

O'PKA SARATONI — EPIDEMIOLOGIYA, PATOGENEZI VA MOLEKULAR JIHATLARI

Yusupbekov Abrorjon Axmedjanovich^{1,2} – t.f.d. professor. RIOvaRIATM ilmiy ishlar bo'yicha direktor muovini. Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Onkologiy, onkologemotologiya va radiatsion onkologiya kafedra mudiri.

Madiyorov Baxtiyor Tashpulotovich^{1,2} – RIOvaRIATMda ilmiy kotib. Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Onkologiy, onkologemotologiya va radiatsion onkologiya kafedra assistenti.

Sadullayeva Kholniso² - Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Onkologiy, onkologemotologiya va radiatsion onkologiya kafedrasida, 1 yil magistratura talabasi

Saburova Umida² - Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Onkologiy, onkologemotologiya va radiatsion onkologiya kafedrasida, 1 yil magistratura talabasi

1. Respublika Ixtisoslashtirilgan Onkologiya va Radiologiya Ilmiy-amaliy Tibbiyot Markazi, Toshkent sh.

2. Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

<https://orcid.org/0000-0002-6842-7452>

Annotatsiya: O'pka raki hozirgi kunda deyarli barcha davlatlarda eng keng tarqalgan xavfli saraton kasalliklaridan biri bo'lib, butun dunyo bo'ylab saraton kasalliklari orasida ko'p hollarda o'lim bilan tugovchi kasallik hisoblanadi. Tashxislash va davolashda erishilayotgan yangi yutuqlarga qaramay, o'pka saratoni tashxisi qo'yilgan bemorlarning 5yillik yashovchanlik darajasi pastligicha qolmoqda. Maqolada o'pka saratoning epidemiologiyasi, patogenezi, va molekulyar jihatlari bo'yicha so'nggi ma'lumotlarni taqdim etiladi. Oxirgi o'n yillarda o'pka saratoni kelib chiqishi va rivojlanishida samarali bo'lgan ko'plab molekulyar o'zgarishlar aniqlandi. Xususan, adenokarsinomada uchrovchi EGFR mutatsiyalari, ALK va ROS1 translokatsiyalari uchun maxsus tirozinkinaz ingibitorlari ishlab chiqildi va bu rivojlangan bosqichdagi adenokarsinomaning davolashda foydalanila boshladi. Shuningdek, RET, ROS, DDR-2, FGFR va MET kabi terapevtik molekulyar genlari bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. Tashxislash va davolash usullarning doimiy rivojlanishi o'pka saratoni bilan og'riqan bemorlarda erta tashxislash, samarali davolanishni yaxshilanishiga umid bermoqda.

Kalit so'zlar: o'pka saratoni; adenokarsinoma; mutatsiya; translokatsiya; target terapiya.

Abstract: Lung cancer is currently one of the most prevalent malignancies in nearly all countries and remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide. Despite emerging advancements in diagnostics and therapeutics, the five-year survival rate for patients diagnosed with lung cancer continues to be low. This article provides the latest data on the epidemiology, pathogenesis, and molecular aspects of lung cancer. Over the past decades, numerous molecular alterations critical to the onset and progression of lung cancer have been identified. Specifically, targeted tyrosine kinase inhibitors have been developed for EGFR mutations, as well as ALK and ROS1 translocations commonly found in adenocarcinoma, and are now utilized in treating advanced-stage disease. Furthermore, research is ongoing into other therapeutic molecular targets such as RET, ROS, DDR-2, FGFR, and MET. The continuous evolution of diagnostic and treatment modalities offers hope for improved early detection and more effective clinical outcomes for

patients suffering from lung cancer.

Keywords: lung cancer; adenocarcinoma; mutation; translocation; targeted therapy.

Аннотация: Рак легких в настоящее время является одним из самых распространенных злокачественных новообразований почти во всех странах и остается ведущей причиной смертности от рака во всем мире. Несмотря на новые достижения в области диагностики и лечения, пятилетняя выживаемость пациентов с диагнозом рака легких остается низкой. В статье представлены последние данные по эпидемиологии, патогенезу и молекулярным аспектам рака легких. За последние десятилетия было выявлено множество молекулярных изменений, играющих ключевую роль в возникновении и прогрессировании заболевания. В частности, для мутаций EGFR, а также транслокаций ALK и ROS1, встречающихся при аденокарциноме, были разработаны специфические ингибиторы тирозинкиназы, которые стали применяться при лечении запущенных стадий. Также ведутся исследования терапевтических мишеней в таких генах, как RET, ROS, DDR-2, FGFR и MET. Постоянное развитие методов диагностики и лечения дает надежду на улучшение раннего выявления и повышение эффективности терапии у пациентов с раком легких.

Ключевые слова: рак легкого; аденокарцинома; мутация; транслокация; таргетная терапия.

Kirish

O'pka saratoni bugungi kungacha jiddiy oqibatga olib keluvchi kasalliklar qatorida bo'lib, butun dunyo aholisi orasida kasallanish oshib bormoqda [1,2]. Kasallikni erta aniqlash, vaqtli davolashni boshlash maqsadida so'nggi yillarda ko'plab skrining loyihalari joriy etilmoqda [3-5]. Uzoq vaqtdan beri chekadigan odamlarda o'pka saratoni rivojlanish xavfi ortishi isbotlangan bo'lib, 2002-2004-yillarda AQSh Milliy o'pka skriningi sinovi dasturi (NLST) amalga oshirilgan [6]. Ushbu tadqiqotga eng yuqori xavf guruhlaridagi bemorlar, ya'ni 55 yoshdan 74 yoshgacha bo'lgan, faol chekuvchilar kiritilgan. Xavf guruhidagi bemorlar ikki guruhga ajratilib birinchi guruh past dozali kompyuter tomografiyasi yordamida yilda bir maratoba skriningdan o'tkazildi. Ikkinchi guruhdagi bemorlarga oddiy rentgenografiya tekshiruvi qo'llanilgan. Tadqiqot natijalari tomografiya tekshiruidan o'tgan odamlarda oddiy rentgenografiya tekshiruvi bilan kuzatilgan guruhga nisbatan o'limning nisbiy xafi taxminan 20% ga kamayganini ko'rsatgan.

Biroq, bu usulda yolg'on ijobiy natijalar ya'ni, aslida saraton bo'lmagan holatlar ham uchrashi mumkin, bu esa asossiz jarrohlik amaliyotlariga sabab bo'ladi [7,8]. Ishonchli hamda aholi to'liq qoplaydigan skriningning yo'qligi sababli, olimlar endi kasallikning molekulyar mexanizmlarini o'rganishga e'tibor qaratmoqda [9,10]. O'sma hujayralari tarkibidagi gen polimorfizmlarini (genetik xilma-xillikni) o'rganish rivojlanmoqda. Ilgari bu faqat kimyoterapiyada masalan, sisplatin ta'sirini davo boshlashdan oldin bilish uchun ishlatilgan bo'lsa, hozirda bu usul kasallik qanday kechishini oldindan aytib beruvchi muhim prognostik ko'rsatkich deb qaralmoqda. [11,12].

O'pka saratoni tarixi

XX asr boshlarida klinik onkologiya faniga "o'pka saratoni" tushunchasi kirib keldi. Vaqt o'tishi bilan ushbu kasallikning nomlanishi va tasnifi o'zgarib borgan bo'lsa-da, tibbiyot tarixi uchun uning kelib chiqish etiologiyasini o'rganish eng muhim bosqich bo'lib qoldi. [1,14].

1879-yilda Harting va Gesse o'tkazgan ko'plab autopsiya tekshiruvlari xulosasiga ko'ra, konchilar o'pka to'qimalarida o'smalar paydo bo'lishiga eng moyil guruh ekanligi aniqlandi. Bu tadqiqot o'pka saratonining ilk xavf omilini yani ish joyidagi uzoq muddatli shaxta changi ta'sirini ilmiy asoslab berdi. Keyinchalik ushbu ro'yhat kengayib bordi. Xususan, konlardagi radon gazi tufayli yuzaga keladigan ionlashtiruvchi nurlanish ham kasallik qo'zg'atuvchi omil sifatida qayd etildi [16]. 1930-yillardan boshlab o'pka saratonidan vafot etish holatlari keskin

ko'paydi. Bu holat jamiyatda tamaki chekishning ommalashishi bilan bog'liq edi [13,17,18].

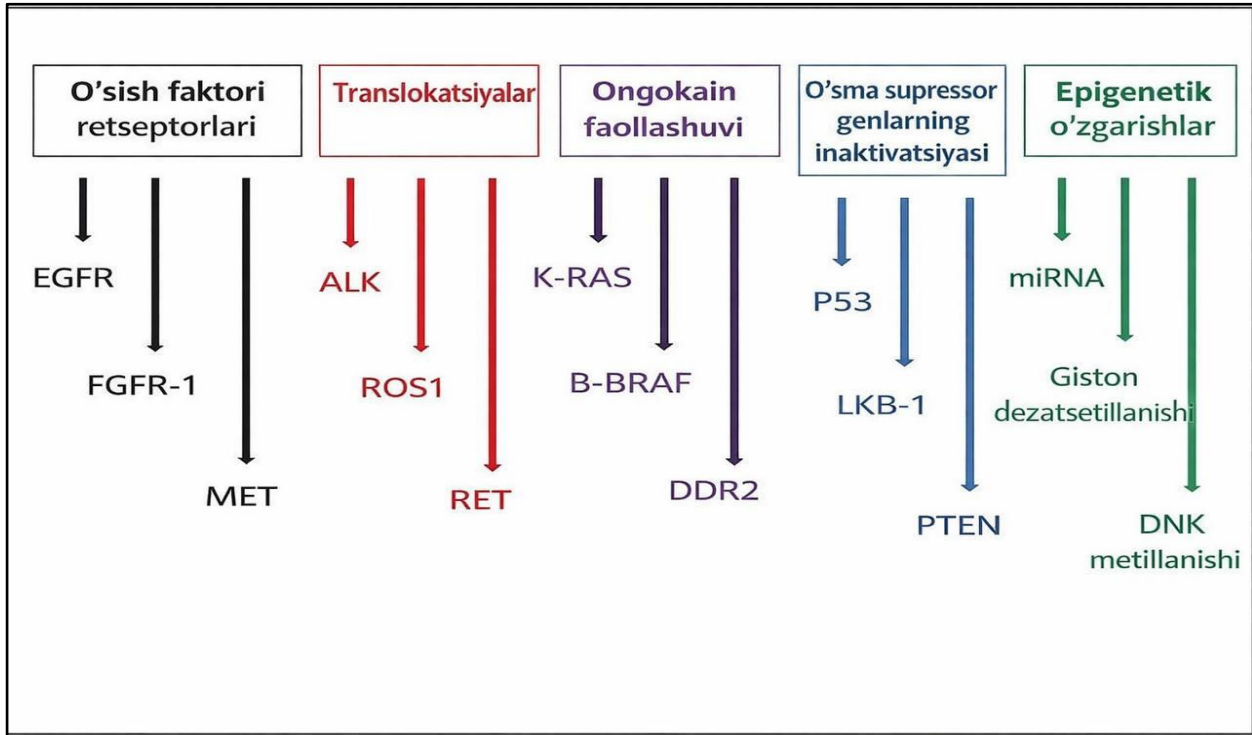
Shuningdek, ilmiy matbuotda chekishning o'pka saratoni xavfini oshirishga ehtimoliy ta'siri haqidagi dastlabki ishonchli xabarlar 1939-yilga to'g'ri keladi. O'sha paytda Oksner va DeBeyki bir necha o'nlab bemorlarni kuzatib, kanda qilmay chekuvchilarda saraton xavfi yuqoriligini birinchilardan bo'lib matbuotda e'lon qilishdi [2,14,20]. 1950-yilda Buyuk Britaniya va AQSHda o'tkazilgan retrospektiv tadqiqotlar tamaki tutunining o'pka saratoni rivojlanishidagi halokatli rolini ilmiy jihatdan to'liq isbotladi. Chekish o'pka saratoni bilan kasallanish va o'limning ko'payishi bilan bog'liqligi haqidagi avvalgi kuzatuvlar tasdiqlandi [2,15].

O'pka saratonining epidemiologiyasi

Bugungi kunda o'pka saratoni dunyo miqyosida eng ko'p tashxis qo'yiladigan va onkologik o'limlar soni bo'yicha birinchi o'rinda turadigan xavfli o'sma kaslligidir. Saratonni o'rganish bo'yicha xalqaro agentlik (IARC) tomonidan 2022-yil uchun e'lon qilingan yangilangan statistikaga ko'ra, dunyo bo'ylab qariyb 20 million yangi saraton holati qayd etilgan bo'lib, shundan 9,7 millioni o'lim bilan yakunlangan [5,7]. 2022-yilda o'pka saratoni barcha onkologik kasalliklarning taxminan 12,4%ini (2,5 million kishi) tashkil etib, yetakchilikni saqlab turibdi. Undan keyingi o'rinlarda ayollar sut bezi saratoni (11,6%), kolorektal (yo'g'on ichak) saraton (9,6%), prostata bezi saratoni (7,3%), oshqozon saratoni (4,9%) uchramoqda. O'lim sabablari bo'yicha ham o'pka saratoni mutloq peshqadam bo'lib, barcha saraton kaslligi tufayli o'limlarining 18,7%ini (1,8 million kishi) tashkil qildi. Taqqoslash uchun, keyingi o'rinlarda turgan kolorektal saraton (9,3%) va jigar saratoni (7,8%) ko'rsatkichlari sezilarli darajada pastroq. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, har 5 kishidan biri hayoti davomida saratonga chalinish xavfiga ega. Kasallanish darajasi hududlarga ko'ra keskin farq qiladi: Eng yuqori ko'rsatkich Avstraliya va Yangi Zelandiyada (har 100 000 kishiga 500 tadan ortiq holat). Eng past ko'rsatkich: G'arbiy Afrikada (har 100 000 kishiga 100 tadan kam holat). Erkaklar orasida o'pka saratoni, ayollar orasida esa sut bezi saratoni ham kasallanish, ham o'lim holatlari bo'yicha eng yuqori ko'rsatkichlarni qayd etgan.[5,15].

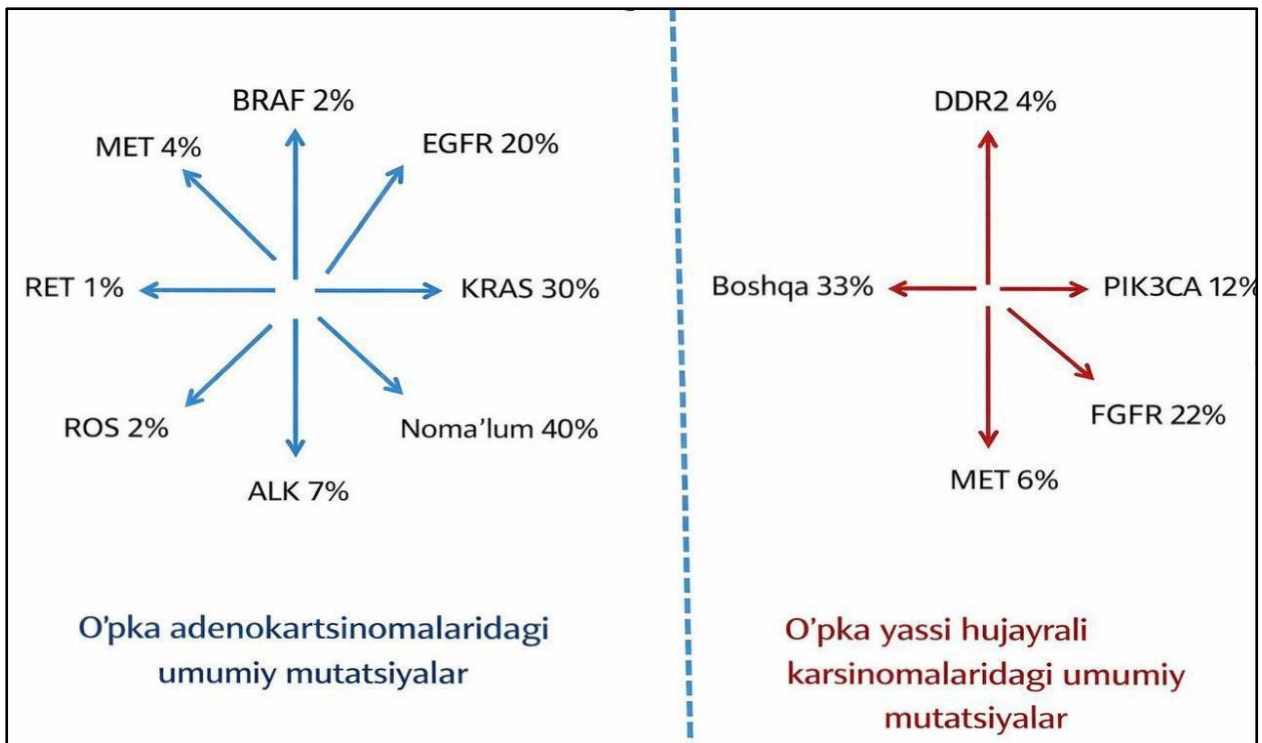
O'pka saratonining patogenezi

O'pka saratonining molekulyar patogenezi o'ta murakkab va xilma-xil jarayon bo'lib, u turli genetik hamda epigenetik o'zgarishlar, jumladan, nuqtali mutatsiyalar, delatsiyalar, amplifikatsiyalar, insersiyalar va translokatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Bu jarayonning asosida hujayra o'sishini stimullovchi yo'llarning faollashishi hamda o'simta o'sishini to'xtatuvchi supressor mexanizmlarning susayishi yotadi (1-rasm) [4.6-8,15,17].



Rasm 1. O'pka saratonida molekulyar o'zgarishlar.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, nomayda hujayrali o'pka saratoning (NHO'S) ikkala subtipi bo'lgan adenokarsinomalar va yassi hujayrali karsinomalar juda kam uchraydi va molekulyar xususiyatlari jihatidan farq qiladi [7,8]. NHO'Sdagi prekursor mutatsiyalar va bu mutatsiyalarning gistologik subtip bo'yicha tarqalishi 2-rasmda keltirilgan.



Rasm-2. O'pka adenokarsinoma va yassi hujayrali karsinomalarida keng tarqalgan mutatsiyalar.

Umuman olganda, o'pka saratonining shakllanishi hujayra yadrosida uzoq vaqt davomida

to'planib boradigan genetik buzilishlarning oqibatidir. Onkologik jarayon muayyan bir hujayraning bo'linish va joylashishni boshqaruvchi nazorat tizimlaridan chiqib ketishi bilan boshlanadi. Bunday patologik hujayralar tashqi signallarga va tartibga soluvchi mexanizmlarga bo'ysunmay, nazoratsiz ko'paya boshlaydi. Neoplastik jarayonning boshlanishi va rivojlanishiga quyidagilar ta'sir qiladi:

-Hujayra bo'linish siklidagi buzilishlar: Hujayraning hayotiy bosqichlarini tartibga soluvchi nazorat mexanizmlarida nuqsonlar paydo bo'lishi;

-Genetik mutatsiyalar: Proto-onkogenlarning faollashishi hamda o'simaga qarshi supressor genlarning ishdan chiqishi;

-DNK reparatsiyasidagi nuqsonlar: Hujayradagi genetik xatoliklarni qayta tiklash (ta'mirlash) tizimining buzilishi;

-O'sish omillari va angiogenez: Hujayra o'sishini rag'batlantiruvchi signallarning haddan tashqari ko'payishi hamda o'simtani oziqlantirish uchun yangi qon tomirlarining shakllanishi;

-Apoptoz mexanizmidan qochish: Hujayraning dasturlashtirilgan o'lim (o'z-o'zini yo'q qilish) jarayonidan mutatsiyalar orqali qutulib qolishi.

- Telomeraza faolligining ortishi;

- To'qimalarga invaziya va metastaz.

Kanserogenez jarayonining ilk bosqichlarida butun hujayra genomining beqarorligi juda ahamiyatli. Bu turli genetik anomaliyalarning bosqichma-bosqich to'planishi natijasida yuzaga keladi, bu esa DNK tuzilmasining zaiflashishiga va uning keyingi mutatsiyalarga nisbatan ta'sirchan bo'lib qolishiga olib keladi. Hujayra bo'linish siklidagi buzilishlar bevosita proto-onkogenlar va o'simta supressor genlaridagi o'zgarishlar bilan bog'liq. Har qanday saraton jarayonining asosi — hujayraning bo'linishini to'xtatuvchi signallarga sezgirligini yo'qotishi va nazoratsiz ko'paya boshlashidir. O'pka saratonida eng ko'p mutatsiyaga uchraydigan supressor genlarga TP53, RB va p16 kirsra, MYC, RAS va HER oilasiga mansub genlar tez-tez uchraydigan proto-onkogenlar hisoblanadi. Shuningdek, ALK genining qayta joylashishi ham kasallik rivojlanishida katta o'rin tutadi [10,11,18].

Hujayralar yuzasidagi retseptorlar orqali signal uzatuvchi o'sish faktorlari, xususan, epidermal o'sish faktori (EGF) va uning retseptori (EGFR) NHO'S patogenezida markaziy o'rinni egallaydi. Bundan tashqari, o'sima hujayralarining oziqlanishi va o'sishi uchun angiogenez, ya'ni yangi qon tomirlarining hosil bo'lish jarayoni zarurdir. Odatda o'simta diametri 3 mm dan oshgandan so'ng o'zining tomirlar tarmog'iga ehtiyoj sezadi. Bunda tomirlar endoteliysining o'sish faktori (VEGF) doimiy ravishda faollashib, o'simta atrofida qon tomirlarining tartibsiz va mo'rt tarmog'ini shakllantiradi. Aynan mana shu mo'rt tomirlarning shikastlanishi o'pka saratonining muhim klinik belgisi bo'lgan qon tupurishga sabab bo'lishi mumkin. Nihoyat, organizmning ichki gomeostazini ta'minlovchi apoptoz, ya'ni hujayraning dasturlashtirilgan o'lim mexanizmining ishdan chiqishi ham saraton hujayralarining cheksiz yashab qolishiga sharoit yaratadi [12,14].

O'pka saratonining molekulyar asoslari ushbu kasallik yuzga kelishi uchun hujayra tizimida ko'plab genetik anomaliyalar to'planishi lozim. So'nggi yillarda molekulyar biologiya sohasidagi jadal yuksalish genomdagi o'zgarishlarni chuqur tahlil qilish va saraton rivojlanish mexanizmlarini tushunish uchun yangi imkoniyatlar yaratdi. Kanserogenez jarayonida ko'p funksiyali p53 genidagi mutatsiyalar markaziy o'rinni egallaydi. Ushbu gen nuqsonlarining boshqa genetik buzilishlar (Rb, MYC, RAS, EGFR) bilan birga kechishi hujayraning onkologik transformatsiyaga uchrash ehtimolini keskin oshiradi [3,5,8].

Klinik amaliyotda o'ziga xos genlardagi o'zgarishlarni aniqlash nihoyatda muhimdir, chunki bu ko'rsatkichlar molekulyar-prediktiv omillar sifatida davolash samaradorligini oshirishga va aniqroq prognoz qilishga xizmat qiladi. Garchi ushbu maqolada keltirilgan barcha markerlarni tekshirish hali kundalik amaliyotga to'liq kirmagan bo'lsa-da, ularning ayrimlari

bugungi kunda o'pka saratoni diagnostikasining ajralmas qismiga aylanib ulgurgan. Xususan, EGFR genidagi mutatsiyalarni aniqlash bemorlarga EGFR TKI kabi target terapiyani tayinlashda asosiy mezon hisoblanadi. Shuningdek, ALK genidagi qayta joylashishlarni aniqlash ALK ingibitorlari bilan davolashning asosi bo'lib xizmat qiladi degan umiddamiz [10,11,12].

O'pka saratonining patomorfologiyasi va molekulyar diagnostikasi

Birlamchi o'pka saratoni epitelial hujayralardan kelib chiqadigan saraton turidir. Eng keng tarqalgani (barcha tashxislarning taxminan 85%) nomayda hujayrali o'pka saratoni (NHO'S) hisoblanadi. NHO'Slarning aksariyati adenokarsinomalar va yassi hujayrali karsinomalar (adenokarsinomaning paydo bo'lishi so'nggi paytlarda ortib bormoqda). Immunohistokimyo (IHC) joriy etilganidan beri katta hujayrali o'pka saratoni tashxisi qo'yish darajasi taxminan 2% gacha kamaydi. Mayda hujayrali o'pka saratoni (MHO'S) hozirda barcha birlamchi o'pka saratonining taxminan 13% ni tashkil qiladi va boshqa gistologik turlardan ko'plab biologik va klinik xususiyatlar (yuqori proliferatsiya tezligi, o'sma massasining qisqa ikki baravar ko'payishi, erta metastazga moyillik, kimyorezistentlik va nisbiy radiorezistentlik) bilan farq qiladi [20]. Boshqa gistologik turlar barcha birlamchi o'pka saratoni tashxislarining 1% dan kamrog'ini tashkil qiladi.

O'pka saratoni markaziy ravishda katta bronxlar sohasida (ildizdagi o'choqlar deb ataladigan) yoki periferik rivojlanadi. Bezli karsinomalar o'pkaning periferik qismlarida ko'proq uchraydi, yassi hujayrali karsinomalar esa ildiz (markaziy) qismida ko'proq uchraydi. Metastazlar ko'pincha regionar limfa tugunlarida (keyin jigar, miya, ikkinchi o'pka, suyaklar, buyrak usti bezlari, teri osti to'qimasi va suyak iligi) paydo bo'ladi. Metastazlar regionar limfa tugunlarini qamrab olmasdan uzoq organlarda ham paydo bo'lishi mumkin. O'pka saratoni, shuningdek, mediastinal tuzilmalarga, diafragma, plevra va ko'krak qafasi devoriga kirib, atrofdagi to'qimalar orqali mahalliy darajada tarqalishi mumkin. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) [12] (1-jadval) bo'yicha epitelial o'pka saratonini tasniflashda o'zgarishlar kiritildi, ulardan eng muhimi quyidagilarni kiritishdi:

- Kichik namunalar va sitologik materiallar bilan ishlash qoidalari (ayniqsa, NHO'Sning rivojlangan shakllarida);
- Adenokarsinomalar va yassi hujayrali karsinomalarining yangi bo'limi;
- Davolashni individuallashtirish uchun patomorfologik diagnostikada IHC va genetik testlardan foydalanish zarurati;
- Katta hujayrali karsinoma va boshqa kam uchraydigan NHO'S turlari diagnostikasi - faqat jarroxlik amaliyotdan keyingi namunalarda;
- Neyroendokrin faollik xususiyatlariga ega saraton kasalliklarining bir guruhida tasniflash. Tasniflash shuningdek, o'pka adenokarsinomalarining differentsiatsiya darajasini aniqlashning yangi qoidalarini (darajalash) taqdim etadi va neyroendokrin o'smalar guruhida karsinoidlar neyroendokrin o'smalar sifatida tasniflanadi, kichik hujayrali va katta hujayrali neyroendokrin karsinomalar esa neyroendokrin karsinomalar sifatida tasniflanadi.

Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining 2015-yildagi ma'lumotlariga ko'ra o'pka saratonining patomorfologik tasnifi [21].

Turi	Subtip (kichik tur)
Adenokarsinoma	G'ilofsimon adenokarsinoma (lepidik adenokarsinoma)
	Atsinar adenokarsinoma (atsinar adenokarsinoma)
	Pappilyar adenokarsinoma (pappilyar adenokarsinoma)
	Mayda pappilyar adenokarsinoma (mikropappilyar adenokarsinoma)
	Solid adenokarsinoma
	Invaziv mushakli (shilliqli) adenokarsinoma, aralash mushakli va mushaksiz karsinoma bilan
	Kolloid adenokarsinoma
	Fetal adenokarsinoma
	Enterik tipli (ichak tipidagi) adenokarsinoma
	Mushakli yoki mushaksiz karsinoma bilan kechuvchi minimal invaziv adenokarsinoma
	Invaziya oldi o'zgarishlari (pre-invaziv zararlanishlar) — atipik adenomatoz giperplaziya — shilliq ajralishi bilan yoki shilliqsiz (mushakli yoki mushaksiz) in situ adenokarsinomasi
Skvamoz hujayrali karsinoma	Muguzlanuvchi yassi hujayrali karsinoma
	Muguzlanmaydigan yassi hujayrali karsinoma
	In situ yassi hujayrali karsinoma
Neyroendokrin o'sma	Aralash karsinoma bilan kechuvchi mayda hujayrali karsinoma
	Aralash karsinoma bilan kechuvchi yirik hujayrali karsinoma
	Tipik va atipik karsinoidlar
	Diffuz idiopatik o'pka neyroendokrin giperplaziyasi
Katta hujayrali karsinoma	
Adenoid skvamoz hujayrali karsinoma	
Sarkoma	pleomorfik sarkomatoid karsinoma
	o'mrov hujayrali sarkomatoid karsinoma
	gigant hujayrali sarkomatoid karsinoma
	karsinosarkoma
	o'pka blastomasi
Tuprik bezi turidagi karsinomalar	mukoepidermoid karsinoma
	adenoid-kistik karsinoma
Tasniflanmagan	

Patomorfologik diagnostikada qo'llaniladigan muolajalar diapazoni saratonning gistologik turiga va kasallikning bosqichiga bog'liq. Jarroxlik amaliyoti qilinmaydigan NHO'S

bilan og'rigan bemorlarda perioperative material va kichik namunalarda hamda sitologik namunalarda (sitobloklar) saraton turini aniqlashni va ba'zi hollarda tegishli terapiya to'g'risida qaror qabul qilish uchun bashorat qiluvchi omillarni sinashni talab qiladi. Patologlar tekshiruvni buyuradigan va davolashni rejalashtiradigan shifokorlar bilan yaqindan hamkorlik qilishlari kerak, shuningdek, patomorfologik tekshiruv uchun taqdim etilgan materialdan oqilona foydalanish ham zarur. NHO'S turini aniqlash standart gematoksilin va eozin (H + E) bo'yashda topilgan morfologik mezonlarga va saraton hujayralari va IHCdagi shilimshiq uchun qo'shimcha gistokimyoviy testlarga asoslanadi, adenokarsinoma (TTF1, qalqonsimon bez transkripsiya faktori) va yassi hujayrali (p40) differentsiatsiyalashda foydali bo'lgan markerlardan foydalanadi [1,8,12,14].

Noaniq gistologik rasm va o'sma morfologik xususiyatlari, IHC testlari va neyroendokrin indeksleri asosida NHO'S turini aniqlashning iloji bo'lmagan taqdirda, aniqlanmagan saraton tashxisini qo'yish mumkin. Biroq, bunday tashxislarning ulushi barcha NHO'S tashxislarining 10% dan oshmasligi kerak. To'qima materialining ko'proq mavjudligi tufayli aniqlanmagan saraton tashxislari darajasi kamayishi mumkin, bu esa to'liq gistologik tashxis qo'yish imkonini beradi [62]. Noaniq gistologik rasm va IHCdagi bez differentsiatsiyasi markerlarining ifodalanishi NHO'S tashxisini adenokarsinoma (afzal adenokarsinoma) bilan mos kelishini oqlaydi va yassi hujayrali karsinomaning immunofenotipi holatida skuamoz hujayrali karsinomaga mos keladigan NHO'S tashxisi qo'yiladi (nomayda hujayrali o'pka saratoni - afzal yassi hujayrali karsinoma) [2,4,9,13].

Neyroendokrin markerlarni (NNE) aniqlash faqat neyroendokrin differentsiatsiyasini ko'rsatadigan morfologik xususiyatlar topilganda ko'rsatiladi (muntazam ravishda tavsiya etilmaydi, chunki barcha NHO'S larning 10-20% MNElardan birini ifodalaydi va bu saraton kasalligini davolashga hech qanday ta'sir ko'rsatmaydi) [5,7,14,19].

Operatsiya materialini o'rganishda o'simtaning turi, subtipi va differensiyalanish darajasini aniqlash bilan birga, qon yoki limfa tomirlaridagi o'sima emboliyalari, nerv tolalari va plevra qatlamlariga infiltratsiya, nekroz ko'lami hamda pTNM tizimi bo'yicha kasallik bosqichini belgilash o'ta muhimdir. Adenokarsinomalar holatida har bir morfologik tuzilmani aniqlash gistologik xavflilik darajasini (G1-G4) to'g'ri baholashga imkon beradi, garchi bu ko'rsatkich davolash usulini tanlashda hal qiluvchi bo'lmasa-da, o'simta biologiyasini tushunishga yordam beradi [13].

Yassi hujayrali bo'lmagan o'pka saratoni bilan kasallangan bemorlar uchun EGFR, ALK va ROS1 genlaridagi o'zgarishlarni aniqlash shart, chunki bu ko'rsatkichlar tirozin-kinaza ingibitorlari bilan maqsadli terapiyani tayinlashga asos bo'ladi; bunda mazkur mutatsiyalar deyarli har doim bir-birini inkor etishi (mutually exclusive) kuzatiladi. Diagnostika imkoniyatlari kengayib, BRAF, MET, RET, NTRK, HER2 va KRAS kabi yangi markerlarning kiritilishi davolash samaradorligini oshiradi, immunoterapiya rejalashtirilganda esa PD-L1 ekspressiyasi tekshirilishi lozim. Agarda to'qima namunasi yetarli bo'lmasa, qon plazmasidagi erkin aylanib yuruvchi DNKni (ctDNA) tahlil qilish, ya'ni "suyuq biopsiya" o'tkazish tavsiya etiladi, ayniqsa T790M chidamlilik mutatsiyasini aniqlashda bu usul samaralidir. O'pka saratonida prognoz asosan kasallikning boshlang'ich bosqichiga, bemorning umumiy ahvoli va vazn yo'qotish darajasiga bog'liq bo'lib, adenokarsinomaning ba'zi kichik turlari (masalan, papilyar) yaxshiroq, boshqalari (solid) esa yomonroq kechimga ega ekanligi aniqlangan. Kichik hujayrali o'pka saratonida esa vaziyat birmuncha murakkab bo'lib, o'simta massasi bilan bog'liq bo'lgan laktatdehidrogenaza (LDG) faolligining yuqoriligi noxush prognoz belgisi hisoblanadi [5,12,17,20].

Patomorfologik va molekulyar tahlil

O'pka onkologiyasida patomorfologik tekshiruvlardan ko'zlangan asosiy maqsad — o'simtaning gistologik turini, uning tarqalish ko'lamini aniqlash hamda kasallikning birlamchi

yoki ikkilamchi (metastatik) ekanligini farqlashdir. Shuningdek, jarrohlik amaliyoti o'tkazilgan soha chekkalarining holatini baholash va tizimli terapiyani to'g'ri rejalashtirish uchun o'ta muhim bo'lgan genetik mutatsiyalarni skrining qilish ustuvor vazifa hisoblanadi [2,4,9,17]. Diagnostika jarayonida qo'llaniladigan asosiy usullarga quyidagilar kiradi:

- Bronxofiberoskopiya yordamida olingan namunalarni gistologik tahlil qilish;
- Bronx yuvindisi yoki surtmalarini sitologik tekshirish;
- Ko'krak qafasi, bronxlar yoki qizilo'ngach devori orqali bajarilgan biopsiya materialini gistomorfologik yoki sitologik o'rganish.

O'simta turini aniq differensiyalash va uni boshqa a'zoldan o'pka to'qimasiga o'tgan metastazlardan (masalan, adenokarsinomadan) ajratish uchun immunogistokimyoviy (IGX) tahlillarni o'tkazish shart. Neyroendokrin markerlar faqatgina mikroskop ostida tegishli morfologik belgilar kuzatilgandagina tekshiriladi [6,8]. To'qimalarni gistologik tahlil qilish nafaqat patologiya turini oydinlashtiradi, balki molekulyar-genetik tadqiqotlar ko'lamini kengaytirishga ham imkon beradi (bu, ayniqsa, operatsiyadan oldingi terapiyada va operatsiya qilish imkoni bo'lmagan bemorlarda juda muhim).

Sifatli tahlil uchun biopsiya materiali sifatida bronxlar bo'laklari, ko'krak qafasi orqali bajarilgan kor-biopsiya namunalari hamda yo'g'on ignali EBUS-TBNA (endobronxial ultratovush nazoratidagi aspiratsiya) materiallar informativ hisoblanadi. To'g'ri tayyorlangan sitologik namunalar (ayniqsa, sitobloklar) ham molekulyar tahlillar uchun yetarli manba bo'lib xizmat qilishi mumkin [62,64]. Kasallikning kechishi va o'choq joylashuvidan kelib chiqib, material yig'ishning quyidagi qo'shimcha usullaridan foydalaniladi:

- Plevra suyuqligi sitologiyasi yoki plevra qobig'i biopsiyasi;
- Atrofiy limfa tugunlarini jarrohlik yoki igna yordamida tekshirish;
- Metastaz bergan o'choqlardan namuna olish;
- Mediastinoskopiya va mediastinotomiya;
- Torakoskopiya hamda oxirgi chora sifatida — torakotomiya;
- Balg'am sitologiyasi (sezuvchanligi pastligi sababli, boshqa usullar imkonsiz bo'lganda qo'llaniladi) [16].

O'pka saratonini davolash strategiyasini belgilashdan avval patomorfologik tashxisni aniqlashtirish fundamental talab hisoblanadi. Agarda tekshiruv uchun namuna olishda obyektiv qiyinchiliklar mavjud bo'lsa va shu bilan birga klinik hamda radiologik ko'rsatkichlar saraton ehtimoli juda yuqoriligini ko'rsatsa, ko'p tarmoqli konsilium qarori bilan davolashni morfologik tasdiqsiz boshlashga ruxsat beriladi. Zamonaviy diagnostika jarayoni ilg'or molekulyar tahlillarni ham qamrab olishi zarur bo'lib, bunda biomarkerlarni ham to'qima, ham sitologik materiallarda aniqlash mumkin. Tahlil qilinayotgan preparatda o'sma hujayralari miqdori kamida 20% bo'lishi shart, sitologik namunalarni esa parafin blokiga joylashtirish maqsadga muvofiqdir. [11,14,15,19].

Genetik tekshiruvlarga muqobil sifatida qon plazmasidagi o'lik o'sma hujayralaridan ajralgan cfDNA (suyuqlik biopsiyasi) orqali somatik mutatsiyalarni baholash usulidan foydalaniladi, biroq cfDNA natijasi manfiy chiqsa, bu yakuniy xulosa hisoblanmaydi va qayta biopsiya o'tkazishni taqozo etadi [17,18]. Adenokarsinoma yoki aniqlanmagan NHO'S tashxisi qo'yilgan bemorlarni EGFR tirozin-kinaza ingibitorlari bilan davolashda 18–21 ekzonlar oralig'idagi EGFR geni mutatsiyalari yuqori sezuvchanlikka ega usullar bilan tekshirilishi lozim [6,7,9,10]. Agarda birinchi yoki ikkinchi avlod EGFR ingibitorlari samara bermasa, rezistentlikka mas'ul bo'lgan T790M mutatsiyasini aniqlash uchun qayta material olish tavsiya etiladi. Shuningdek, EGFR mutatsiyasi aniqlanmagan bemorlarda ALK va ROS1 genlaridagi qayta qurilishlarni (rearrangements) FISH, NGS yoki IHC usullari orqali tekshirish, ushbu o'zgarishlar mavjud bo'lganda tegishli ingibitorlarni qo'llashga asos bo'ladi [14,15].

NHO'S bilan og'rigan bemorlarning taxminan 1-3% da BRAF V600 genining

mutatsiyasi mavjud bo'lib, bu BRAF inhibitori va MEK inhibitori kombinatsiyasi bilan terapiyaga javobni belgilaydi [4,5]. BRAF genining mutatsiyasi, ROS1 genining qayta joylashuvi kabi, ko'pincha adenokarsinoma bilan og'rigan bemorlarda aniqlanadi [16,17]. Talqin qilishning murakkabligi va qiyinchiliklari tufayli NGS faqat ushbu sohada hujjatlashtirilgan tajribaga ega laboratoriyalarda amalga oshirilishi kerak [15]. Klinik jihatdan muhim biomarkerlarni bir vaqtning o'zida baholash bitta yo'llanma asosida tavsiya etiladi [66].

ALK mutatsiyasi asosan yoshroq va chekmaydigan bemorlarda, BRAF V600 mutatsiyasi esa ko'pincha adenokarsinoma holatlarida uchraydi. NGS (keyingi avlod sekvenirlashi) usuli bir vaqtning o'zida ko'plab genetik buzilishlarni baholash va to'qima materialini tejash imkonini beradi, biroq u faqat yuqori tajribaga ega laboratoriyalarda o'tkazilishi shart. Kelajakda yangi maqsadli dori vositalari ishlab chiqilishi bilan HER2, MET, RET va NTRK kabi genlarni tekshirish ko'لامي ham kengayishi lozim. Barcha patomorfologik va molekulyar diagnostika jarayonlari faqat xalqaro sifat nazorati sertifikatlariga ega va doimiy tekshiruvdan o'tadigan laboratoriyalarda amalga oshirilishi ularning ishonchliligini kafolatlaydi [2,20].

Xulosa

O'pka saratoni tashxisi qo'yilgan bemorlarda prognozi butun dunyo bo'ylab muammo hisoblanadi. Tizimli davolashni ratsionalizatsiya qilish kimyoterapiyadan to'g'ri foydalanishni (masalan, foyda olishning real imkoniyatlariga ega bemorlarni tanlash yoki dorilarni gistologik turga moslashtirish) va mavjud maqsadli dorilarni - asosli klinik holatlarda - qo'llashni o'z ichiga oladi. To'liq diagnostika va terapevtik imkoniyatlarga ega markazlarni ("mukammallik markazlari" deb ataladigan) yaratishga harakat qilish kerak. Molekulyar bashorat qiluvchi omillarni tekshirishning noto'g'ri tashkil etilishi bilan bog'liq (standartlarga muvofiq testlarni o'tkazadigan laboratoriyalarning yetarli emasligi va molekulyar diagnostikani moliyalashtirishning yetarli emasligi).

Adabiyotlar ro'xati:

1. Vicidomini, G. Current Challenges and Future Advances in Lung Cancer: Genetics, Instrumental Diagnosis and Treatment. *Cancers* 2023, 15, 3710. [CrossRef]
2. Rina, A.; Maffeo, D.; Minnai, F.; Esposito, M.; Palmieri, M.; Serio, V.B.; Rosati, D.; Mari, F.; Frullanti, E.; Colombo, F. The Genetic Analysis and Clinical Therapy in Lung Cancer: Current Advances and Future Directions. *Cancers* 2024, 16, 2882. [CrossRef] [PubMed]
3. Gasparri, R.; Sabalic, A.; Spaggiari, L. The Early Diagnosis of Lung Cancer: Critical Gaps in the Discovery of Biomarkers. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7244. [CrossRef]
4. Li, C.; Wang, H.; Jiang, Y.; Fu, W.; Liu, X.; Zhong, R.; Cheng, B.; Zhu, F.; Xiang, Y.; He, J.; et al. Advances in lung cancer screening and early detection. *Cancer Biol. Med.* 2022, 19, 591–608. [CrossRef]
5. Dama, E.; Colangelo, T.; Fina, E.; Cremonesi, M.; Kallikourdis, M.; Veronesi, G.; Bianchi, F. Biomarkers and Lung Cancer Early Detection: State of the Art. *Cancers* 2021, 13, 3919. [CrossRef] [PubMed]
6. Chehelgerdi, M.; Chehelgerdi, M.; Allela, O.Q.B.; Pecho, R.D.C.; Jayasankar, N.; Rao, D.P.; Thamaraiyani, T.; Vasanthan, M.; Viktor, P.; Lakshmaiya, N.; et al. Progressing nanotechnology to improve targeted cancer treatment: Overcoming hurdles in its clinical implementation. *Mol. Cancer* 2023, 22, 169. [CrossRef]
7. Zhou, Y.; Tao, L.; Qiu, J.; Xu, J.; Yang, X.; Zhang, Y.; Tian, X.; Guan, X.; Cen, X.; Zhao, Y. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024, 9, 132. [PubMed]
8. Riudavets, M.; Garcia de Herreros, M.; Besse, B.; Mezquita, L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers* 2022, 14, 3142. [CrossRef]
9. Bray, F.; Laversanne, M.; Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.

Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024, 74, 229–263. [CrossRef]

10. Dakal, T.C.; Dhabhai, B.; Pant, A.; Moar, K.; Chaudhary, K.; Yadav, V.; Ranga, V.; Sharma, N.K.; Kumar, A.; Maurya, P.K.; et al. Oncogenes and tumor suppressor genes: Functions and roles in cancers. *MedComm* 2024, 5, e582. [CrossRef] [PubMed]

11. Chen, T.; Ashwood, L.M.; Kondrashova, O.; Strasser, A.; Kelly, G.; Sutherland, K.D. Breathing New Insights into the Role of Mutant P53 in Lung Cancer. *Oncogene* 2025, 44, 115–129. [CrossRef]

12. Kontomanolis, E.N.; Koutras, A.; Syllaios, A.; et al. Role of Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Res.* 2020, 40, 6009–6015. [CrossRef] [PubMed]

13. Takahashi, T.; Sakai, K.; Kenmotsu, H.; et al. Predictive Value of EGFR Mutation in Non-Small-cell Lung Cancer Patients Treated with Platinum Doublet Postoperative Chemotherapy. *Cancer Sci.* 2022, 113, 287–296. [CrossRef] [PubMed]

14. Lazaros, G.; Imazio, M.; Tsioufis, P.; Lazarou, E.; Vlachopoulos, C.; Tsioufis, C. Chronic Pericardial Effusion: Causes and Management. *Can. J. Cardiol.* 2023, 39, 1121–1131. [CrossRef] [PubMed]

15. Jain, C.C.; Reddy, Y.N.V. Pericardial effusions: Perspective of the acute cardiac care physician. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2023, 12, 467–474. [CrossRef] [PubMed]

16. Lai, Y.C.; Wu, K.C.; Tseng, N.C.; Chen, Y.J.; Chang, C.J.; Yen, K.Y.; Kao, C.H. Differentiation Between Malignant and Benign Pulmonary Nodules by Using Automated Three-Dimensional High-Resolution Representation Learning with Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Front. Med.* 2022, 9, 773041. [CrossRef] [PubMed]

17. Akay, S.; Pollard, J.H.; Saad Eddin, A.; et al. PET/CT Imaging in Treatment Planning and Surveillance of Sinonasal Neoplasms. *Cancers* 2023, 15, 3759. [CrossRef] [PubMed]

18. AlRasheedi, M.; Han, S.; Thygesen, H.; Neilson, M.; Hendry, F.; Alkarn, A.; Maclay, J.D.; Leung, H.Y. A Comparative Evaluation of Mediastinal Nodal SUVmax and Derived Ratios from 18F-FDG PET/CT Imaging to Predict Nodal Metastases in Non-Small. Lung Cancer. *Diagnostics* 2023, 13, 1209. [CrossRef] [PubMed]

19. Mayer, N.; Kestenholz, P.; Minervini, F. Surgical Access to the Mediastinum—All Roads Lead to Rome: A Literature Review. *Mediastinum* 2024, 8, 28. [CrossRef] [PubMed]

20. Imyanitov, E.N.; Preobrazhenskaya, E.V.; Orlov, S.V. Current Status of Molecular Diagnostics for Lung Cancer. *Explor. Target. Anti-Tumor Ther.* 2024, 5, 742–765. [CrossRef] [PubMed]

21. WHO. Classification of Tumours Editorial Board. In *Thoracic Tumours*, 5th ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2021; Volume 5.