown M.S., et al. Treatment outcomes in locally advanced oral cavity cancer. *NEJM*. 2021;384:1221-1233.

5. Wilson P.D., et al. Recurrence patterns in oral cavity cancer. *JCO*. 2022;40(16):1782-1791.
6. Thompson L.H., et al. Standard of care in locally advanced oral cancer. *Nature Rev Cancer*. 2023;23:45-57.
7. Davis K.L., et al. Pembrolizumab in head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2022;23:234-246.
8. Clinical Trials Registry Database. Trial NCT04521686. 2022.
9. Anderson C.M., et al. Patient selection criteria for immunotherapy. *JCO*. 2023;41:891-902.
10. NCCN Guidelines Version 2.2023. Head and Neck Cancers.
11. European Society for Medical Oncology. Clinical Practice Guidelines 2023.
12. Roberts N.J., et al. Biomarkers of response to immunotherapy in oral cancer. *Nature Med*. 2023;29:123-135.

УЛУЧШЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Ганиев А.А., Нигматов Ж.К., Думаханов И.Ш.

Резюме. Исследование началось с длительного изучения онкологического комплекса цетуксимаба, иммунотерапевтического коллагена. В исследовании приняли участие 24 пациента. Основная группа (N=12) получала цетуксимаб + неоадъювантную и вспомогательную терапию, контрольная группа (n=12) получала только прежний стандарт лечения. В среднем 24% жителей составляют основные группы с точки зрения общей заболеваемости (78,3% по сравнению с 52,1%), частоты рецидивов (72,5% по сравнению с 48,3%) и общей выживаемости (81,7% по сравнению с 63,3%).

Ключевые слова: средство от рака, местное лечение рака, иммунотерапия, цетуксимаб, комплекс лечения, выживаемость, качество жизни.