

УДК:616-006.36-036.22-036.8

ОЁҚ ВА ҚЎЛЛАРДАГИ ЮМШОҚ ТЎҚИМА САРКОМАЛАРИНИНГ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ

Шералиева С.Ж., Полатова Д.Ш., Ибрагимова Д.А.

Тошкент давлат стоматология институти

Аннотация

Сўнги йилларда оёқ ва қўллар ЮТС билан касалланган беморларни даволаш сезиларли даражада ўзгарди, бу асосан онкология соҳасида содир бўлган ўзгаришларни акс эттиради. Охириги 10-15 йил ичида ампутациялар сони 5-18% гача камайди Хулоса: Касалликка чалинган беморларнинг 50% дан ортиғи меҳнатга лаёқатли ёшдаги инсонлар бўлиб, ривожланган давлатларда 1 йиллик ўлим кўрсаткичи 26% ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи эса 30%дан юқорилиги бу касалликнинг кескин агрессив кечишидан дарак беради. Калит сўзлар: юмшоқ тўқималар саркомаси, даволаш, яшовчанлик кўрсаткичи.

Аннотация

За последние годы лечение больных с СМТ кистей и стоп существенно изменилось, отражая главным образом изменения, произошедшие в области онкологии. За последние 10-15 лет количество ампутиаций снизилось до 5-18%. Заключение: более 50% больных заболеванием составляют люди трудоспособного возраста, годовая смертность составляет 26%, а 5-летняя выживаемость - более 30% в развитых странах, что свидетельствует о резко агрессивном течении этого заболевания. болезнь. Ключевые слова: саркома мягких тканей, лечение, выживаемость.

Abstract

In recent years, the treatment of patients with hand and foot STS has changed significantly, mainly reflecting the changes that have occurred in the field of oncology. In the last 10-15 years, the number of amputations has decreased to 5-18%. Conclusion: More than 50% of patients with the disease are people of working age, and the 1-year mortality rate is 26% and the 5-year survival rate is more than 30% in developed countries, indicating a sharp aggressive course of this disease. Key words: soft tissue sarcoma, treatment, survival rate.

Махаллий жойлашган юмшоқ тўқималар саркомаси (ЮТС) нинг даволашда олтин стандарти бўлиб жарроҳлик амалиёти ҳисобланади [1, 3, 7]. Қоидага кўра, футляр, блоклаш, абластик ва зоналик тамойилларига кўра соғ тўқима соҳасидан кенг олиб ташланади [2]. 2011 йилда S.W. Sorbye ва бошқалар томонидан ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, кенг бўлмаган резекция амалиёти ўтказган беморларни 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи, 33%, аксинча

радикал амалиёт ўтказган беморларда эса бу кўрсаткич 62%ни ташкил этган [2,5]. Касалликнинг IV босқичларида хусусан ўпкага метастаз берганда ҳам торакотомия ёки видеоторакоскопия усули билан жарроҳлик амалиётини ўтказиш мумкин, бу эса беморнинг яшовчанлигини оширади [3].

ЮТС ни аволашда аъзоларни сақлаб қолувчи радикал жарроҳлик амалиётлари нур ва химиотерапия билан биргаликда ўтказилиши мумкин[4].

Сўнги йилларда оёқ ва қўллар ЮТС билан касалланган беморларни даволаш сезиларли даражада ўзгарди, бу асосан онкология соҳасида содир бўлган ўзгаришларни акс эттиради. Охирги 10-15 йил ичида ампутациялар сони 5-18% гача камайди [5].

Кўпгина тадқиқотчилар ЮТСни даволаш натижаларининг яхшиланишини комбинир ва комплекс даво усуллари ишлаб чиқилгани билан боғлайди [6]. Шунга қарамай, жарроҳлик ЮТСнинг даволашнинг энг асосий босқичидир.

Ҳозирги вақтда оёқ ва қўлларнинг ЮТС жарроҳлигида энг кўп учрайдиган амалиётлар одатдаги атрофдаги тўқималардан ўсимтани кенг олиб ташлашдир [5,6]. Ўсимтанинг реактив зонаси четидан 5см дан ортиқ кесиш радикал ҳисбланади [7].

Жарроҳлик амалиёти қай даражада радикал бажарилишига қарамай, касалликнинг маҳаллий қайталаниши кузатилмоқда [6]. Шу муносабат билан ЮТС ва унинг қайталанишини даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини яхшилаш учун амалиётдан олдинги, амалиёт пайти ва амалиётдан кейинги таъсир қилувчи қўшимча усуллар фаол ўрганилмоқда.

Орган сақловчи амалиётларни сонини кўпайтириш учун қилинаётган вазифалардан бири бу ЮТС ни қайталаниш хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлашдир [1,6]. Хусусан бугунги кунда гистологик текширувлар билан бирга ИГК ва молекуляр генетика усуллари йўлга қўйилган.

ЮТС асосан гематоген ва камадан кам ҳолатларда хусусан синовиал, эпителиоид, ёруғ хужайрали ва рабдомиосаркомаларда лимфоген тарқалиши мумкин. Бу ҳолатларда лимфаденэктомия аҳамиятлидир. Муаллифлар фикрига кўра, лимфаденэктомия ўтказилган гуруҳларда 1,5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи яхшиланганлиги ва аммо 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичида эса фарқи бўлмаганлигини кўрсатган [8].

ЮТСнинг маҳаллий жойлашган турларида соғлом тўқима чегарасидан ўтказилган радикал жарроҳлик амалиётидан кейин кўпинча нур терапияни талаб қилмайди [4, 7]. Лекин ЮТСларнинг мураккаб жойлашганлиги сабабли радикал жарроҳлик амалиётини ўтказиш учун қийинчиликлар туғдирганлиги сабабли адекват нур терапияси ўтказилади ва бу эса беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичини анча яхшилади [9]. Шунинг учун жарроҳлик амалиётидан кейин нур терапиясини ўтказиш стандарт даволаш сифатида ишлатилади. Бу стандарт

ЮТС нинг G2-3 даражалари ва ҳажми > 5 см бўлган ҳолатлардан тортиб, кичкина ўлчамдаги ҳосила ҳолатида бўлса ҳам тавсия қилинади [2,8]. Баъзан жарроҳлик амалиётидан олдин ҳам нур терапия ўтказилади ва бу эса ўсма ҳажми ва амалиёт кўламини камайтиради [7]. Касаллик ривожланиб кетган беморларда нур терапия паллиатив даво сифатида қўлланилади [3,8].

Маҳаллий ЮТС билан касалланган беморларни адювант химиотерапия (АХТ) билан даволаш борасида аниқ назариялар етарли эмас [7, 9]. Кичик клиник тадқиқотлар, ўтказилган АХТ дан кейин беморларда умумий ҳамда қайталанишсиз яшовчанлик кўрсаткичи ўсганлигини кўрсатади, аммо кенг кўламли тақиқотларда эса сезиларди ўзгариш кўзатилмаган [10]. Шунинг учун, АХТ ни маҳаллий ва тарқалган ЮТС учун стандарт даво деб ҳисоблай олмаймиз [11]. Баъзи ҳолларда, одатдаги жарроҳлик амалиёти бўлган ампутацияда кўл оёқларларни сақлаб қолиш мақсадида, мелфалан ёки мелфалан билан альфа ўсма некроз фактори (TNF- α) билан комбинациясидан иборат изолирланган кимёперфузия ўтказилади. Яна бошқа ҳолатларда маҳаллий гипертермия қилинади [7, 10]. Метастаз бериб тарқалган ЮТСда химиотерапия асосий даво бўлиб ҳисобланади [9]. Текширувлар натижаси метастаз берган ЮТС билан касалланган беморларни умумий яшочанлик кўрсаткичи 12 ойдан, 15-18 ойгача яхшиланганлигини кўрсатади. Бу эса ўтказилган даволаш муолажаси натижаси ҳисобланади [11]. ЮТСда ўпкага метакрон резектабил метастаз берганда стандарт жарроҳлик амалиёти ўтказилиши беморларни умумий яшовчанлик кўрсаткичини 1 йилга оширган. Бу албатта ПЭТ-КТ ва қорин бўшлиғи КТ ўтказилганда ўпкадан ташқари метастазлар аниқланганда ўтказилмайди. Бундай ҳолатларда химиотерапия ўтказилади [1, 11]. Баъзан химиотерапия жарроҳлик амалиётидан аввал ўсимта реакциясини баҳолаш ва кейинги даво режаларини тузиш учун ҳам ўтказилади.

Агар ўпкадан ташқари метастазлар бўлмаса ҳам, ўпкада иккиламчи ўзгаришлар синхронлиги кузатилса, химиотерапия стандарт даво бўлиб қолади [12]. Жарроҳлик амалиёти асосан ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ўсма регресси кузатилаётган пайтда ўпкада метастаз қолдиқлари қолганда ўтказилади. Ўпкадан ташқари метастазларида эса стандарт даво бўлиб, умумий симптоматик даволаш бўлиб қолмоқда [13]. Аксарият ЮТС билан касалланган беморларни химиотерапия билан даволашда “биринчи қатор” дорилари сифатида доксорубицин ёки доксорубицин таркибли комбинациялар кўпинча ифосфамид қўлланилади [1, 5, 12]. Доксорубицинни ўзи 14% ҳолатларда, доксорубицин ва ифосфамид комбинацияси эса 26% ҳолатларда қўлланилади. Ҳар икки ҳолатда умумий яшвчанлик кўрсаткичи (12,8 ва 14,3 ой) ва қайталанишсиз яшовчанлик кўрсаткичи (3,6 ва 7,4 ой) солиштириб кўрилганда комбинацияли даво муолажа натижалари яхши эканлигини кўришимиз мумкин [13].

Ифосфамид билан монотерапияси 20-15% ҳолларда ўтказилиб, унинг токсик хусусияти юқорилиги учун етарли дозада юбориш муаммодир. ЮТС нинг “касалликдан озод даври” 12 ойни ташкил этади, метастаз берганда эса бу давр қисқаради. Бу даврни давомийлиги касаллик ҳолати, ўтказилган даво муолажалари ва метастаз берганлигиги узвий боғлиқдир. Бундан ташқари липосаркоманинг гистологик турлари ва периферик асаб тизимининг ёмон сифатли ўсмалари ҳамда шу билан бирга беморни 50 ёшдан юқорилиги каби омиллар метастаз берган ЮТС билан касалланган беморлар даво топишини қийинлаштиради [7,13].

Яқинда ўтказилган изланишлар натижаси шуни кўрсатадики, доксорубицин ва оларатумаб комбинацияси қўлланилганда УЯК ва ҚЯК кўрсаткичлари сезиларли ошганлини кўрсатди [1,10]. Шунинг учун оларатумаб Европа давлатлари ва Россияда кенг қўлланилмоқда.

Тақдим этилган маълумотларга қарамай, доксорубицин ва оларатумаб ҳамда доксорубицин ва ифосфамид комбинациялари афзаллиги солиштирилмоқда. III босқич тадқиқотларга кўра, доксорубицинни гемцитабин ва доцетаксел билан комбинациялари солиштирилган ҳолда ЮТС нинг кенг тарқалган шакллари учун “биринчи қатор” терапия сифатида қўлланилди, аммо бу икки компонентли даволаш беморларни ВБП га сезиларли таъсир кўрсата олмади ва бу одатда метастатик ЮТС лари учун “биринчи қатор” терапия сифатида тавсия этилмайди [14].

«Доксорубицин + дакарбазин» - лейомиосаркомалар учун оптимал “биринчи қатор” химиотерапия варианты ҳисобланиб, ретроспектив текширувлар ифосфамидни камроқ ишғарли эканлигини кўрсатди [13].

Кўп марказли текширувлар шуни кўрсатадики, липосаркома ва лейомиосаркома билан касалланган беморларда эрибулин дакарбазиндан кўра устунликни кўрсатди. Бу эса УЯ кўрсаткичи фарқи 2 ойни, кичик гуруҳларда эса бу фарқ 7 ойни ташкил этди [11,14]. Шу сабабли липосаркомада эрибулин “иккинчи қатор” химиотерапия сифатида қўлланилади.

Баъзи тадқиқотчилар илмий изланишларига кўра, ЮТС нинг метастатик шаклларида доксорубицин терапияси фонида регарофениб қўлланилиши УЯ кўрсаткичларини яхшилади. Шунинг учун ЮТС нинг ривожланган турларида Доксорубицин таркибли схемаларида регорафенибни танлов препарат сифатида ўйлаш кўриш мумкин. Фақат липосаркома бундан мустасно [3, 15].

Адабиётларда ЮТСда доксорубицин ва ифосфамид таъсир натижаси камлиги сабабли “Иккинчи қатор” киётерапия сифатида кўпинча гемцитабин ва доцетаксел комбинацияси тавсия этилади [1, 5, 15]. Трабектедин “иккинчи” ва кейинги қатор терапия сифатида синавиал саркома ва Юинг саркоманинг экстраоссал шаклида шу билан бирга лейомиосаркома ва липосаркомада ҳам

кўллаш мумкин [16]. ГИСО ва адипоген саркмадан бошқа қолган барча ЮТС турларида пазопаниб кўлланилади [16, 17]. Бу тирозинкиназа рецептори ингибиторлари ЮТС билан касалланган беморларни ривожланишсиз яшвчанлик кўрсаткичини 3 ойга яхшилади [17].

ЮТС да бир қанча кимёпрепаратлар бўлишига қарамай, уларни даволаш мақсадида кам кўллаймиз. Бу эса уларнинг юқори токсик хусуияти билан боғлиқ [18]. Бундан ташқари яна асосий муаммо ЮТСнинг стандарт химиотерапияларга чидамлилиги. Ўсма микромуҳида ўзига хос маҳсус архитектура шакллантириб, кимётерапевтик воситаларга чидамли хужайраларни сақлайди.

Иккиламчи генетик ўзгаришлардан келиб чиққан бу ривожланган хужайралар доори воситаларга чидамлилиги юқоридир [14,18]. Ўтказилган терапияга кузатиладиган иммунитет хужайралар ўртасидаги микромуҳит компонентларининг ҳзаротаъсирига боғлиқ [171]. Масалан, одатда ўсманинг стромал хужайралари дори дармонлар қаршилигига аутофагияни фаллаштириш ва шунингдек хужайра ташқарисидаги везикулани ўсма хужайрасига ўзаро таъсири орқали боғланади [17].

Химиотерапияга индивидуал сезгирликни баҳолаш кимётерапевтик воситаларни *in vitro* иштирокида ЮТС хужайраларининг пролифератив фаоллашувини моделлаштиришдан фойдаланиш мумкин [20]. Аммо кўпроқ маълумотга эга бўлиш учун эса, дори воситаларига ўсманинг чидамлилигини аниқлашда ўсма комплекси ва унинг микромуҳити ўрсасида ўзаро тъсир ўрганилиши керак. Ўсма хужайраларининг химиотерапияга чидамлилиги давол усулларини қайта кўриб чиқиш кераклигини кўрсатади, хусусан иммунотерапияни ҳам.

Оптималь даво муолажалри бўлишига қарамай ЮТС билан касалланган беморларда ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ҳам қайталаниш ва метастаз бериш ҳолатлари кузатилмоқда. Ўз-ўзидан бу ҳолатга келган беморларда эса кейинги даволаш тактикаси янада чегараланган бўлади.

Дастлаб доктор Вильям Коли 1891 йилда *Streptococcus pyogenes* асосли вакцина юбориб, саркомада ўсма ўчоғини регрессисини кузатган [21]. Механизми шундан иборат эдики, «Коли вакцинаси» орқали иммун тизим фаоллигини ошириб, ўсмага қарши жавобни шакллантиришдан иборат бўлган. Бугунги кунга келиб, ЮТСни даволашда бир қанча иммунотерапевтик усуллар ишлаб чиқилди. Иммунотерапияда ўсмага қарши ўзига хос иммун реакция юзага келиб, соғлом тўқималарга зиён етмай, неоплазмага учраган ўсма тўқималарини ҳалокатига олиб келади. Бундан ташқари иммун тизим вақт ўтиши билан ўз ифодасини ўзгартирган ўсма хужайраларига мослаша олади.

Юқорида келтирилган адабиётлар шархидан шундай хулсалар қилиш мумкинки, оёқ ва кўлларда учрадиган мезенхимал келиб чиқадиган турли

морфологик хилма-хилликка эга бўлган ЮТС ни даволаш бошқа онкологик касалликлари ичида энг мураккаб ва муаммолидир. Касалликка чалинган беморларнинг 50% дан ортиғи меҳнатга лаёқатли ёшдаги инсонлар бўлиб, ривожланган давлатларда 1 йиллик ўлим кўрсаткичи 26% ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи эса 30%дан юқорилиги бу касалликнинг кескин агрессив кечишидан дарак беради. Бир кичик турни даво усули бошқа бир кичик турга таъсир қилмаслиги – хар бир бир кичик тур учун индивидуал даво услубини қайта ишлаб чиқиш кераклигини кўрсатади. Шу кунгача турли даво усуллари қўллаб кўрилишига қарамай, ўтказилган даво муолажаларидан кейинги маҳаллий қайталаниш кўрсаткичи 15 дан 60% гача юқори кўрсаткичларда қолмоқда. Бу эса ўз навбатида ЮТСни даво усуллари самарадорлиги борасида мукамал ечим топиш мақсадида келгуси илмий-амалий изланишларнинг олиб борилишини тақозо этади.

Адабиётлар рўйхати

1. Nicolazzo C, Gradilone A. Significance of circulating tumor cells in soft tissue sarcoma. *Anal Cell Pathol.* 2015;
2. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Lyon, IARC Press. 2013. Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition.
3. National Comprehensive Cancer Network Soft Tissue Sarcoma. (ver. 2.2019). 2019.
4. Mertens F, Antonescu CR, Hohenberger P, Ladanyi M, Modena P, D’Incalci M, Casali PG, Aglietta M, Alvegård T. Translocation-related sarcomas. *Semin Oncol.* 2009;36(4):312–323.
5. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer.* 2006; 119 : 2922–2930.
6. Jo VY, Fletcher CDM: WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* 2014,46.
7. Hoefkens F, Dehandschutter C, Somville J, Meijnders P, Van Gestel D. Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2016; 11:136. 10.1186/s13014-016-0668-9
8. Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, Kane JM 3rd, Keedy V, Kim E, Koon H, et al.. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16:536–63. 10.6004/jnccn.2018.0025

9. Honoré C, Mééus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg.* 2015; 152:223–30. 10.1016/j.jviscsurg.2015.05.
10. Fletcher CDM. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization; 2013;
11. Chibon F, Aurias A, Coindre JM. Cancer Genomics. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013. Sarcomas Genetics: From Point Mutation to Complex Karyotype, from Diagnosis to Therapies; pp. 429–52.
12. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Lyon, IARC Press. 2013. Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition.
13. National Comprehensive Cancer Network Soft Tissue Sarcoma. (ver. 2.2019). 2019.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J and Thun MJ: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 57:43–66. 2007.
15. Fernebro J, Bladström A, Rydholm A, Gustafson P, Olsson H, Engellau J and Nilbert M: Increased risk of malignancies in a population-based study of 818 soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer.* 95:986–990. 2006.
16. Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, Casper ES, Woodruff JM and Brennan MF: Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer.* 85:389–395. 1999.
17. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, Bertulli R, Collini P, Lozza L, Olmi P, et al: Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: A series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol.* 23:96–104. 2005.
18. A. de Juan Ferre, R. Alvarez Alvarez and other SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma 2020.
19. Canadian Cancer Statistics. 2015. pp. 1–151
20. Kim HS, Nam CM, Jang S-Y, Choi SK, Han M, Kim S, Moneta MV, Lee SY, Cho JM, Novick D, Rha SY. Characteristics and treatment patterns of patients with advanced soft tissue sarcoma in iKorea. *Cancer Research And Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association.* 2019;51:1380–1391.
21. Bessen T, Caughey GE, Shakib S, Potter JA, Reid J, Farshid G, Roder D, Neuhaus SJ. A population-based study of soft tissue sarcoma incidence and survival in Australia: an analysis of 26,970 cases. *Cancer Epidemiol.* 2019;63:101590.