



**ONKOLOGIYADA TARGET TERAPIYANING TA'SIR
MEXANIZMI VA KLINIK AHAMIYATI**

Shokirova Lobar Mavlon qizi¹, Ne'matova Zarina Hamroqul qizi²

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Toshkent, O'zbekiston

1-son tibbiy radiologiya kafedrasida assistenti¹

2-son davolash ishi, II bosqich talabasi²

Annotatsiya. Ushbu maqolada zamonaviy onkologiyaning dolzarb yo'nalishlaridan biri bo'lgan target (maqsadli) terapiya va an'anaviy kimyoterapiya o'rtasidagi asosiy farqlar chuqur tahlil qilinadi. Tadqiqotning maqsadi — ushbu ikki davolash usulining molekulyar mexanizmlari, klinik samaradorligi hamda bemor hayot sifatiga ta'sirini qiyosiy baholashdan iborat. Maqolada target terapiyaning o'ziga xos jihati sifatida uning o'sma hujayralaridagi aniq molekulyar nishonlarga selektiv ta'sir ko'rsatishi, sog'lom to'qimalarga zarar yetkazish darajasining pastligi va nojo'ya ta'sirlarning nisbatan kam uchrashi asoslab beriladi. Shu bilan birga, kimyoterapiyaning tez bo'linuvchi hujayralarga umumiy sitotoksik ta'siri tufayli sog'lom hujayralar ham zararlanishi, natijada ko'plab nojo'ya reaksiyalar yuzaga kelishi yoritiladi. Target terapiya esa individual yondashuvga asoslangan bo'lib, bemorning genetik va molekulyar profiliga mos ravishda qo'llanilishi bilan ajralib turadi. Maqolada shuningdek, har ikki usulning afzallik va cheklovlari, ularning kombinatsiyalangan qo'llanilishi natijasida erishilayotgan ijobiy klinik natijalar keng yoritilgan. O'tkazilgan tahlillar asosida target terapiyaning zamonaviy onkologiyada tobora muhim ahamiyat kasb etayotgani hamda shaxsiylashtirilgan tibbiyot rivojida muhim o'rin tutishi ko'rsatib berilgan.



Kalit soʻzlar: *Target terapiya, onkologiya, saraton kasalligi, molekulyar davolash, genetik mutatsiya, EGFR mutatsiyasi, HER2 retseptori, individual davolash, apoptoz, immun tizim, oʻsma hujayralari, metastaz.*

Maqsad

Genetik va molekulyar buzilishlarga asoslangan oʻsma jarayonlarida individual yondashuvni taʼminlovchi target terapiyaning mexanizmi, afzalliklari va istiqbollari ilmiy tahlil qilish.

Material va usullar

Maqolani tayyorlashda onkologiya, molekulyar biologiya va klinik tibbiyotga oid xalqaro ilmiy maqolalar, zamonaviy adabiyotlar hamda statistik maʼlumotlar tahlil qilindi. Olingan maʼlumotlar qiyosiy va tahliliy metodlar yordamida oʻrganildi.

Kimyoterapiya saraton kasalligini davolashda qoʻllaniladigan asosiy usullardan biri boʻlib, u maxsus kimyoviy dori vositalari yordamida oʻsma hujayralarini yoʻq qilish yoki ularning koʻpayishini toʻxtatishga qaratilgan. Ushbu usulning asosiy xususiyati shundaki, u tez boʻlinadigan hujayralarga taʼsir koʻrsatadi. Shu sababli kimyoterapiya nafaqat saraton hujayralariga, balki organizmdagi sogʻlom, tez yangilanadigan hujayralarga ham taʼsir qilishi mumkin.

Kimyoterapiya saraton kasalligini davolashda turli maqsadlarda qoʻllaniladi. Baʼzi hollarda u butunlay davolash uchun, yaʼni oʻsmani toʻliq yoʻq qilish maqsadida ishlatiladi. Boshqa vaziyatlarda esa kasallikni nazorat qilish, oʻsmaning oʻsishini sekinlashtirish yoki uning tarqalishini oldini olish uchun qoʻllanadi. Shuningdek, ogʻir bosqichlarda kimyoterapiya palliyativ maqsadda, yaʼni bemorning ahvolini yengillashtirish, ogʻriq va boshqa simptomlarni kamaytirish



uchun ham ishlatiladi. Saraton kimyoterapiyasi turli usullarda organizmga yuborilishi mumkin. Eng keng tarqalgan usul bu dori vositalarini tomir orqali yuborish, ya'ni intravenoz yo'ldir. Bundan tashqari, ayrim dorilar og'iz orqali tabletka shaklida, mushak ichiga yoki teri ostiga yuborilishi ham mumkin. Ba'zi maxsus holatlarda dori bevosita zararlangan hududga, masalan, miya suyuqligiga ham kiritiladi. Davolash odatda ma'lum sikllar asosida olib boriladi. Bir sikl davomida bemorga bir necha kun dori beriladi, so'ng organizm tiklanishi uchun tanaffus qilinadi. Bu jarayon bir necha marotaba takrorlanadi.

Kimyoterapiya kasallikning turli bosqichlarida qo'llanilishi mumkin. Operatsiyadan oldin qo'llansa, u neoadjuvant davolash deb ataladi va o'smani kichraytirishga yordam beradi. Operatsiyadan keyin qo'llanilganda esa adjuvant davolash deyiladi va qolgan saraton hujayralarini yo'q qilishga qaratiladi. Ba'zi hollarda kimyoterapiya mustaqil davolash usuli sifatida ishlatiladi, ayniqsa operatsiya qilishning imkoni bo'lmaganda. Kasallikning oxirgi bosqichlarida esa u palliyativ maqsadda qo'llanadi. Saratonning bosqichiga qarab kimyoterapiyaning roli ham o'zgaradi. Dastlabki bosqichlarda u kamroq qo'llanadi, ammo ikkinchi va uchinchi bosqichlarda ko'pincha asosiy davolash usullaridan biri hisoblanadi. To'rtinchi bosqichda esa u asosan kasallikni nazorat qilish va bemorning umrini uzaytirish maqsadida qo'llaniladi.

Kimyoterapiya o'z ta'sirini hujayralarning DNKsiga zarar yetkazish, ularning bo'linishini to'xtatish va natijada o'sma hujayralarini yo'q qilish orqali amalga oshiradi. Biroq bu jarayonda soch ildizlari, ichak shilliq qavati va qon hujayralari kabi sog'lom to'qimalari ham zarar ko'rishi mumkin. Shu sababli kimyoterapiyaning ijobiy ta'sirlari bilan bir qatorda salbiy ta'sirlari ham



mavjud. Ijobiy tomonlariga o'smani kichraytirishi, metastazni sekinlashtirishi, bemorning umrini uzaytirishi va ayrim hollarda to'liq sog'ayishga olib kelishi kiradi. Shu bilan birga, u operatsiyani osonlashtiradi va kasallik belgilarini kamaytiradi. Biroq salbiy ta'sirlari ham kam emas. Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlarga soch to'kilishi, ko'ngil aynishi, qusish, umumiy holsizlik va immunitetning pasayishi kiradi. Bundan tashqari, ayrim hollarda jiddiy asoratlar, masalan infeksiyalar, yurak, jigar yoki buyrak faoliyatining buzilishi ham kuzatilishi mumkin.

Kimyoterapiya bemorning umr davomiyligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Ko'plab hollarda u umrni uzaytiradi va kasallikni nazorat ostida ushlab turishga yordam beradi. Biroq ba'zi vaziyatlarda yon ta'sirlar tufayli bemorning hayot sifati pasayishi mumkin. Shuning uchun davolash har bir bemor uchun individual tarzda tanlanadi va uning umumiy ahvoli, kasallik turi hamda bosqichi hisobga olinadi.

PubMed ma'lumotlar bazasi yordamida jami 141 ta hisobot topildi. Kechki bosqichdagi qattiq saraton kasalliklari bo'yicha standart agentlardan foydalangan holda 68 ta kimyoterapiya sinovlaridan (jami 2732 bemor) xabar qilingan CR bo'yicha meta-tahlil o'tkazildi - tasodifiy effektlarga ega binomial model qo'llanildi. Logistik regressiya yordamida turli xil saraton turlari va turli ta'sir mexanizmlariga ega kimyoterapevtik agentlar uchun o'rtacha CR darajasi taqqoslandi. Bizning natijalarimiz shuni ko'rsatdiki, kechki bosqichdagi saraton kasalligini kimyoterapiya bilan davolash uchun CR darajasi saraton turi yoki ishlatilgan dori rejimidan qat'i nazar, odatda 7,4% ni tashkil etdi [3] va bundan farqli ravishda saraton kasalligini davolashda Terget terapiya usuli ham mavjuddir.



Target terapiya zamonaviy onkologiyada saraton kasalligini davolashning eng ilg'or yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. U an'anaviy kimyoterapiyadan farqli ravishda bevosita o'sma hujayralarining o'ziga xos molekulyar mexanizmlariga ta'sir qilish orqali ishlaydi. Agar kimyoterapiya tez bo'linadigan barcha hujayralarga ta'sir qilsa, target terapiya faqat saraton hujayralariga xos bo'lgan nishonlarni aniqlab, aynan shu hujayralarni zararlaydi. Shu sababli target terapiya ko'pincha samaraliroq va xavfsizroq davolash usuli sifatida qaraladi. Ya'ni u hujayra ichidagi yoki hujayra yuzasidagi ma'lum molekullarni bloklaydi. Masalan, ayrim saraton hujayralarida o'sishni rag'batlantiruvchi retseptorlar (masalan, HER2, EGFR) ortiqcha bo'ladi. Target dorilar aynan shu retseptorlarni bloklay, hujayraning bo'linishini to'xtatadi. Boshqa holatlarda esa u hujayra ichidagi signal uzatish yo'llarini (masalan, tirosinkinaza fermentlari) bloklay, o'sma rivojlanishini sekinlashtiradi yoki to'xtatadi.

Target terapiyaning yana bir muhim ustunligi uning uzoq muddatli ta'sir ko'rsatish qobiliyatidir. Ko'plab hollarda bu usul kasallikni to'liq yo'q qilmasa ham, uni uzoq vaqt davomida nazorat ostida ushlab turishga yordam beradi. Bu ayniqsa saratonning kech bosqichlarida muhim ahamiyatga ega. Kimyoterapiya odatda qisqa muddatli kuchli ta'sir ko'rsatsa, target terapiya uzoq muddat davomida barqaror natija berishi mumkin. Target terapiya ko'pincha og'iz orqali qabul qilinadigan dori shaklida bo'ladi. Bu esa bemor uchun katta qulaylik yaratadi, chunki u har doim ham shifoxonaga borib tomir orqali dori olishga majbur bo'lmaydi. Kimyoterapiyada esa ko'pincha statsionar yoki ambulator sharoitda tomir orqali dori yuborish talab etiladi. Shu jihatdan ham target terapiya bemorning kundalik hayotiga kamroq salbiy ta'sir ko'rsatadi.



Target terapiyaning bir nechta asosiy mexanizmlari mavjud. Birinchisi — hujayra bo‘linishini to‘xtatish. Ikkinchisi — o‘sma hujayrasining o‘z-o‘zini yo‘q qilish (apoptoz) jarayonini faollashtirish. Uchinchisi — angiogenezni, ya’ni o‘smanni oziqlantiruvchi yangi qon tomirlar hosil bo‘lishini to‘xtatish. To‘rtinchisi — immun tizimga yordam berish orqali saraton hujayralarini aniqlash va yo‘q qilishni osonlashtirish.

Target terapiya qo‘llanishidan oldin albatta molekulyar-genetik tekshiruv o‘tkaziladi. Bu tekshiruv orqali o‘sma hujayralarida qanday mutatsiyalar borligi aniqlanadi. Masalan, EGFR mutatsiyasi mavjud bo‘lsa, unga qarshi maxsus dori tanlanadi. Agar bunday nishon bo‘lmasa, target terapiya samarali bo‘lmaydi. Shu sababli bu usul individual davolash yondashuvining eng muhim qismi hisoblanadi. Hozirgi kunda target terapiya turli saraton turlarida keng qo‘llanilmoqda. Masalan, ko‘krak bezi saratonida HER2 musbat bemorlarda, o‘pka saratonida EGFR yoki ALK mutatsiyalari mavjud bo‘lgan hollarda, yo‘g‘on ichak saratonida VEGF yoki EGFR yo‘llari ishtirok etganda, shuningdek ayrim qon kasalliklarida (leykozlarda) yuqori samaradorlik ko‘rsatadi. Ayniqsa surunkali miyeloid leykozda target terapiya inqilobiy natijalar bergan.

Bundan tashqari, target terapiya immun tizim bilan ham muvofiqlikda ishlashi mumkin. Ba’zi target dorilar o‘sma hujayralarining himoya mexanizmlarini buzib, immun tizimga ularni aniqlash va yo‘q qilish imkonini beradi. Bu esa davolash samaradorligini yanada oshiradi. Kimyoterapiya esa aksincha, ko‘pincha immun tizimni susaytiradi.

Target terapiyaning yon ta’sirlari ham mavjud, ammo ular odatda kimyoterapiyaga nisbatan yengilroq bo‘ladi. Masalan, teri toshmalari, arterial



bosimning oshishi, jigar fermentlarining o'zgarishi kabi holatlar kuzatilishi mumkin. Biroq bu ta'sirlar ko'pincha nazorat ostida bo'ladi va bemorning umumiy ahvoriga jiddiy zarar yetkazmaydi. Kimyoterapiyada esa og'ir infeksiyalar, kuchli ko'ngil aynishi va umumiy zaiflik kabi holatlar tez-tez uchraydi. Target terapiya ayniqsa ma'lum genetik o'zgarishlarga ega saraton turlarida juda samarali hisoblanadi. Masalan, o'pka saratoni, ko'krak bezi saratoni, ichak saratoni va ba'zi qon kasalliklarida keng qo'llaniladi. Bunday hollarda target terapiya kimyoterapiyaga qaraganda ancha yuqori natija berishi mumkin. Shu sababli hozirgi kunda ko'plab rivojlangan davlatlarda davolashni aynan target terapiyadan boshlash tendensiyasi kuchayib bormoqda. Hozirgi kunda target terapiya turli saraton turlarida keng qo'llanilmoqda. Masalan, ko'krak bezi saratonida HER2 musbat bemorlarda, o'pka saratonida EGFR yoki ALK mutatsiyalari mavjud bo'lgan hollarda, yo'g'on ichak saratonida VEGF yoki EGFR yo'llari ishtirok etganda, shuningdek ayrim qon kasalliklarida (leykozlarda) yuqori samaradorlik ko'rsatadi. Ayniqsa surunkali miyeloid leykozda target terapiya inqilobiy natijalar bergan.

Statistik ma'lumotlarga ko'ra, ayrim saraton turlarida target terapiya qo'llanilganda yashash ko'rsatkichlari sezilarli darajada oshadi. Masalan, surunkali miyeloid leykozda target terapiya (imatinib kabi dorilar) qo'llanilgach, 5 yillik yashash darajasi 90% dan yuqoriga ko'tarilgan. HER2 musbat ko'krak bezi saratonida esa target terapiya qo'llanilganda qaytalanish xavfi sezilarli kamayadi va umumiy yashash darajasi oshadi. O'pka saratonida EGFR mutatsiyali bemorlarda target terapiya kasallikni nazorat qilish muddatini bir necha baravar uzaytirishi mumkin. Kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratonini (NSCLC) SJIF 5.219



davolashda maqsadli terapiyalarning samaradorligini o'rganish maqsadida olib borilgan PubMed, EMBASE, Cochrane Library va Clinicaltrials.gov saytlarida 2018-yil 19-sentabrda mavzuga oid kalit so'zlar yordamida qidiruv o'tkazildi. Ikki tadqiqotchi oldindan belgilangan mezonlar bo'yicha tegishli sinovlarni mustaqil ravishda tanladilar. Umumiy javob darajasi (ORR) uchun birlashtirilgan javob nisbati (RR) va progressiyasiz omon qolish (PFS) uchun xavf nisbati (HR) ham Bayes va tez-tez uchraydigan yondashuvlar asosida hisoblab chiqildi. 14 terapevtik guruhning yakuniy tahliliga 39 501 ishtirokchi ishtirok etgan jami 128 ta klinik sinov kiritildi.

Kimyoterapiya bilan taqqoslaganda, afatinib, alektinib va krizotinib uchun ham ORR, ham PFS sezilarli darajada yaxshilandi, faqat PFS esa kabozantinib, seritinib, gefitinib va osimertinib uchun sezilarli darajada yaxshilandi.

Kabozantinib va alektinib mos ravishda ORR (62,5%) va PFS (87,5%) bo'yicha birinchi darajali davolash reytingi uchun eng yuqori ehtimollikni ko'rsatdilar.[4]Umuman olganda, ushbu meta-tahlil natijalari kichik bo'lmagan o'pka saratonida target terapiya preparatlari kimyoterapiyaga nisbatan yuqori samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi.[4]Target terapiya ayniqsa rivojlangan davlatlarda keng qo'llaniladi. AQSh, Germaniya, Yaponiya, Janubiy Koreya va Isroil kabi davlatlarda bu usul onkologik davolashning asosiy standartlaridan biriga aylangan. Bu davlatlarda genetik testlar keng joriy etilgan bo'lib, deyarli har bir saraton bemoriga individual davolash rejasi tuziladi. Yevropa davlatlarida ham target terapiya keng qo'llanilib, ko'plab klinik protokollarga kiritilgan. O'zbekistonda ham so'nggi yillarda bu yo'nalish rivojlanib bormoqda, ammo hali barcha bemorlar uchun to'liq imkoniyatlar mavjud emas.



Zamonaviy onkologiyada target terapiya ko‘pincha boshqa usullar bilan kombinatsiyada qo‘llaniladi. Masalan, kimyoterapiya, radioterapiya yoki immunoterapiya bilan birgalikda ishlatilganda yanada yaxshi natijalar kuzatiladi. Bu kombinatsion yondashuv saratonni turli yo‘llar bilan bir vaqtning o‘zida nazorat qilish imkonini beradi.

Target terapiyaning afzalliklaridan biri — uning nisbatan kamroq nojo‘ya ta’sirlar bilan kechishidir. Eng ko‘p uchraydigan yon ta’sirlarga terida toshmalar, diareya, arterial bosimning oshishi, jigar fermentlarining o‘zgarishi kiradi. Ba’zi dorilar yurak faoliyatiga ta’sir qilishi yoki qon ivish tizimini o‘zgartirishi mumkin. Biroq bu ta’sirlar odatda nazorat qilinadi va ko‘pincha kimyoterapiyadagi kabi og‘ir bo‘lmaydi.

Natija va muhokama

Ushbu maqolada target terapiyaning saraton kasalligini davolashdagi o‘rni, ta’sir mexanizmlari, samaradorligi hamda amaliy qo‘llanilishi atroflicha tahlil qilindi. Olingan ma’lumotlarga asoslanib shuni ta’kidlash mumkinki, target terapiya zamonaviy onkologiyada eng istiqbolli va tez rivojlanayotgan yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. Uning asosiy ustunligi — saraton hujayralariga xos molekulyar nishonlarga selektiv ta’sir ko‘rsatishi bo‘lib, bu esa davolash samaradorligini oshirish bilan birga sog‘lom to‘qimalarga zarar yetkazishni sezilarli darajada kamaytiradi.

Xulosa

Zamonaviy klinik tadqiqotlar, jumladan PubMed, Cochrane Library va ClinicalTrials.gov bazalarida e’lon qilingan ma’lumotlarga ko‘ra, target terapiya saratonni davolashda an’anaviy kimyoterapiyaga nisbatan sezilarli ustunliklarga

SJIF 5.219



ega. Meta-tahlillar natijasida target terapiya qo‘llanilganda umumiy yashovchanlik (overall survival) ko‘rsatkichi o‘rtacha 25–35% ga oshishi, progressiyasiz yashash muddati (progression-free survival) esa 30–50% ga uzayishi qayd etilgan. Statistik va klinik dalillar target terapiyaning yuqori selektivligi, nisbatan kam toksikligi va ayrim saraton turlarida yuqori samaradorligini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, kimyoterapiya o‘zining keng ta’sir doirasi bilan hanuz muhim ahamiyatga ega bo‘lib, kombinatsiyalangan davolash yondashuvlari umumiy samaradorlikni qo‘shimcha ravishda 10–20% ga oshirishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

- 1.GLOBOCAN (Global Cancer Observatory). Cancer Today: Estimates of incidence and mortality worldwide, 2020.
- 2.Yeuan Ting Lee, Yi Jer Tan, Chern Ein Oon. Molecular targeted therapies in cancer: A review. European Journal of Pharmacology.
- 3.Martin L Ashdown va boshqalar. F1000Res . 2015-yil.
- 4.Tung Hoang va boshqalar. J Clin Med . 2020-yil.