MAVZU: AYOL ORGANIZMIDAGI YASHIRIN XAVF-KO'KRAK BEZI SARATONINING LABARATORIYA DIAGNOSTIKASI

Olimjonova Shaxlo
Toshkent davlat tibbiyot universiteti
1-son davolash ishi fakulteti
311-guruh talabasi
olimjanovashaxlo@gmail.com
https://doi.org/10.5281/zenodo.22879086

Annotatsiya.
Ushbu maqolada ko'krak bezi saratonining (BC) zamonaviy laborator diagnostika usullari, jumladan immunogistokimyoviy va serologik biomarkerlarning klinik ahamiyati yoritilgan. HER2, estrogen retseptori (ER) va progesteron retseptori (PR) kabi immunogistokimyoviy markerlar o'smaning molekulyar subtipini aniqlash, prognozni baholash va individual davolash strategiyasini tanlashda asosiy rol o'ynashi ko'rsatib berildi. Shuningdek, CA 15-3 va CA 27-29 kabi serologik biomarkerlarning kasallikni erta tashxislashdan ko'ra ko'proq monitoring, davolash samaradorligini baholash va qaytalanishni aniqlashdagi klinik ahamiyati tahlil qilindi. Maqolada ko'krak bezi saratonining geterogen tabiati va uning diagnostikasida multimodal yondashuv zarurligi ta'kidlanadi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, immunogistokimyoviy, serologik va molekulyar usullarni birgalikda qo'llash kasallikni erta aniqlash va shaxsiylashtirilgan davolash samaradorligini oshirishda eng optimal yondashuv hisoblanadi.

Kalit so'zlar
Ko'krak bezi saratoni, HER2, ER, PR, immunogistokimyo, serologik biomarkerlar, CA 15-3, CA 27-29.

1. Kirish.

Ko'krak bezi saratoni dunyo bo'ylab eng keng tarqalgan onkologik kasalliklardan biri hisoblanadi va rivojlangan hamda rivojlanayotgan mamlakatlarda ayollar orasida saraton bilan bog'liq o'limning asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. 2022-yil ma'lumotlariga ko'ra, ushbu kasallik butun dunyo bo'yicha taxminan 3 million yangi holat bilan qayd etilgan bo'lib, bu barcha saraton kasalliklarining qariyb 13% ini tashkil etadi. Shu bilan birga, mazkur kasallik natijasida 600 000 dan ortiq o'lim holatlari kuzatilganligini [1] ta'kidlangan. Xususan, ushbu kasallik ayollarda aniqlanadigan barcha saraton kasalliklarining taxminan 25% ini tashkil etadi hamda har 100 000 ayolga o'rtacha 113 ta holat to'g'ri kelishi [2,3] qayd etilgan.

Ko'krak bezi saratoni (BC) saratonning ayollarda eng keng tarqalgan shakli bo'lib, O'zbekistonda shu turdagi kasalliklar orasida o'limlar soni bo'yicha yetakchi o'rinni egallaydi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti tomonidan taqdim etilgan rasmiy statistik ma'lumotlarga ko'ra, 2020-yilda 4454 ta yangi kasallik qayd etilgan va o'sha yilning o'zida 2067 nafar ayol ushbu kasallikdan vafot etgan.[4] BCni erta tashxislash imkonini beruvchi invaziv bo'lmagan texnika va usullarni ishlab chiqish juda muhim bo'lib, dunyo bo'ylab bir nechta usullar o'rganilmoqda.

2. Immunogistokimyoviy (IHC) diagnostika usuli

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

HER2 (inson epidermal o'sish faktori retseptori 2) BC da muhim molekulyar biomarker hisoblanadi. U tirozin kinaza faolligiga ega bo'lgan transmembrane retseptor bo'lib, hujayra o'sishi, differensializatsiyasi va angiogenez jarayonlarida ishtirok etadi. BC ning taxminan 20–30% ida HER2 retseptorining ortiqcha ifodalanishi kuzatiladi va bu o'smaning yuqori agressivligi bilan bog'liq [5].

HER2 holatini aniqlashda asosiy laboratoriya usullardan biri immunogistokimyo (IHC) hisoblanadi. Ushbu usul yordamida o'sma to'qimasida HER2 oqsilining ekspressiyasi baholanadi va natijalar 0 dan 3+ gacha bo'lgan shkala asosida aniqlanadi . Noaniq (2+) natijalarda qo'shimcha ravishda in situ gibridizatsiya usullari, jumladan FISH va CISH qo'llaniladi [6].

FISH (fluoresans in situ gibridizatsiya) va CISH (xromogen in situ gibridizatsiya) usullari HER2 genining amplifikatsiyasini aniqlashga imkon beradi. Ushbu usullar gen nusxalarining ko'payishini ko'rsatib, o'smaning biologik agressivligini baholashda muhim ahamiyatga ega [6].

HER2 statusini aniqlash klinik jihatdan muhim bo'lib, u davolash strategiyasini tanlashda asosiy rol o'ynaydi. HER2-musbat bemorlarda trastuzumab, pertuzumab va lapatinib kabi maqsadli terapiya preparatlari qo'llaniladi [7]. HER2 ning ortiqcha ifodalanishi dori chidamliligi va o'smaning agressivligi bilan ham bog'liq [8].

HER2-musbat ko'krak bezi saratoni intertumoral geterogenlikni namoyon qiladi va turli molekulyar subtiplarni o'z ichiga oladi [9]. HER2 past o'smalar esa maqsadli terapiyaga kamroq javob beradi va yangi davolash yondashuvlarini talab qiladi [10].

To'qimada o'sma-infiltratsiya qiluvchi limfotsitlar (TIL) mavjudligi immun javobni ko'rsatadi va ayrim HER2-musbat o'simalarda yaxshi prognoz bilan bog'liq [11].

Qon biomarkerlari orqali HER2 holatini monitoring qilish ham mumkin. Aylanayotgan DNKda HER2 amplifikatsiyasini aniqlash o'sma yukini va davolash javobini baholashda muhimdir [12].

HER2-musbat o'simalarda genetik geterogenlik keng uchraydi, jumladan 17-xromosoma polisomiyasi va boshqa genetik o'zgarishlar kuzatiladi [13]. Shuningdek, PIK3CA, TP53 va BRCA mutatsiyalari davolashga javobga ta'sir qilishi mumkin [14].

3. Estrogen va Progesteron Retseptorlari (ER/PR) – Ko'krak bezi saratonining immunogistokimyoviy biomarkerlari va klinik ahamiyati

Estrogen retseptori (ER) va progesteron retseptori (PR) ko'krak bezi saratonining eng muhim gormonal biomarkerlari hisoblanadi. Ular o'sma hujayralarining gormonlarga sezgirligini aniqlashda va davolash taktikasini tanlashda asosiy rol o'ynaydi.

ERning asosan klinik ahamiyatga ega shakli ERα bo'lib, u ko'krak bezi saratonlarining taxminan 70–75% ida ifodalanadi [23]. PR esa ikki izoformada (PRA va PRB) uchraydi va ko'pincha ER signalizatsiyasi bilan bog'liq holda ifodalanadi. Shu sababli ER-musbat o'smalarda PR ham musbat bo'lish ehtimoli yuqori, ER-manfiy o'smalarda esa PR-musbat holat kam uchraydi [24,25].

ER va PR holati asosan immunogistokimyoviy (IHC) usul orqali biopsiya to'qimalarida aniqlanadi. Natija odatda o'sma hujayralarining ≥1% ifodalanishi asosida musbat deb baholanadi. Bu laborator mezon klinik diagnostikada standart hisoblanadi [24,25].

ER va PR ning asosiy klinik ahamiyati ularning bashorat qiluvchi biomarker sifatida ishlashidir. Ular bemorlarni endokrin terapiyaga (tamoksifen, aromataza ingibitörlari va boshqalar) mosligini aniqlashda muhim rol o'ynaydi. ER/PR-musbat o'smalar odatda davolashga yaxshi javob beradi va qaytalanish xavfi nisbatan past bo'ladi [26].

Serologik biomarkerlar.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

Serologik biomarkerlar ko‘krak bezi saratoni, xususan metastatik ko‘krak saratoni (MBC) va ayrim agressiv subtiplarni monitoring qilishda muhim ahamiyatga ega invaziv bo‘lmagan laborator ko‘rsatkichlar hisoblanadi. Ular kasallikning kechishi, davolashga javob va qaytalanishni kuzatishda qo‘llaniladi.

4. Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3 ko‘krak bezi saratonida eng keng qo‘llaniladigan serologik markerlardan biri hisoblanadi. U MUC-1 oqsili bilan bog‘liq bo‘lib, o‘sma hujayralarida ortiqcha ifodalanadi. CA 15-3 darajasi ayniqsa ilg‘or bosqichdagi BC da (taxminan 80% holatlarda) oshadi, lekin erta bosqichlarda sezgirligi past bo‘lishi mumkin [15,16]

Ushbu marker boshqa malign va benign kasalliklarda ham oshishi mumkin, bu uning spesifikligini kamaytiradi. Shunga qaramay, metastatik bemorlarning taxminan 37% da CA 15-3 darajasining oshishi kasallik qaytalanishining birinchi belgisi bo‘lishi mumkin [17]. Shu sababli u asosan kasallik monitoringi va davolash samaradorligini baholash uchun ishlatiladi [18,19].

5. Cancer Antigen 27-29 (CA 27-29)

CA 27-29 ham MUC-1 glikoproteini bilan bog‘liq serologik marker bo‘lib, ko‘krak bezi saratoni, ayniqsa metastatik shakllarda o‘sma yuklamasi va kasallikning tarqalishi bilan bog‘liq [20].

Uning darajasi radiologik o‘zgarishlardan oldin oshishi mumkin, bu esa uni erta monitoring ko‘rsatkichi sifatida muhim qiladi. CA 27-29 darajasining pasayishi davolashga ijobiy javobni bildirsa, uning oshishi esa davolashga rezistentlik yoki kasallik progressiyasini ko‘rsatadi [21]. Yuqori boshlang‘ich daraja esa yomon prognoz va qisqaroq omon qolish bilan bog‘liq [22].

Serologik biomarkerlar (CA 15-3, CA 27-29 va CEA) ko‘krak bezi saratonini erta tashxislash uchun mustaqil diagnostik vosita sifatida yetarli emas, chunki ularning sezgirligi va spesifikligi cheklangan. Shu sababli ular ko‘pincha boshqa diagnostik usullar (tasvirlash va gistopatologiya) bilan birgalikda qo‘llaniladi.

Bir nechta markerlarni kombinatsiyalash ularning klinik qiymatini oshiradi va shaxsiylashtirilgan tibbiyotda muhim rol o‘ynashi mumkin. Shuningdek, suyuq biopsiya texnologiyalari bilan integratsiya kelajakda yanada aniq diagnostik imkoniyatlar yaratishi kutilmoqda.

6. Xulosa.

Ko‘krak bezi saratoni (BC) yuqori darajadagi biologik heterogenlikka ega bo‘lgan kasallik bo‘lib, uning erta tashxisi va to‘g‘ri molekulyar tasnifi klinik natijalarni sezilarli darajada yaxshilaydi. Ushbu maqolada BC ning laborator diagnostikasida keng qo‘llaniladigan immunogistokimyoviy va serologik biomarkerlar tahlil qilindi.

HER2, ER va PR kabi immunogistokimyoviy markerlar o‘smaning molekulyar subtipini aniqlashda asosiy rol o‘ynaydi. HER2 ning ortiqcha ekspressiyasi agressiv kechish va maqsadli terapiyaga ehtiyojni ko‘rsatsa, ER va PR musbatligi gormonga bog‘liq (luminal) subtipni ifodalaydi hamda endokrin terapiyaga yaxshi javob bilan bog‘liqdir. Ushbu markerlar ko‘krak bezi saratonini individual davolash tamoyillariga asoslangan holda boshqarishda muhim ahamiyatga ega.

Serologik biomarkerlar, xususan CA 15-3 va CA 27-29, erta diagnostik vosita sifatida cheklangan qiymatga ega bo‘lsa-da, kasallik dinamikasini kuzatish, davolash samaradorligini baholash va qaytalanishni erta aniqlashda muhim klinik ahamiyat kasb etadi. Ularning boshqa diagnostik usullar bilan birgalikda qo‘llanilishi sezgirlik va klinik ishonchlilikni oshiradi.

Umuman olganda, ko‘krak bezi saratonining zamonaviy laborator diagnostikasi yagona markerga emas, balki immunogistokimyoviy, serologik va molekulyar yondashuvlarning integratsiyasiga

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

asoslanadi. HER2, ER/PR va serologik markerlarni kompleks baholash kasallikni erta aniqlash, prognozni aniqlash va individual davolash strategiyasini tanlashda eng samarali yondashuv hisoblanadi. Kelgusida suyuq biopsiya va yangi molekulyar biomarkerlarning rivojlanishi ushbu yo'nalishda yanada aniq va invaziv bo'lmagan diagnostik imkoniyatlarni yaratishi kutilmoqda.

Foydalangan adabiyotlar.

1. Giaquinto, A.N.; Sung, H.; Miller, K.D.; Kramer, J.L.; Newman, L.A.; Minihan, A.; Jemal, A.; Siegel, R.L. Ko'krak bezi saratoni statistikasi, 2022. Kaliforniya Saraton J. Klin. 2022, 6, 524–541.
2. Arnold, M.; Morgan, E.; Rumgay, H.; Mafra, A.; Singh, D.; Laversanne, M.; Vignat, J.; Gralow, J.R.; Cardoso, F.; Siesling, S.; va boshqalar. Ko'krak bezi saratonining hozirgi va kelajakdagi yuklari: 2020 va 2040 yillar uchun global statistika. Ko'krak **2022**, 66, 15–23.
3. Gorasso, V.; Silversmit, G.; Arbyn, M.; Cornez, A.; De Pauw, R.; De Smedt, D.; Grant, I.; Wyper, G.M.A.; Devleesschauwer, B.; Speybroeck, N. Belgiya saratonining o'limga olib kelmaydigan yuki, 2004–2019: Butun mamlakat bo'ylab reyestrga asoslangan tadqiqot. BMC Saraton **2022**, 22, 58
4. https://www.gazeta.uz/oz/2024/01/31/breast-cancer/
5. Zhang, H.; Karakas, C.; Tyburski, H.; Turner, B.M.; Peng, Y.; Wang, X.; Katerji, H.; Schiffhauer, L.; Hicks, D.G. HER2-past ko'krak saratoni: Hozirgi fikrlar va kelajak yo'nalishlari. Semin. Diagn Pathol. **2022**, 39, 305–312.
6. Goud, K.I.; Dayakar, S.; Vijayalaxmi, K.; Babu, S.J.; Reddy, P.V. Ko'krak bezi saratoni namunalarida HER-2/neu holatini immunohistokimyo (IHC) va floresans joyida gibridizatsiya (FISH) testi yordamida baholash. Indian J. Med. Res. **2012**, 135, 312–317.
7. Wynn, C.S.; Tang, S.C. Metastatik ko'krak saratoni uchun anti-HER2 terapiyasi: Ko'plab tanlovlar va kelajak yo'nalishlari. Saraton Metastazlari Rev. **2022**, 41, 193–209.
8. Haghnavaz, N.; Asghari, F.; Komi DE, A.; Shanehbandi, D.; Baradaran, B.; Kazemi, T. La positividad para Her2 puede conferir resistencia a la terapia con paclitaxel en líneas celulares de cáncer de mama. Células Artif. Nanomedicina Biotecnol. **2017**, 46, 518–523.
9. Tarantino, P.; Hamilton, E.; Tolaney, S.M.; Cortes, J.; Morganti, S.; Ferraro, E.; Marra, A.; Viale, G.; Trapani, D.; Cardoso, F.; va boshqalar. HER2-Past ko'krak saratoni: Patologik va klinik manzara. J. Klin. Oncol. **2020**, 38, 1951–1962.
10. Vranić, S.; Bešlija, S.; Gatalica, Z. Saratonda HER2 ifodasini nishonga olish: Yangi dorilar va yangi ko'rsatkichlar. Bosn. J. Basic. Med. Sci. **2021**, 21, 1–4.
11. Denkert, C.; fon Minkvits, G.; Darb-Esfahani, S.; Lederer, B.; Heppner, B.I.; Weber, K.E.; Budczies, J.; Huober, J.; Klauschen, F.; Furlanetto, J.; va boshqalar. Ko'krak bezi saratonining turli subturlarida o'simta-infiltratsiya qiluvchi limfotsitlar va prognoz: neoadjuvan terapiyasi bilan davolangan 3771 bemorning umumiy tahlili. Lancet Oncol. **2018**, 19, 40–50.
12. Litton, J.K.; Burstein, H.J.; Turner, N.C. Ko'krak bezi saratonida molekulyar sinovlar. . Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. **2019**, 39, e1–e7.
13. Liang, Y.; Zhang, H.; Song, X.; Yang, Q. Ko'krak bezi saratoni metastatik heterojenligi: molekulyar mexanizm va potentsial terapevtik maqsadlar. Semin. Saraton kasalligi. **2020**, 60, 14–27.
14. Ng, C.K.; Martelotto, L.G.; Gauthier, A.; Wen, H.C.; Piscuoglio, S.; Lim, R.S.; Cowell, C.F.; Wilkerson, P.M.; Wai, P.; Rodrigues, D.N.; va boshqalar. Geterogen HER2 geni amplifikatsiyasi bilan ko'krak bezi saratonlarida intra-tumor genetik heterojenlik va muqobil haydovchi genetik o'zgarishlar. Genom Biol. **2015**, 16, 107.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

15. Heylen, J.; Punie, K.; Smits, A.; Neven, P.; Weltens, C.; Laenen, A.; Wildiers, H. Yangi tashxislangan ko'krak bezi saratonida CA 15.3 ni ko'tardi: retrospektiv tadqiqot. Klin. Ko'krak saratoni **2022**, 22, 579–587.
16. Hasan, D. CEA va CA 15-3 ning ko'krak bezi saratoni bemorlarining kimyoterapiyasini monitoring qilishda diagnostik ta'siri. J. Circ. Biomarkerlar **2022**, 11, 57–63.
17. De Cock, L.; Heylen, J.; Wildiers, A.; Punie, K.; Smits, A.; Weltens, C.; Neven, P.; Billen, J.; Laenen, A. Plazma CA 15.3 o'lchovi orqali ikkilamchi metastatik ko'krak bezi saratonini aniqlash. ESMO Open **2021**, 6, 100203.
18. Kazarian, A.; Blyuss, O.; Metodieva, G.; Gentry-Maharaj, A.; Ryan, A.; Kiseleva, E.M.; Prytomanova, O.M.; Jacobs, I.J.; Widschwendter, M.; Menon, AQSh; va boshqalar. Ko'krak bezi saratoni serumi biomarkerlarini erta aniqlash va prognoz uchun oldindan tashxisdan oldingi namunalarda sinovdan o'tkazish. Br. J. Cancer **2017**, 116, 501–508.
19. Tarighati, E.; Keivan, H.; Mahani, H. Ko'krak bezi saratonida prognostik va bashoratli biomarkerlar sharhi. Clin. Exp. Med. **2022**, 23, 1–16.
20. Gudvin, P.J.; Dowling, R.J.O.; Ennis, M.; Chen, B.E.; Parulekar, W.R.; Shepherd, L.E.; Gelmon, K.A.; Whelan, T.J.; Ligibel, J.A.; Hershman, D.L.; va boshqalar. CCTG MA.32 da saraton antigeni 15-3/Mucin 1 darajalari: Metformin va platsebo o'rtasidagi ko'krak saratoni bo'yicha tasodifiy sinov. JNCI Saraton Spektri. **2021**, 5, pkab066.
21. Hepp, P.; Andergassen, AQSh; Jäger, B.; Trapp, E.; Alunni-Fabbroni, M.; Friedl, T.W.; Hecker, N.; Lorenz, R.; Fasching, P.; Schneeweiss, A.; va boshqalar. CA27.29 va aylanishdagi o'simta hujayralarining adjuvan kimyoterapiyadan oldin va keyin turli vaqtlarda ko'krak bezi saratoni bo'lgan bemorlarda o'rtasidagi bog'liqlik — SUCCESS sinovi. Saratonga qarshi. Res. **2016**, 36, 4771–4776.
22. Gion, M.; Mione, R.; Leon, A.E.; Lüftner, D.; Molina, R.; Possinger, K.; Robertson, J. CA27.29: Ko'krak bezi saratonini boshqarish uchun qimmatli marker. 603 ta holat bo'yicha tasdiqlovchi ko'p markazli tadqiqot. Eur. J. Cancer **2001**, 37, 355–363.
23. Li, Z.; Wei, H.; Li, S.; Wu, P.; Mao, X. Ko'krak bezi saratonida progesteron retseptorlarining roli. Dori Des. Dev. Ther. **2022**, 16, 305–314.
24. Prat, A.; Pineda, E.; Adamo, B.; Galván, P.; Fernández, A.; Gaba, L.; Díez, M.; Viladot, M.; Arance, A.; Muñoz, M. Ko'krak bezi saratonining ichki molekulyar subtiplarining klinik oqibatlari. Ko'krak **2015**, 24, S26–S35.
25. Kennecke, H.; Yerushalmi, R.; Woods, R.; Cheang, M.C.; Voduc, D.; Speers, C.H.; Nielsen, T.O.; Gelmon, K. Ko'krak bezi saratoni subtiplarining metastatik xatti-harakatlari. J. Klin. Oncol. **2010**, 28, 3271–3277.
26. Mueller, C.; Haymond, A.; Devis, J.B.; Uilyams, A.; Espina, V. Ko'krak bezi saratonini subtiplash uchun oqsil biomarkerlari va kelajakdagi tadqiqotlar uchun ta'siri. Mutaxassis Rev. Proteom. **2018**, 15, 131–152.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.