

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ СЎНГГИ БОСҚИЧЛАРИДА ДАВО УСУЛЛАРИ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПОСЛЕДНИХ СТАДИЯХ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.

METHODS OF TREATMENT FOR PANCREATIC CANCER IN LAST STAGES

Mallaev M.M., Abdusattorov R.A., Sharobidinov B.B.

Тошкент тиббиёт академияси

Рак поджелудочной железы считается одним из агрессивных раков, но из-за отсутствия специфических симптомов большинство пациентов обращаются на местно-распространённых стадиях или с метастатическим поражением. Это приводит к затруднению выбора метода лечения и ухудшению результатов лечебных вмешательств. Проводимые лечебные мероприятия улучшают результаты лечения, но прогноз болезни остается неблагоприятным. В настоящее время из-за низкой эффективности традиционного лечения необходима разработка новых методов и внедрение их в практику.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, химиотерапия, метастазы, таргетная терапия, иммунотерапия.

Pancreatic cancer is considered one of the aggressive cancers, but because of the absence of specific symptoms, most patients are treated in locally advanced stages or with metastatic lesions. This leads to difficulties in choosing a method of treatment and worsening the results of treatment interventions. Conducted treatment measures improve the results of treatment, but the disease prognosis remains unfavorable. Currently, due to the low inefficiency of traditional treatment, it is necessary to develop new methods and introduce them into practice.

Key words: pancreatic cancer, chemotherapy, metastases, targeted therapy, immunotherapy.

Меъда ости беzi саратонини (МОБС) даволаш тактикасини танлаш ва даволаш натижалари касалликнинг босқичига боғлиқ. Меъда ости беzi саратонини эрта босқичларида жарроҳлик аралашуви радикал даво усули ҳисобланади. Аммо бирламчи ташхис қўйилган 15-20% беморлардагина жарроҳлик амалиёти ўтказиш имконияти бўлади [7,21]. Эпидемиологик жиҳатдан ўлим кўрсаткичи бўйича меъда ости беzi саратони тўртинчи ўринда туради ва ҳозирги кунда мавжуд даво усуллари билан беморларнинг умумий яшовчанлигини ўртacha 1 йилгача ўзгартириш имконияти мавжуд [21]. Жарроҳлик усули қўллаб бўлаган ҳолларда эса беморларнинг 5-йиллик умумий яшовчанлиги ўртacha 20% ни ташкил қилади [6,27].

Юқорида келтирилган натижалар меъда ости беzi саратонини даволаш чораларини такомиллаштириш эҳтиёжини юзага келтиради. Бунда нафақат янги даво чораларини излаш ва меъда ости беzидаги онкогенез жараёнини чуқурроқ тушуниш, балки рак олди касалликларини диагностикаси ва давосини ўз вақтида олиб бориш ҳам муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бирга, ҳозирги кунда меъда ости беzi саратони ва бошқа онкологик жараёнларни даволашда йўл қўйилаётган хатоликларни ва онкологик касалликларнинг механизмларини тушунишда етишмаётган қирраларни кашф қилиш ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Шунинг учун ушбу мақоламизда мавжуд даво усуллари ва уларнинг натижалари билан биргаликда камчиликлар ва келажақда амалга оширилиши мумкин бўлган терапевтик ёндашувлар устида сўз юритамиз.

Бу даво чоралари ўз вақтида жуда катта муваффақият ва катта ишонч билан кутиб олинган бўлсада, ҳозирги кунда уларга нисбатан рак ҳужайраларида чидамликнинг ривожланиши ёки рак ҳужайраларида препаратларга қарши табиий чидамликнинг бўлиши анъанавий даво препаратларини қўллаш самарадорлигини пасайишига сабаб бўлмоқда [25]. Бундан ташқари уларда танлаб таъсир этиш хусусияти йўқлиги туфайли рак ҳужайралари билан биргаликда организм нормал тўқима ҳужайраларини ҳам нобуд бўлишига олиб келади. Натижада беморларнинг аксарияти онкологик жараённинг ўзидан эмас балки даво чоралари натижасида юзага келадиган асоратлардан кўпроқ азият чекишади. Яна шуниси эътиборга моликки,

аксарият ҳолларда монотерапия билан даволаш кутилган натижани бермайди ва поликимо терапия ёки комбинирланган даво ўтказиш кўп касалликларда стандарт чора сифатида қабул қилинган [6].

Метастатик меъда ости беzi саратони: биринчи қатор даво чоралари

1950-йиллардан норезектабел ва метастатик меъда ости беzi саратонини даволашда энг асосий препарат сифатида 5-фторурацил (5-ФУ) ишлатиб келинган, аммо монотерапияда умумий яшовчанлик 6 ойдан ошмаган [19,6]. 5-ФУни бошқа дори препаратлари билан, жумладан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, цисплатин билан қўллаш ҳам даволаш натижаларинин аҳамиятли даражада ўзгартирмаган [19,20]. Кейинчалик 5-ФУ ўрнига гемцитабиннинг қўлланилиши беморларнинг умумий яшовчанлигини 4.41 ойдан 5.65 ойгача оширди, шу билан бирга 1 йиллик яшовчанлик гемцитабин олган беморларда 18% ни ташкил қилган бўлса, 5-ФУ гуруҳида эса 2% ни ташкил қилди [16,17].

Гемцитабин монотерапия сифатида 5-ФУ нинг ўрнини олгандан сўнг уни бошқа препаратлар билан биргаликда қўллашга ва даво самарадорлигини оширишга қизиқиш ошди. Шундай текширувлардан бири гемцитабинни монотерапия сифатида ва капецитабин билан биргаликда қўллаш самарадорлигини синаб кўриш бўлди. Бунда кутилганидек комбинирланган даво самарадорлиги монотерапиядан устун чиқди. Беморларнинг умумий яшовчанлиги 6.1 ойдан 7.1 ойгача ошди. Шу билан бирга жисмоний кўрсаткичлари юқори беморларда умумий яшовчанлик (УЯ) бундан ҳам юқори бўлиб, 10.1 ойни ташкил қилди, монотерапияда эса 7.4 ойни. Юқоридаги натижаларни ҳисобга олиб гемцитабин ва капецитабин комбинацияси метастатик МОБС нинг стандарт даво чораси сифатида тан олинди [24].

Гемцитабинни платина ҳосилалари билан бирга қўллаш дастлабки текширувларда етарли даражада самарадорликка эга бўлмаган комбинация деб топилган (УЯ монотерапия ва комбинацияда мос равишда 7.2 ва 8.3 ойни ташкил қилган) [18]. Аммо 623 та беморни қамраб олган 5 та рандомирланган текширувларни метаанализ қилинганда гемцитабин ва цисплатин комбинацияси маълум гуруҳ беморларида аҳамиятли даражада юқори яшовчан-

ликни бериши аниқланди [14]. Бу гуруҳ беморларда меъда ости беzi саратони келиб чиқишида ирсий омилнинг ўрни мавжуд бўлиб, рак ҳужайраларида BRCA гени мутацияга учраган бўлади. Бу геннинг оқсил ДНКда юзага келган мутацияларни гомологик рекомбинация ёрдамида тиклаш вазифасини бажаради, яъни бир хромосомада юзага келган қўпол бузилишларни иккинчи шу хромосомага гомолог бўлган жуфт хромосома ДНКси ёрдамида тиклашни имконини беради. Бу ҳужайраларнинг яшовчанлигини оширади, мутацион омилларга чидамлиги ошади [8]. Цисплатин алкилловчи восита сифатида ДНКга боғланиб, занжирлари орасида боғлар ҳосил қилади ва репликацияга тўсқинлик қилади. BRCA мутациясига эга ҳужайралар цисплатиннинг таъсиридан чиқа олмайди ва нобуд бўлади. Шунинг учун оилавий анамнезида эрта ёшда қўқрак беzi саратони, тухумдон саратони бўлган беморларда бу схема яхши натижа берган (УЯ медианаси 22.9 ой BRCA-да ва 6.3 ой BRCA+да) [1]. BRCA гени мутация мавжудлиги даволаш самарадорлигини янада ошириш имконини берди, яъни PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) ингибиторлари билан ўсма ҳужайраларидаги ДНК тикланиш хусусиятига икки томонлама таъсир этиш имкони пайдо бўлди. Кичик текширувларда УЯ медианасини 27.6 ойга узайтиришга эришилди. Гемцитабинга оксалиплатин, иринотекан ёки пеметрексид қўшиш клиник самара бермаган [1,11].

2011 йилда, Coproу ва блар ўтказган клиник синовда комбинацион даво (FOLFIRINOX: 5-ФУ, леуковорин, иринотекан, оксалиплатин) гемцитабин монотерапиясидан аҳамиятли даражада юқори натижа берди. FOLFIRINOX гуруҳида УЯ медианаси 11.1 ойни, гемцитабин монотерапия гуруҳида эса 6.8 ойни ташкил қилган [3]. Шунинг учун ҳозирги кунда яхши жисмоний кўрсаткичга эга, метастатик ёки маҳаллий тарқоқ МОБСда FOLFIRINOX комбинацияси стандарт даво бўлиб қолмоқда. Бундан ташқари гемцитабин билан пab-Паклитаксел қўллаш ҳам гемцитабин монотерапиясига нисбатан яхши натижа берган (УЯ медианаси 8.5 ой ва 6.7 ой мос равишда) [26]. EGFR 90% ҳолларда мусбат чиқади, аммо таргет препарати сифати эпидермал ўсиш омили рецепторига қарши препарат эрлотиниб ва цегуксимаб қўлланилганда УЯ медианаси 6.24 ойни ташкил этган ҳолос [15]. Шунинг учун ҳозирги кунда пab-паклитаксел+гемцитабин ва FOLFIRINOX норекабел МОБС учун биринчи қатор даво чораси бўлиб қолмоқда.

Метастатик меъда ости беzi саратони: иккинчи қатор даво чоралари

Гемцитабин комбинацияларига чидамлик ривожланган МОБСда 5-ФУ комбинациялари қўллаш тавсия этилади. Кўпчилик шифокорлар FOLFOX схемасини қўллашни афзал кўради. Биринчи даво чораси FOLFIRINOX бўлган беморларда чидамлик ривожланган ҳолларда эса иккинчи қатор даво чораси сифатида гемцитабинли комбинациялар қўлланилади. Лекин шуни ҳисобга олиш керак, МОБСда иккинчи қатор препаратларини танлашда ягона умумий келишув ёки ишлаб чиқилган стандарт йўқ. Препаратлар танлови эса кўпроқ беморнинг аҳволига боғлиқ. Турли комбинацияларни қўллаш бўйича тадқиқотлар натижалари эса кўп ҳолларда бир бирига қарши натижалар билан яқунланган [4,28]. Иккинчи қатор препаратларини қўллаганда ҳам самара кузатилмаган беморлар учун стандарт даво чоралари ишлаб чиқилмаган.

Меъда ости беzi саратони ривожланишининг молекуляр механизmlарини ўрганиш янги терапевтик нишонларни аниқлаш имконини берди. Бу механизмлар орасида ҳужайралар пролиферациясини, яшовчанлигини оширувчи протоонкогенлар ва уларга қарши оқсиллардаги ўзгаришлар асосий ўрин эгаллайди. Геном текширувлари-

дан маълум бўлдики, ҳужайра циклини бошқарувчи KRAS, p16 оқсиллари; апоптоз ва ДНК зарарланишини сезувчи p53 ва p14; SMAD оқсилли; эмбрионал ривожланишни бошқарувчи Hedgehog, Notch, Wnt ва NF-кВ лар карциногенезни ҳаракатлантирувчи омиллар ҳисобланади [5,1,13,22]. Карциногенезда биргина оқсилнинг мутацияси ёки юқори экспрессияси ҳаракатлантирувчи куч бўла олмайди, балки бу жараён трансформацияга учраётган ҳужайраларнинг микромуҳит компонентлари, иммунокомпетент ҳужайралар ва стромал ҳужайралар билан алоқасига ҳам боғлиқ. Шу билан бирга МОБСда строма ўзига ҳос зич бўлиб, бу дори препаратларининг ўтишига ҳам тўсқинлик қилади ва ўз навбатида ўсма ҳужайраларининг гетероген клонларининг пайдо бўлишига олиб келади [2]. Бундан маълум бўладики, биргина оқсилни нишон сифатида ишлатиш билан терапевтик самарага эришиб бўлмайди. Шундай бўлса-да ҳозирги кунда МОБСда мавжуд таргет даволари бўйича маълумот бериб ўтамиз ва уларнинг самарасини ошириш йўналишларининг таҳлилига қисқача тўхталмиз.

Эпидермал ўсиш омили рецептори (EGFR) 90% ҳолларда мусбат чиқсада ҳозирги кунга қадар ўтказилган клиник тадқиқотларда EGFR рецепторига қарши таргет препаратлари билан аҳамиятли самарага эришилгани йўқ [15]. Ҳозирги кунда бошқа анти-EGFR препаратларининг, жумладан, афатиниб, нимотузумаб, тирозин киназа ингибитори эрлотиниб ва HER2 антагонистрастузумаб комбинацияларини қўллаш бўйича 2 фаза текширувлари кетмоқда [13]. MEK оқсилли ингибитори траметиниб [12], hedgehog сигнал йўли ингибитори висмедогиб, ангиогенез ингибитори бевасузимаб каби таргет препаратлари бўйича ўтказилган эрта клиник тадқиқотлар самарасиз натижа билан тугаган [12]. Чуқурроқ таҳлил қилиб кўрсак, саратон ҳужайралари яшовчанлигини ва препаратларга резистентлигини таъминлаш учун биргина сигнал йўлидан фойдаланмайди. Бунинг исботи сифатида Jones ва блар томонидан меъда ости беzi саратонинида кузатиладиган барча генетик мутацияларни 12 та асосий ҳужайравий сигнал тизимига бирлаштиришни келтириш мумкин. Бу сигнал йўллари қарши таргет препаратларини ишлаб чиқиш амалий жиҳатдан самарали бўлиши мумкин [10]. Бир сигнал йўли оқсиллини ингибирлаш генетик беқарорлик туфайли бошқа сигнал йўлининг фаолланишига олиб келади. Бу ҳолатда таргет препарати ўз аҳамиятини йўқотади.

Онкология соҳасини иммунология билан интеграцияси натижасида янги иммунотерапия йўналиши пайдо бўлди. Натижада кўплаб хавфли неопластик жараёнлар самарали даволана бошланди. Масалан, ипилумумаб, ниволумаб каби препаратлар меланомани, ўпка саратонини даволашда муваффақият билан қўлланилиб келинмоқда [23]. МОБСда иммунотерапия воситалари (иммун назорат ингибиторлари – checkpoint inhibitors) монотерапия ёки комбинация тарзида қўлланилганда касаллик прогрессиюсини секинлаштириши ва умумий яшовчанликни яхшилаши аниқланган. Лекин, бу препаратлар ҳозирги кунда меъда ости беzi саратонининг стандарт даво чоралари қаторидан ўрин олганича йўқ [9].

Меъда ости беzi саратони молекуляр патогенези мураккаблиги ва ўсма ҳужайраларининг генетик гетерогенлиги янги даво чораларини ишлаб чиқишга тўсқинлик қилади. Ҳозирги кундаги геном текширувлари натижаларини чуқурроқ таҳлил қилиш ва биргина мутацион оқсилни эмас балки атипик ҳужайралардаги сигнал тизимларига қарши таргет препаратлар ишлаб чиқиш амалий самарага олиб келиши мумкин. Бундан, албатта, ўсма микромуҳитига таъсир этувчи ноатипик ҳужайралар сигнал тизимлари ҳам ҳисобга олиниши ва иммун жавоб шаклланишига имконият яратиш катта аҳамият касб этади.

Адабиётлар

1. Adamska A., Domenichini A., Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18. – P. 1338.
2. Carr R.M., Fernandez-Zapico M.E. Pancreatic cancer microenvironment, to target or not to target? // EMBO Mol. Med. – 2016. – Vol. 8, №2. – P. 80-82.
3. Conroy Th., Desseigne F. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1817-1825.
4. Da Rocha Lino A., Abrahao C.M., Brandao R.M. et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis // J. Gastrointest. Oncol. – 2015. – Vol. 6. – P. 511-515.
5. Eser S., Schnieke A., Schneider G., Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer // Brit. J. Cancer. – 2014. – Vol. 111. – P. 817-822.
6. Hidalgo M., Cascinu S. et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes // Pancreatol. – 2013. – Vol. 15. – P. 8-18.
7. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (44). – P. 9694-9705.
8. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Brit. J. Cancer. – 2012. – Vol. 107, №12. – P. 2005-2009.
9. Johansson H., Andersson R. et al. Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (43). – P. 9457-9476.
10. Jones S., Zhang X., Parsons D.W. et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses // Science. – 2008. – Vol. 321. – P. 1801-1806.
11. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germline BRCA1/2 mutation // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 244-250.
12. Lindberg J.M., Newhook T.E., Adair S.J. et al. Co-treatment with panitumumab and trastuzumab augments response to the MEK inhibitor trametinib in a patient-derived xenograft model of pancreatic cancer // Neoplasia. – 2014. – Vol. 16. – P. 100-107.
13. Matsuoka T., Yashiro M. Molecular targets for the treatment of pancreatic cancer: Clinical and experimental studies // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (№2). – P. 776-789.
14. McKenna S., Eatock M. The medical management of pancreatic cancer: A review // The Oncologist. – 2003. – Vol. 8. – P. 149-160.
15. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1960-1966.
16. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // J.A.M.A. – 2010. – Vol. 304. – P. 1073-1081.
17. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial // J.A.M.A. – 2013. – Vol. 310. – P. 1473-1481.
18. Philip P.A., Zalupski M.M. et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma // Cancer. – 2001. – Vol. 92, №3. – P. 569-577
19. Rossi M.L., Rehman A.A., Gondi C.S. Therapeutic options for the management of pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (32). – P. 11142-11159.
20. Ryan D.P., Theodore S. Hong et al. Pancreatic cancer // New Engl. J. Med. – 2014. – P. 1039 p.
21. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // Cancer J. Clin. – 2013. – Vol. 63. – P. 11-30.
22. Teague A., Lim K.-H., Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2015. – Vol. 7, №2. – P. 68-84.
23. Thallinger C., Füreder T., Preusser M. et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: Current concepts, expectations, limitations and pitfalls // Wien. Klin. Wochenschr. – 2018. – Bd. 130, №3-4. – S. 85-91.
24. Ueno H., Ioka T., Ikeda M. et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 1640-1648.
25. Vincent A., Herman J., Schulick R. et al. Pancreatic cancer // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 607-620.
26. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine // New Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1691-1703.
27. Winter J.M., Brennan M.F., Tang L.H. et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19. – P. 169-175.
28. Zaanen A., Trouilloud I., Markoutsaki T. et al. FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 441.

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ СЎНГГИ БОСҚИЧЛАРИДА ДАВО УСУЛЛАРИ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.

Меъда ости беzi саратони агрессив саратон турларидан бири ҳисобланади, аммо унинг кечишида махсус белгилари мавжуд бўлмаганлиги учун беморлар аксарият ҳолларда маҳаллий тарқалган ёки метастатик касаллик билан мурожаат қилишади. Бу эса даво чорасини танлашдаги ёндашувни қийинлаштиргани ҳолда даволаш натижаларини кескин ёмонлашувига олиб келади. Мавжуд даволаш чоралари беморлар умумий яшовчанлигини яхшилагани билан касаллик прогнози ҳануз ўзгаришсиз қолмоқда. Ҳозирги кунда анъанавий даволаш натижаларининг самарасизлиги янги даво чораларини ишлаб чиқишни ва амалиётга тадбиқ этишни талаб этади.

Калит сўзлар: кимётерапия, маҳаллий тарқоқ меъда ости беzi саратони, метастаз, таргет терапия, иммуно-терапия.