

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

HER 2 (+) RESEPTORLU METASTATİK SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRİN II XƏTT TARGET TERAPİYASINDA LAPATİNİBİN EFFEKTİVLİYİ

İxtisas: 3224.01 – “onkologiya”

Elmi sahə: Tibb

İddiaçı: **Asif Ehtiram oğlu Abasov**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilən dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb elmlər doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi AMEA-nın
həqiqi üzvü
Cəmil Əziz oğlu Əliyev

Rəsmi opponətlər: tibb elmləri doktoru
Əbülfəz Ağasoltan oğlu Soltanov
tibb elmləri doktoru, professor
Məhəmməd Məhəmmədəli oğlu Kərimov
tibb elmləri doktoru
Firuz Arif oğlu Abbasov

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri: tibb elmlər doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi AMEA-nın
həqiqi üzvü
_____ **Cəmil Əziz oğlu Əliyev**

Dissertasiya şurasının elmi katibi: tibb üzrə fəlsəfə doktoru
_____ **Rəşad Saleh oğlu Zeynalov**

Elmi seminarın sədri: tibb elmlər doktoru, professor
_____ **Fuad Əlövsət oğlu Mərdanlı**

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı. Süd vəzi xərçəngi (SVX) ən çox rast gəlinən xərçəng növü olmaqla yanaşı eyni zamanda qadınlar arasında xərçəngdən ölüm hallarına görə də ilk yerlərdən birini tutur. Xüsusi ilə də gecikmiş hallarda xəstəliyin metastatik forması daha aqressiv gedisatə malik olur¹. Bioloji xüsusiyyətlərinə görə Her-2 (+) reseptor statusa malik SVX-lar ümumi yaşama və xəstəliksiz yaşama müddətləri çox qısa olduqlarına görə daha pis proqnoza malik olurlar². Amma son illər bu reseptorun bioloji xüsusiyyətlərinin tam öyrənilməsi onu bir hədəf kimi qəbul edilməsilə nəticələndi. Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1, Lapatinib, Neratinib, Pyrotinib kimi preparatlar bu hədəfi müxtəlif səviyyələrdə blokada edən dərmanlar olub, müxtəlif kombinasiyalarda təyin edilməkdədir.³

Her-2 hədəfinə yönəlmiş preparatlar iki əsas qrupa bölünür: bunlar Her-2-yə qarşı yönəlmiş monoklonal anticisimlər və tirozinkinaza inhibitorlarıdır. Trastuzumab (Herceptin) Her-2-yə qarşı ilk bioloji preparat olub, reseptorun ekstrasellular hissəsinə təsir edən monoklonal anticisimdir⁴⁻⁵.

¹ Əliyev, C.Ə. Süd vəzi xərçənginin erkən və yayılmış mərhələlərində klassik və yeni markerlərin rolu / C.Ə.Əliyev, S.E.Rəhimzadə, E.B.Mansurov [və s.] // Azərbaycan onkologiya jurnalı, - 2017, № 2. - s. 20-24

² Bates, M. Identification of a subpopulation of metastatic breast cancer patients with very high HER2 expression levels and possible resistance to trastuzumab / M.Bates, J.Sperinde, W.J. Kostler [et al.] // Ann Oncol., -2011, 22. - p. 2014-2020.

³ Metro, G. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine / G.Metro, J.Foglietta, M.Russillo [et al.] // Ann Oncol., -2011, 22. - p. 625-30.

⁴ Bria, E. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials / E.Bria, F.Cuppone, M.Fornier [et al.] // Breast Cancer Res Treat., 2008, 109. - p. 231-9.

⁵ Daniele, L. Anti-HER2 treatment and breast cancer: state of the art, recent patents, and new strategies / L. Daniele, A.Sapino // Recent Pat Anticancer Drug Discov., -2009, 4. - p. 9- 18.

Metastatik şişlərdə yalnız kimyəvi dərmanlar qəbul edən xəstələrlə müqayisədə müalicəyə Trastuzumabın əlavə edilməsi effektivliyi 32%-dən 50%-ə yüksəlmiş, xəstəliksiz yaşama 4,6 aydan 7,4 aya, ümumi yaşama müddəti isə 20 aydan 25 aya qədər uzanmışdır⁶.

Tədqiqatlar göstərir ki, Trastuzumaba rezistentlik hallarında yeni hədəf preparatı Lapatinibin qəbulu ilə bu tip xəstələrdə daha effektiv nəticələr əldə edilir. Beyin metastazı olan, əvvəlcə Trastuzumab müalicəsi almış xəstələrdə monoterapiya Lapatinibin təsirini araşdıran tədqiqatda Lapatinibin təyininədən sonra metastazların həcminə azalması göstərilmişdir. Müalicəyə Kapesitabinin əlavə olunması nəticələri daha 20% yüksəldib^{7, 8, 9}.

Ədəbiyyatlarda çoxsaylı təcrübələrin nəticələri Lapatinibin qəbulu ilə Her-2 (+) SVX olan xəstələrin müalicəsində müsbət nəticələr əldə olunduğunu göstərsə də bəzi hallarda onun təyinin nə qədər effektiv olacağı hələ tam aydınlaşmamış və öz həllini gözləməkdədir. Məsələn, proqnozu hormonal statusu müsbət olan xəstələrindən daha pis olduğu hesab edilən Her-2 (+) ER (-) PR (-) metastatik SVX olan xəstələrdə müalicənin II xəttində Trastuzumab + Taksan, Trastuzumab + Antrasiklin tərkibli rejimlər (FEC), yoxsa Lapatinib + Kapesitabin kombinasiyasının daha effektiv ola biləcəyi kifayət qədər araşdırılmayıb. Məhz bu sadalananlar qoyulmuş məqsədin aktuallığını təsdiq edir və həmçinin bu tədqiqatın aparılması üçün bizə bir əsas verir.

⁶ Arslan, C. Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis / C.Arslan, O.Dizdar, K. Altundag // Expert Opin Pharmacother, -2010, 11. - p.1089-100.

⁷ Esteva, F.J. Molecular predictors of response to trastuzumab and lapatinib in breast cancer / F.J. Esteva, D. Yu, MC. Hung [et al.] // Nat Rev Clin Oncol., -2010, 2010 Feb; 7(2). – p. 98-107

⁸ Blackwell, K.L. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer / K.L.Blackwell, H.J.Burstein, A.M.Storniolo [et al.] // Journal Clin Oncol., -2010, 28. - p. 1124–1130.

⁹ Aversa, C. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases / C.Aversa, V.Rossi, E.Geuna [et al.] // Breast, - 2014, 23. - p. 623-8.

Tədqiqatın məqsədi:

Her-2 (+) ER (-) PR (-) reseptor statusa malik metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrin daha effektiv müalicə protokolu seçərək II xətt müalicə effektivliyinin yüksəldilməsi

Tədqiqatın vəzifələri:

1. I xətdə 6-8 kurs kimyaterapiya AC (Doksorubisin + Siklofosfan), FAC (Siklofosfan + Doksorubisin + 5 Flüorurasil), FEC (Siklofosfan + Epirubisin + 5 Flüorurasil), Tac (Paklitaksel), AT (Doksorubisin + Paklitaksel), TC (Paklitaksel + Siklofosfan) + Trastuzumab qəbul etmiş metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrdə progressdən sonra Doksetel + Trastuzumab ilə müalicənin məqsədəuyğunluğunun və effektivliyinin öyrənilməsi

2. I xətdə Kimyaterapiya +Trastuzumab qəbul etmiş metastatik SVX olan xəstələrin progressdən sonra FEC + Trastuzumabla müalicəsinin effektivliyinin öyrənilməsi

3. I xətdə Kimyaterapiya + Trastuzumab müalicəsi qəbul etmiş metastatik SVX olan xəstələrin progressdən sonra Kapesitabin + Lapatinib kombinasiyası ilə müalicəsinin effektivliyinin öyrənilməsi

4. Tədqiqat aparılan müalicə kombinasiyalarının ayrı-ayrılıqda toksiki təzahürlərinin öyrənilməsi

5. Tədqiqatdakı hər üç qrup xəstələrin müalicə nəticələrinin müqayisəsi

Tədqiqat metodları:

Bu tədqiqat işi 2012-2018-ci illədə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində II xətt müalicə alan 186 metastatik SVX olan xəstələr üzərində aparılmışdır. Bu xəstələrin hər birində immunohistokimyəvi müayinənin nəticəsinə uyğun olaraq estoregen reseptor (ER (-)), progesteron reseptor (PR (-)), Her-2 (+) idi. Bu xəstələr üç tədqiqat qrupunda müalicə alırdılar. I qrupa (66 xəstə) Doksetel + Trastuzumab, II qrupa (58 xəstə) 5- Flüorurasil + Epirubisin + Siklofosfamid + Trastuzumab, III qrupa isə Kapesitabin + Lapatinib protokolu tətbiq olunmuşdur.

Xəstələr eyni zamanda müalicə nəticələrinə təsir edə biləcək prediktiv faktorlara (yaşa, proliferasiya indeksinə, bədləşmə dərəcəsinə, metastazların lokalizasiyasına) görə də mümkün qədər

hər qrupa bərabər sayda bölünmüşdü.

Tədqiq olunan qruplarda iki meyar əsas götürülürdü: “Obyektiv” effekt əldə edilən xəstələrin sayı və “obyektiv” effekt əldə edilmiş xəstələrdə progressivləşməyə qədər olan müddət. Həmiçini remisyanın davam etmə medianası, aparılan müalicənin toksiki təzahürləri və xəstələrin müalicə müddəti ərzindəki həyat keyfiyyətləri də mütləq qaydada araşdırılırdı. Tədqiqatdakı mütləq rəqəmlərdə əksini tapan nəticələr “Styudent əmsalı”-nın istifadəsilə ənənəvi qaydada hesablanmışdır.

Müdafiəyə təqdim olunan əsas müddəalar

1. Lapatinib + Kapesitabin protokolunun metastatik süd vəzi xərçənginin progressivləşmədən sonra təyinində yüksək effektivliyi təsdiq olunur. (obyektiv effekt- 58,0 %, progressivləşməyə qədər olan müddət - 11,5 ay)

2. Qeyd edilir ki, Dosetaksel + Trastuzumab və FEC + Trastuzumab protokollarının da tətbiqi bu kateqoriyadan olan xəstələrin müalicəsində effektiv təsir göstərir: D + T protokolunda obyektiv effekt- 30,3 %, progressivləşməyə qədər olan müddət 7,8 ay, FEC + T protokolunda obyektiv effekt- 31,0 %, progressivləşməyə qədər olan müddət - 8,2 ay.

3. Bu protokollar tətbiq olunan xəstələrin müalicə nəticələrini müqayisə etdikdə Lapatinib + Kapesitabin kombinasiyasının daha effektiv olduğu sübut olunur.

4. Hər üç protokolun toksiki təzahürlərini müqayisəli şəkildə təhlil etdikdə Lapatinib + Kapesitabin kombinasiyasının daha yumşaq və az toksiki protokol olduğu meydana çıxır.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

Yeni hədəf (target) preparat olan Lapatinibin metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrdə şiş əleyhinə təsiri öyrənilmişdir.

Tədqiqat zamanı həm Trastuzumabın təkrar təyininin, həm də Lapatinibin qəbulunun orqanizm tərəfindən necə mənimsənilməsi, toksiki təzahürlərin tezliyi işlənilib hazırlanmışdır.

II xətt terapiya zamanı Lapatinib+Kapesitabin protokolunun müalicə nəticələri (istər obyektiv effekt, istərsə də residivsiz müddət

baxımından) Trastuzumab+kimyaterapiya kombinasiyasından üstün olduğu göstərilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti.

Aparılan tədqiqatdan əldə olunan nəticələr Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin (ARSN MOM) aparıcı kimyaterapiya mütəxəssisləri tərəfindən müzakirə olunaraq respublikanın digər onkoloji xidmətlə məşğul olan müalicə ocaqlarına müvafiq tövsiyələr verilib.

Aparılan tədqiqat sayəsində bu tip xəstələrdə stasionardan kənar müalicə tətbiq olunur ki, bu da tibbi personalın işini minimuma endirir və eyni zamanda xəstəxanalardakı çarpayı günlərin sayını azaldır.

Xəstələr əksər hallarda öz evlərində daha rahat şəkildə müalicəni qəbul etdiyindən həyat keyfiyyətləri də yüksək olur. Lapatiniblə müalicə sayəsində müvafiq xəstələr daha az toksiki təzahürlərə məruz qalır, həmçinin onlarda müalicənin effektivliyini yüksək və növbəti proqnozə qədər olan müddət daha uzun olur.

Tədqiqatın aprobasiyası

Dissertasiyanın əsas materialları 14-15 may 2015-ci ildə Taşkənt şəhərində Özbəkistan onkoloqlarının III konqresində, may 2014-cü ildə Bakı şəhərində Ümummillə lider H.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransda, yanvar 2018-ci ildə onkoloqlar cəmiyyətinin iclasında, MOM-un şöbələrarası konfransında (Bakı, 04 oktyabr 2019-cu il, protokol №1), MOM-un nəznindəki fəlsəfə doktoru dissertasiyaların aprobasiyası üzrə Elmi seminarın iclasında (Bakı, 17 yanvar 2020-ci il, protokol №1) məruzə və müzakirə olunmuşdur.

Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktiki müddəaları dərc olunmuş 12 elmi işdə öz əksini tapmışdır. İşin mövzusu üzrə elmi əsərlər həm Azərbaycanda (5 məqalə, 2 tezis, 1 praktik tövsiyə), həm də xarici jurnallarda (3 məqalə, 1 tezis) dərc olunmuşdur.

Tədqiqatın tətbiqi.

Hazırkı işin nəticələri ARSN MOM-un klinik praktiki işində, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun onkologiya kafedrasının

tədris prosesində və mühazirələrində tətbiq olunur.

Eyni zamanda Her-2 (+) ER (-) PR (-) olan metastatik süd vəzi xərcəngi olan xəstələrin II xətt daha optimal dərman müalicəsi üçün mütəxəsislər Lapatinib + Kapesitabin kombinasiyasından istifadəyə üstünlük verilir.

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

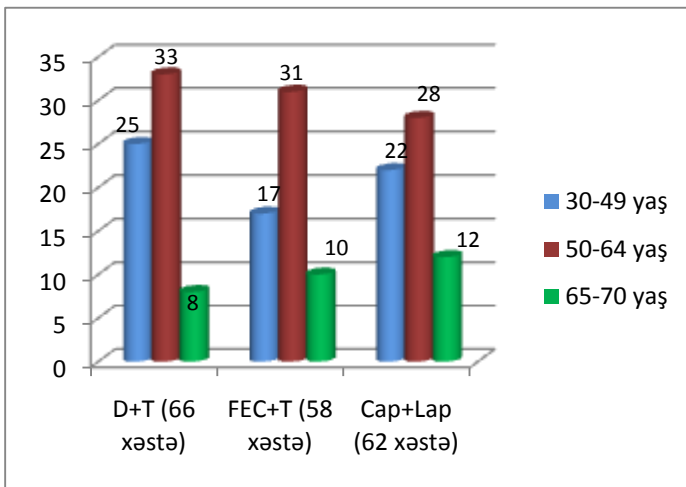
Dissertasiyanın həcmi və quruluşu. Dissertasiya kompyuter mətninin 131 səhifəsində əks olunmuş (241 829 işarə), giriş (15766 işarə), ədəbiyyat icmalı (51291 işarə), material və metodlar fəslindən (18200 işarə), 3 fəsil şəxsi tədqiqatlar (93953 işarə), yekun (22123 işarə), nəticələr və praktiki tövsiyələr (2041 işarə) və ədəbiyyat siyahısından (35368 işarə) ibarətdir. Dissertasiya 41 cədvəl, 4 diaqram və 1 şəkil ilə illüstrasiya olunmuşdur. Ədəbiyyat siyahısı 156 mənbəni əhatə edir ki, onlardan 145-i xarici müəlliflərinədir.

TƏDQIQAT İŞİNİN MATERIAL VƏ METODLARI

Hazırkı tədqiqat MOM-da 2012-2018-cü illərdə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində II xətt müalicə alan estrogen reseptor (ER (-)), progesteron reseptor (PR (-)), Her-2 (+) metastatik SVX olan 186 xəstənin məlumatlarını özündə əks etdirir. Bütün xəstələrdə II xətt müalicə ərzində 6 kurs kimyaterapiya və “hədəf” müalicə (Trastuzumab və ya Lapatinib ilə) aparılmışdı. Bu xəstələr tədqiqata daxil edilməzdən öncə kimyaterapiya (AC, FAC, FEC, AT, TC və ya mono Taksan protokolları ilə 6-8 kurs) + bir il müddətində Hədəf müalicə (Trastuzumab 8 mg/kg yükləmə dozası ilə başlayıb sonradan fasiləsiz hər 21 gündən bir 6 mg/kg doza ilə) qəbul etmişdilər. Tədqiqatın şərtlərinə uyğun bu eyni zamanda həmin xəstələr idi ki, onlarda I xətt müalicədən ən tezi 6 ay sonra xəstəliklərində (ağ ciyər, sümük, baş beyin və ya bu orqanlarda müştərək metastaz ocaqlarının artması) progress aşkarlanmışdı. Təklif edilən müalicə kursunu tam bitirən tədqiqata daxil edilmiş xəstələrdən yalnız 68-inin I xətt müalicəsinin nəticələri retrospektiv, digər 118 xəstənininki isə prospektiv araşdırılmışdır. Bütün 186 xəstənin II xətt müalicəsi

tədqiqat müddəti ərzində prospektiv analiz edilərək araşdırmaya daxil edilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə uyğun olaraq Her-2 reseptorunun intrasellular hissəsinə bağlanaraq onu ingibə edən oral tirozinkinaza ingibitoru Lapatinibin effektivliyini və toksiki təzahürlərini öyrənilməsi şərti ilə II xətt müalicə alan Her-2 (+) metastatik SVX xəstələrindən ibarət 3 qrup formalaşdırılmışdır. Həmçinin tədqiqata daxil olan xəstələr üç yaş qrupuna bölünmüşdü (diaqram 1).



Diaqram 1. Xəstələrin tədqiqat və yaş qruplarına bölünməsi

Aparılmış klinik tədqiqata diaqnozu histoloji və immunhistokimyəvi təsdiq olunmuş xəstələr daxil edilmişdir. Bütün xəstələrin yaşı 70-ə qədər olmuş, subyektiv statusları Karnovski şkalasına görə 50%-dən yuxarı və ya ECOG statusu 1 və 2 kimi qiymətləndirilmişdi.

Tədqiqatımızda “tam effekt” və “hissəvi effekt” əldə edilən xəstələri bir ad altında - “obyektiv effekt” əldə edilənlər - birləşdirilmişdi. Tədqiq olunan qruplarda iki meyar əsas götürülürdü: “obyektiv” effekt əldə edilən xəstələrin sayı və

“obyektiv” effekt əldə edilmiş xəstələrdə progressivləşməyə qədər olan müddət.

Müalicənin nəticələrinə təsir edə biləcək prediktiv və proqnostik faktorlar-yaş, Ki-67, Grade (histoloji bədlilik dərəcəsi), metastaz ocaqlarının lokalizasiyası ayrı-ayrılıqda öyrənilib, xüsusi qeyd edilmişdir.

Hər bir xəstənin ürək, qaraciyər, böyrək funksiyaları tədqiqata cəlb olunan zamanda norma daxilində olmuşdur. Eləcə də periferik qanın ümumi və biokimyəvi göstəricilərində patologiya aşkar edilməmişdi.

Eyni zamanda remisianın davam etmə medianasını, aparılan müalicələrin toksiki təzahürlərini və xəstələrin müalicə müddəti ərzindəki həyat keyfiyyətlərini təyin etmək tədqiqatın əsas hədəflərindən idi.

Bütün xəstələr göstərilən müddət ərzində nəzarətdə saxlanılmışdır. Tətbiq edilən müalicə metodlarının analizi 30.11.2018-ci il tarixə olan müalicə nəticələrinin tədqiqinə əsaslanmışdır.

Tədqiqatdakı mütləq rəqəmlərdə əksini tapan nəticələr Student əmsalının istifadəsilə ənənəvi statistik parametrik üsulla hesablanırdı. Əldə edilən nəticələrin normal paylaşdırma həddlərində olması əminliyi yarandıqda məhz bu üsuldən istifadə edilirdi. Bu cür verifikasiya Vesterşard qaydasının köməkliyi ilə həyata keçirilirdi: əgər rəqəmlərin paylaşdırılması dürüstdürsə, onda bütün nəzarətlərin 99%-i “ $m \pm 3C$ ” intervalında, 50% nəzarət vahidi – “ $m \pm 0,7 C$ ” intervalında olmalıdır (C – orta kvadratik yayınmadır). Bu zaman ilk öncə orta arifmetik rəqəm (M) və orta kvadratik yayınma – C (ümumi saydan çıxış edərək) hesablanırdı. Sonra orta arifmetik xəta (m) hesablanırdı. $\sqrt{M(100-M)/n}$ formulundan istifadə olunur. M_1 və M_2 eyni iki qrup arasındakı fərqin dürüslüyünü (n) hesablamaq üçün $T_m = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1 + m_2}$ formulundan istifadə edilirdi. Fərq 0 zaman dürüst hesab edilirdi ki, $T+2,0$ -ə bərabər və ya artıq olsun.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi

Aparılan tədqiqatın ən mühüm məqsədi Her-2 (+) metastatik SVX olan xəstələrin II xətt müalicəsi zamanı hansı Hədəf preparatın effektiv olduğunu araşdırmaq olmuşdur. Bu zaman müalicənin məqsədəuyğunluğu əldə edilən obyektiv effektdə və remisiya müddətinin uzunluğuna görə müəyyən edilirdi.

Bütün xəstələrdə Hədəf müalicə ilə yanaşı öncədən standart 6 kurs kimyaterapiya aparılırdı. Hər bir kursdan 21 gün sonra periferik qan analiz olunurdu. Təkrar kurslar periferik qanda neytrofillərin miqdarı $> 20 \times 10^8/l$ və trombositlərin miqdarı $> 100,0 \times 10^8/l$ olduqda aparılırdı. Əgər 21-ci günə qədər trombositopeniyanın və ya neytropeniyanın mövcudluğu müşahidə edilirdisə, müalicə qan göstəricilərinin bərpasına qədər 2 həftədən gec olmamaqla təxirə salınırdı. Tədqiqatın protokolu ciddi hemotoloji, hepatoloji və nefroloji toksiki təzahürlərin meydana çıxması zamanı belə preparatların reduksiyasını nəzərdə tutmurdu. Hazırkı fəsildə yalnız planlaşdırılan müalicəni bitirən xəstələrin nəticələri şərh edilmişdir.

Aparılan müalicənin nəticələri iki etapda dəyərləndirilir və RECİST şkalasına görə qiymətləndirilirdi.

Hər üç tədqiqat qrupunda 6 kursdan sonra müalicə nəticələri aşağıdakı cədvəl 1-də verilmişdir.

Bu cədvəldən görüldüyü kimi D + T (I qrup) və FEC + T (II qrup) protokolları ilə müalicə zamanı obyektiv effekt əldə edilənlərin faizləri demək olar ki, bir birinə çox yaxındır. Müvafiq olaraq $30,3 \pm 5,7\%$ və $31,0 \pm 6,1\%$. Cap + Lap (III qrup) protokolu ilə müalicə zamanı əldə edilən nəticə $58,0 \pm 6,3\%$ olmaqla hər iki protokolu kifayət qədər üstələyir.

Tədqiqat ərzində müalicə nəticəsi qeyri effektiv kimi qiymətləndirilən xəstə qrupunu analiz etdikdə də Cap + Lap qrupu D + T və FEC + T qruplarını üstələyir. Müvafiq olaraq $6,5 \pm 4,9\%$ -ə qarşı $18,2 \pm 4,7\%$ və $15,5 \pm 4,8\%$

Müalicə nəticəsi obyektiv effekt kimi qiymətləndirilən hər 3 qrupdakı xəstələrdə xəstəliyin növbəti progressivləşməsinə qədərki müddət qiymətləndirilmişdir. Cap + Lap (III qrup) protokolu ilə

müalicəsini davam etdirən xəstələrdə növbəti progressivləşməyə qədərki müddət digər iki qrupla müqayisədə daha uzun olmaqla müvafiq olaraq 11,5 ay \pm 5,3 təşkil etmişdir. D + T (I qrup) və FEC + T (II qrup) protokolları ilə müalicəni davam etdirən xəstələrdə bu müddət müvafiq olaraq 7,8 ay \pm 6,6 və 8,2 ay \pm 6,1 təşkil etmişdir.

Cədvəl 1

Tədqiqata daxil olan bütün xəstələrin ümumi xarakteristikası və müalicə nəticələri

Müalicə sxemləri	Ümumi xəstə sayı	Obyektiv effekt		Stabilizasiya		Progressivləşmə	
		Xəstə sayı	% \pm m	Xəstə sayı	% \pm m	Xəstə sayı	% \pm m
D +T	66	20	30,3 \pm 5,7	34	51,5 \pm 6,2	12	18,2 \pm 4,7
FEC+ T	58	18	31,0 \pm 6,1	31	53,4, \pm 6,6	9	15,5 \pm 4,8
Cap+ Lap	62	36	58,0 \pm 6,3	22	35,5 \pm 6,1	4	6,5 \pm 4,9
Cəmi	186	74	39,8 \pm 3,6	87	46,8 \pm 3,7	25	12,9 \pm 6,2

Tədqiqatda xəstələr üç yaş qrupu üzrə (30-49 yaş-64 xəstə; 50-64 yaş-92 xəstə; 65-70 yaş-30 xəstə) bölünmüş və ayrı-ayrılıqda tədqiq edilmişdir. Xəstələrin ən gəncinin 30, ən yaşlısının isə 69 yaşı var idi. Median yaş 54-ə bərabər idi. Bu qeyd edilən yaşlar xəstələrin II xətt müalicəyə başladıkları anda xəstələrin malik olduqlarıdır.

Obyektiv effekt 30-49 yaş qrupunda 64 xəstədən 22-sində, 50-64 yaş qrupunda 92 xəstədən 44-ündə, 65-70 yaş qrupunda isə 30 xəstədən 8-ində əldə edilmişdir. Qeyd olunan yaş qruplarında D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 28%-ində (30-49 yaş), 39,4%-ində (50-64 yaş) obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur,

65-70 yaş qrupuna daxil olan 8 xəstədə isə heç birində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmamışdır. FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 29,4%-ində (30-49 yaş), 38,7%-ində (50-64 yaş) və 10%-ində (60-75 yaş) obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur. Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 45,5%-ində (30-49 yaş), 47,8%-(50-64 yaş) və 58,3%-ində (60-75 yaş) obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur. Eyni zamanda D+T protokolu ilə müvafiq olaraq 16%, 15,1%, 37,5% xəstədə, FEC+T protokolu ilə 17,7%, 9,7% və 30% xəstədə, Cap+Lap protokolu ilə 4,5%, 7,1% və 8,4% xəstədə progressivləşmə qeyd olunmuş və onların müalicə protokolunu dəyişdirmək zərurəti yaranmışdır.

Yaş qruplarında obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddət cədvəl 2-də göstərilib.

Cədvəl 2

Müxtəlif yaş qruplarında obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddətin təyini

Yaş	Xəstələrin sayı			
	D+T	FEC+T	Cap+Lap	Cəmi
30-49	7,3 ay ± 5,8 7 xəstə	9,0 ay ± 2,1 5 xəstə	12,1 ay ± 5,3 10 xəstə	10,6 ay ± 5,8 22 xəstə
50-64	8,1 ay ± 4,8 13 xəstə	8,0 ay ± 3,0 12 xəstə	11,9 ay ± 3,2 19 xəstə	9,7 ay ± 3,6 44 xəstə
65-70	–	6,0 ay 1 xəstə	9,8 ay ± 6,2 7 xəstə	9,3 ay ± 5,7 8 xəstə

Ki-67 - hüceyrə siklinin qiymətləndirilməsində universal marker rolu oynayan bir göstəricidir. Ki-67 zülalının ekspressiyası ilə hüceyrənin proliferativ aktivliyini müəyyən etmək olur. Tədqiqatımızda Ki-67 <15% olan xəstələri aşağı risk qrupu (24 xəstə), 15-30% olan hallar orta risk qrupu (52 xəstə), 30%> - hallar isə yüksək risk qrupu (110 xəstə) kimi dəyərləndirilirdi.

Ki-67 indeksi 15%-dən aşağı olan 24 xəstədən toplam 50%-ində obyektiv effekt, 12,5%-ində isə progressivləşmə qeyd edilmişdi. D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 41,7%-də, FEC+T protokolu ilə

60,0%-də, Cap+Lap protokolu ilə isə 57,1% xəstədə obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Eyni zamanda D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 25%-də progressivləşmə qeyd edilmiş və müalicə taktikasını dəyişdirmək zərurəti yaranmışdı

Kİ-67 indeksi 15-30% civarında olan 52 xəstədən toplam 48,1%-ində obyektiv effekt, 11,5%-ində isə progressivləşmə qeyd edilirdi. D+T protokolu ilə xəstələrin 26,7%-ində, FEC+T protokolu ilə xəstələrin 43,5%-ində, Cap+Lap protokolu ilə isə xəstələrin 78,6%-ində obyektiv effekt əldə edilmişdi, 6,7%, 17,4%, 7,1% xəstədə isə progressivləşmə qeyd edilirdi.

Yüksək proliferasiya indeksi ($30\% <$) olan 110 xəstənin 33,6%-də obyektiv effekt, 14,5%-ində isə progressivləşmə qeyd edilirdi. Burada da D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 28,2%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 16,7%-ində, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 51,2%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Lakin D+T protokolu ilə xəstələrin 20,5%-ində, FEC+T protokolu ilə xəstələrin 16,6%-ində, Cap+Lap protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin isə 14,5%-ində progressivləşmə qeyd olundu.

Ki-67 indeksindən asılı olaraq obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddət cədvəl 3- də qeyd edilib.

Cədvəl 3

Ki- 67 indeksindən asılı olaraq obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddətin təyini

Ki- 67	Xəstələrin sayı			
	D+T	FEC+T	Cap+Lap	Cəmi
< 15%	10,5 ay \pm 7,4 5 xəstə	13,9 ay \pm 3,0 3 xəstə	14,9 ay \pm 3,2 4xəstə	12,8 ay \pm 4,9 12 xəstə
15-30%	9,8 ay \pm 3,7 4 xəstə	7,6 ay \pm 6,9 10 xəstə	12,1 ay \pm 5,0 11 xəstə	9,9 ay \pm 5,6 25xəstə
>30%	5,8 ay \pm 3,8 11 xəstə	6,1 ay \pm 2.1 5xəstə	10,6 ay \pm 5,3 21 xəstə	8,6 ay \pm 4,4 37 xəstə

G (grade) - histoloji bədlilik dərəcəsi önəmli bir proqnostik faktordur. Amma subyektiv bir parametrdır. Bir şişin üç morfoloji xüsusiyyətini dəyərləndirərək bədlilik dərəcəsinə qiymətləndirirlər. Bunlar- tubul formasıyonu, nüvə pleomorfizmi və mitozların sayıdır. Qiymətləndirmə 1 dən 9-a qədər aparılır: Grade I (yaxşı) 3-5 bal, Grade II (orta) 6-7 bal, Grade III (pis) 8 - 9 bal.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin yalnız 20-sində Grade I olmuşdur. Onlardan 7-si D+T protokolu ilə, 9-u FEC+T protokolu ilə, 14 isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə alırdılar. Eyni zamanda D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 28,6%-də, FEC+T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 44,5%-də, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə tən yarısında yəni 50%-ində obyektiv effekt əldə edilmişdir. Amma bununla yanaşı D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 14,3%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 22,2%-ində proqressivləşmə qeyd edilmiş və müalicə protokolu dəyişdirilərək başqa sxemlər seçilmişdi. Ümumilikdə Grade I olan xəstələrin toplam 40%-ində obyektiv effekt, 15%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilmişdi.

Xəstələrin böyük bir əksəriyyəti yəni 98 xəstədə bədlilik dərəcəsi Grade II olmuşdur. D+T protokolu ilə müalicə olunan 38 xəstənin 36,8%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 31 xəstənin 35,5%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 29 xəstənin 44,9%-ində obyektiv effekt əldə edilmişdi. Həmçinin D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 15,8%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 6,4%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 9,2%-ində proqress qeyd olundu. Grade II olan xəstələrin ümumilikdə 44,9%-ində obyektiv effekt, 9,2%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilmişdir.

Tədqiqata daxil edilən 68 xəstədə bədlilik dərəcəsi Grade III olmuşdur. D+T protokolu ilə müalicə olunan 21 xəstənin 19%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə olunan 18 xəstənin 16,7%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə olunan 29 xəstənin 32,4%-ində obyektiv effekt əldə olunmuşdur. Eyni zamanda da D + T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 23,8%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə olunan

xəstələrin 27,8%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin isə 19,1%-ində progressivləşmə qeyd edilmiş, protokolu dəyişmək zərurəti meydana çıxmışdır. Grade III olan xəstələrin toplam 32,4%-ində obyektiv effekt əldə edilmiş, 19,1% xəstələrdə isə progressivləşmə qeyd edilmişdir.

Bədlilik dərəcəsinə (Grade) uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddət aşağıdakı cədvəldə qeyd edilib.

Cədvəl 4

Bədlilik dərəcəsinə (Grade) uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddət

Grade	Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı			
	D+T	FEC+T	Cap+Lap	Cəmi
Grade I	8,8 ay ± 6,8 2 xəstə	9,6 ay ± 7,1 4 xəstə	14,5 ay ± 6,3 2xəstə	10,6 ay ± 6,8 8 xəstə
Grade II	8,0 ay ± 6,7 14 xəstə	8,3 ay ± 5,5 11 xəstə	11,6 ay ± 5,0 19 xəstə	9,6 ay ± 5,7 44 xəstə
Grade II	6,6 ay ± 5,9 4 xəstə	6,2 ay ± 6,8 13 xəstə	10,9 ay ± 5,6 15 xəstə	9,4 ay ± 5,8 22 xəstə

Tədqiqata yalnız üç orqanda - ağciyər, sümük və baş beyində, eləcə də bu orqanlarda müştərək metastaz olan xəstələr (ağciyər+baş beyin, sümük+baş beyin və ağciyər+sümük+baş beyin) daxil edilmişdi. Həm də bu məhz o xəstələr idi ki, onlarda diaqnoz təsdiq olunub I xətt müalicəyə başlayan zamanda da bu orqanlarda metastaz aşkar edilmişdi. Başqa orqanlarda da metastaz aşkar edilirdisə və ya həmin xəstələrə digər müalicə üsulları (baş beyinin şüalandırılması, süd vəzinin gigeynik amputasiyası və s.) tətbiq olunmuşdursa həmin xəstələr tədqiqata daxil edilmirdi. II xətt müalicəyə başlamazdan öncə metastaz ocağından mütləq təkrar biopsiya götürülürdü.

65 xəstədə yalnız ağciyər metastazına rast gəlinmişdi. Onlardan 29-u D+T protokolu ilə, 15-i FEC+T protokolu ilə, 21 isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə alırdılar. Xəstələrdə III və VI kurslardan

sonra, eləcə də yalnız hədəf müalicə aldıqları müddətdə hər üç aydan bir xəstələrin ağciyərlərinin mütləq komputer tomoqrafiya müayinəsi aparılırdı. Müayinələrin nəticələri öncəkilərlə müqayisə olunaraq xəstəliyin dinamikası barədə rəy formalaşdırırdı. D + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 24,1%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 20,0%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 42,9%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün oldu. Lakin D + T protokolu ilə 17,3%, FEC + T protokolu ilə 20,0%, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 15,4%-ində progressivləşmə qeyd edildi və müalicə protokolunu dəyişdirmək zərurəti yarandı.

Tədqiqata daxil olan 88 xəstədə yalnız sümük metastazı meydana çıxmışdı. Onlardan 27-si D+T protokolu ilə, 36-sı FEC+T protokolu ilə, 25 isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə alırdılar. Bu xəstələrdə sümük metastazları hələ I xətt müalicə zamanı osteossintiqrafiya müayinəsi ilə təsdiq edilmişdi. II xətt müalicəyə başlamazdan öncə də xəstələr həmin müayinədən keçir, daha sonra metastaz zonalarında MRT müayinəsi aparılırdı. Kimyaterapiya aparılan müddətdə III və VI kursun sonunda, yalnız hədəf müalicə aparıldıqda isə hər üç aydan bir metastaz ocaqları MRT müayinəsindən keçirdi. Hər altı aydan bir isə xəstələrdə təkrar osteossintiqrafiya müayinəsi aparılırdı. Müayinələrin nəticələri öncəkilərlə müqayisə olunaraq xəstəliyin dinamikası barədə rəy formalaşdırırdı. Müvafiq protokollar üzrə obyektiv effekt 44,4%, 41,7% və 72,0% hallarda, progressivləşmə isə 7,4%, 5,5% və 4,4% hallarda qeydə alınmışdır.

Tədqiqata daxil olan 33 xəstədə ağciyər və sümük orqanlarından başqa baş beyin metastazı da aşkar edilirdi. Bu xəstələrin I xətt müalicədən öncə 20-sində ağciyər, 12-sində sümük, 1-ində isə hər iki orqana metastaz aşkar edilmişdi. Tədqiqat zamanı isə 16 xəstədə ağciyər və baş beyin, 9 xəstədə sümük və baş beyin, 8 xəstədə isə hər üç orqana-ağciyər, sümük və baş beyinə müştərək metastazlara rast gəlinirdi. Baş beyindəki metastaz ocaqlarının ölçüləri 25%-dən çox kiçildiyi, ağciyər və sümüklərdəki ocaqlarda isə progressivləşmə qeyd edilmədiyini halda müalicə obyektiv effekt kimi dəyərləndirilirdi.

Burada 10 xəstə D+T protokolu ilə, 7 xəstə FEC+T protokolu ilə, 16 xəstə isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə alırdılar. D+T protokolu üzrə obyektiv effekt 10% xəstədə, progressivləşmə isə 50,0% xəstədə müşahidə olunurdu. FEC+T protokolu ilə müalicə alan heç bir xəstədə obyektiv effekt qeydə alınmamışdır, progressivləşmə isə 57,1% xəstədə müşahidə olunurdu. Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 56,3%-da obyektiv effekt və yalnız 6,2% da progressivləşmə qeydə alınıb.

Metastazlara uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddət aşağıdakı cədvəl 5-də qeyd edilib.

Cədvəl 5

Metastazlara uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddət

Metastaz	D+T	FEC+T	Cap+Lap	Cəmi
Yalnız ağciyər metastazı	8,1 ay ± 6,8 7xəstə	7,6 ay ± 5,1 3 xəstə	10,5 ay ± 6,3 2xəstə	9,2 ay ± 6,3 19 xəstə
Yalnız sümük metastazı	8,9 ay ± 5,8 12 xəstə	11,2 ay ± 7,1 15 xəstə	14,4 ay ± 6,6 18 xəstə	10,6 ay ± 5,8 45 xəstə
Müştərək (ağciyər, sümük, beyin) metastazı	6,0ay 1	0	8,2 ay ± 6,3 9 xəstə	7,9 ay ± 6,3 22 xəstə

Beləliklə apardığımız tədqiqat nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin proliferasiya indeksi 15-dən kiçik, bədləşmə dərəcəsi Grade II olan, sümük metastazı qeyd edilmiş və nisbətən gənc xəstələrdə daha effektiv olmuşdur. Lakin protokolun tətbiqi zamanı bəzi arzuolunmaz hallar da qeyd edilirdi. Məsələn bu protokol tətbiq olunan 12 (18,2%) xəstədə elə ilkin dəyərləndirmə zamanı (3 kursdan sonra) xəstəliyin progressivləşməsi

qeyd edildi və müalicə sxemi dəyişdirilərək xəstələrə digər protokollar tövsiyə olundu. Eyni zamanda D + T protokolu tətbiqi zamanı ənənəvi mielosupressiya, qastrointestinal ağırlaşmalarla yanaşı, bir çox hallarda spesifik toksiki təzahürlərlə də (neyropatiya, artralgiya, diareya) müşayət olunurdu. Xəstələrə tətbiq edilən 354 (89,4%) kurs zamanı neyropatiya, 265 (66,7%) kurs zamanı isə artralgiya, 84 (24,1%) kurs zamanı isə diareya meydana çıxmışdı. Bundan başqa Dosetakselin texniki cəhətdən tətbiq edilməsinin çətinliyi (premedikasiya və rast gəlinən allergik reaksiyalar) bir sıra hallarda, xüsusi ilə müştərək metastazı olan və yaşlı xəstələrdə bu sxemin tətbiqini çətinləşdirirdi

FEC+T protokolunun tətbiqi zamanı müalicədəki nəticələr D+T protokolunun nəticələrini azacıq da olsa üstələyirdi. Amma bu protokolun da tətbiqi zamanı bəzi arzuolunmaz hallar qeydə alınır. Belə ki, 9 xəstədə (15,6%) müalicə əsnasında progress aşkar edildi və müalicə protokolu dəyişdirildi. Eləcə də digər protokollarla müqayisədə mielosupressiya və qastrointestinal ağırlaşmalar daha sıx və ifadə olunmuş şəkildə özünü göstərirdi. Bu protokolun əsas spesifik ağırlaşması təbii ki, kardiotoxiklik idi. Xəstələrin bir çoxu bütün kurs boyu kardioloqun nəzarətində olur, əksər hallarda paralel kardioloji müalicələr qəbul edirdilər. Daha öncəki I xətt müalicə zamanı ən azı 6 kurs antrasiklin tərkibli protokollarla müalicə alan xəstələrə isə kumulyativ dozanın ötmək təhlükəsi baxımından bu protokol tətbiq olunmurdu.

Ümumilikdə FEC+T protokol proliferasiya indeksi daha kiçik, bədləşmə dərəcəsi Grade I və II olan, tək orqan metastazı qeyd edilmə və orta yaşlı xəstələrdə daha effektiv olmuşdur.

Cap + Lap protokolunun tətbiqi zamanı müalicə əsnasında cəmi 4 xəstədə (6,5 %) progressivləşmə qeyd edildi. Toksik ağırlaşmalar arasında ən çox qeyd edilən dəri təzahürləri idi ki, onlar da daha asanlıqla korreksiya edilə bilirdi.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatda yeni Kapesitabin + Lapatinib protokolunun effektivliyinin ənənəvi Trastuzumab + Kimyaterapiya protokolları ilə müqayisəli analizi şəksiz və birmənalı olaraq üstünlüyünü göstərmişdir. Belə ki, tədqiqata götürülən xəstələrin

FEC + T protokolunda 31,0 % -ində, D + T protokolunda 30,3 % -ində obyektiv effekt əldə edildiyi halda bu rəqəm Cap + Lap protokolunda 58,0% olmuşdur. Həmin xəstələrin sonrakı müşahidəsi zamanı progressivləşməyə qədər olan müddət yalnız Trastuzumab qəbul edən FEC + T protokolunda 8,2 ay, D + T protokolunda 7,8 ay qeyd edildiyi halda, təkcə Lapatinib qəbul edən Cap + Lap protokollunda bu zaman 11,5 ay kimi qiymətləndirilmişdir.

Toksiki ağırlaşmalara nəzər saldıqda da Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrə nisbətən digər iki protokolla müalicə alanlarda bu amil daha çox və qabarıq şəkildə özünü biruzə vermişdir. Mielosupressiya 0,8%-ə qarşı - 10,3% və 11,6%, qastrointestinal təzahürlər 1,1%-ə qarşı - 10,7% və 2,3%, kardiotsiklik qeyd edilmədiyi halda digər protokollarda müvafiq olaraq - 5,2 % və 0,8 % kimi qeydə alınmışdı. Yalnız toksiki dərəcə təzahürlərinə Cap + Lap protokolunda digər protokollara nisbətən daha çox rast gəlinməsi də, bu ağırlaşma çox qısa müddətə və asanlıqla aradan qaldırılırdı.

Müalicə alan xəstələrin həyat keyfiyyətlərini də araşdıranda Cap + Lap protokolunun aşkar üstünlüyünün şahidi olurduq. Belə ki, FEC + T və D+T protokolları ilə müalicə alan xəstələri narahat edən əsas səbəblərdən biri onların müalicə qəbul etdikləri müddətdə hər 21 gündən bir xəstəxanaya gəlmə məcburiyyətinin olması idi. Nəzərə alsaq ki, bəzi xəstələr ucqar rayonlardan mərkəzə gəlməsi və müşayət edən daha bir nəfər yaxınının mütləq yanında olması arzu olunmaz hallardan hesab edilirdi. Eyni zamanda xəstəxana şəraitində müalicə qəbul etdikləri müddətdə digər ağır xəstələrlə təmasda olmaları, bəzən ölüm hallarına şahidlik etmələri onlarda əlavə psixi gərginlik, depressiv əlamətlər yaradırdı. Təsadüfi deyildi ki, FEC + T protokolu ilə müalicə qəbul edənlərin 12-si (18,2 %), D+T protokolunda isə 8 (13,8%) xəstə paralel olaraq psixonevroloqun konsultasiyasında olur, mütəmadi müalicələr qəbul edirdilər. Cap + Lap protokolunda isə bu rəqəm 1 (1,6 %) - ə bərabər idi.

Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələr müalicələrini öz evlərində doğmalarının arasında qəbul edirdilər. Yaxınlarının

arasında daha rahat hiss etməklə yanaşı, özlərini cəmiyyətdən, işgüzar fəaliyyətdən təcrid olunmuş saymırdılar. Müayinələrə vaxtlı vaxtında gəlir, həkimin tapşırıqlarına adekvat reaksiya verir, müalicəni ruh yüksəkliyi ilə qəbul edirdilər (məndə ciddi bir xəstəlik olsaydı yəqin ki, məni də xəstəxanada yatızdırardılar - anlayışı ilə).

Toksiki təzahürlərin daha az və yumşaq qeyd edildiyinə görə bəzi daha yüngül işdə işləyənlər (16 xəstə) öz iş fəaliyyətlərini də davam etdirirdilər. Halbuki, kimyaterapiya qəbul edən digər protokolun xəstələri arasında bu rəqəm təxminən 0- a bərabər idi.

Bütün bu sadalananlardan belə qənaətə gəlmək olar ki, heç bir proqnostik və prediktiv faktorlardan (yaş, bədləşmə dərəcəsi, Ki-67, metastazların lokalizasiyası) asılı olmadan Cap + Lap protokolu ilə müalicə alanlarda obyektiv effekt daha çox xəstədə əldə edilmiş, eləcə də bu qrupda proqressivləşmədən yaşama müddəti daha uzun olmuşdur. Xüsusi ilə də proqnozu öncədən daha pis hesab edilən yaşlı və müştərək metastazı olan xəstələrdə daha effektiv nəticələr qeydə alınmış, yaşama keyfiyyəti daha yüksək olmuşdur.

Eyni zamanda Cap + Lap protokolunun təyini zamanı pre və postmedikasiyaya ehtiyac duyulmamış, müalicə əsnasında antiemetik müalicə təyin edilməmişdi. Toksik ağırlaşmalara çox az rast gəlinir və bu təzahürlər ötəri, yüngül xarakter daşıyırdı. Həm kimyaterapiya qəbul etdikləri müddətdə, eləcə də Lapatiniblə monoterapiya zamanı xəstələr müayinələr istisna olmaqla xəstəxanaya gəlmir, ambulator və ya stasionar şəraitdə müalicə almırdılar. Xəstələr ev şəraitində müalicə aldıqlarından özlərini daha rahat hiss edir və yüksək əhval ruhiyyədə olurdular.

Sadalananlar bir daha onu göstərir ki, Lapatinibin təyini zamanı müalicə nəticələrinin daha qənaətbəxş olması ilə yanaşı xəstələrin həyat keyfiyyətləri də yüksək olmuşdur. Məhz bütün bunları nəzərə alaraq göstərilən kateqoriyalı xəstələrin II xətt Hədəf müalicəsi zamanı Lapatinibin seçilməsini labüd edir.

NƏTİCƏLƏR

1. Lapatinib istər Kapesitabinlə kombinasiya şəkilində, istərsə də monoterapiya şəkilində Her 2 (+), HR (-) metastatik süd vəzi xərçənginin II xətt müalicəsi zamanı yüksək effektivlik göstərir (obyektiv effekt – 58,0 %, progressivləşməyə qədər olan müddət – 11,5 ay) [2, s.59-65], [9, s.42-44].

2. D + T protokolunun tətbiqi də bu kateqoriyalı xəstələrin müalicəsində effektiv təsir göstərir, amma bu effektivlik digər iki protokolla müalicədə daha aşağıdır (obyektiv effekt - 30,3%, progressivləşməyə qədər olan müddət – 7,8 ay) [7, s.81-82].

3. FEC + T protokolunun tətbiqi zamanı effektivlik göstəriciləri D + T protokolunu üstələsə də Cap + Lap protokoluna nisbətən aşağı rəqəmlərlə ifadə olunur (obyektiv effekt - 31,0 %, progressivləşməyə qədər olan müddət – 8,2 ay) [4, s. 169-170], [7, s.81-82].

4. Lapatiniblə müalicə zamanı toksiki təzahürlər daha az və yüngül qeyd edilir. Xəstələrin həyat keyfiyyəti digər protokollarla müalicə alanlarla müqayisədə daha yüksək olur. [2, s.59-65], [5, s.138-140].

5. Lapatinib + Kapesitabin protokolu ilə əldə olunan müalicə nəticələri prediktiv və proqnostik faktorlardan asılı olmayaraq digər iki protokolun nəticələrindən daha üstündür [9, s.42-44], [10, s.118-120].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Her 2 (+) metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrin II xətt müalicəsi zamanı Trastuzumabla müqayisədə Lapatinibin təyini daha məqsədəuyğun sayılmalıdır.

2. Bu preparatla müalicə zamanı toksiki təzahürlər çox az və yüngül qeyd olunduğundan xəstələrin həyat keyfiyyəti aşağı düşmür.

3. Baş beyin metastazı olan bu tip xəstələrin müalicəsində Trastuzumabdan imtina edib, mütləq şəkildə Lapatinibdən istifadə edilməlidir.

4. Bütün xəstələrin, xüsusən də daha yaşlıların müalicəsində Lapatinibi təyini ilə xəstəliksiz dövr ilə yanaşı, həyat keyfiyyətini də artırmaq mümkündür.

5. Xəstəxanalarda çarpayı günlərini və xərcləri azaltmaq, eləcə də tibbi personalın işini yüngülləşdirmək baxımından Lapatinibin təyini daha qənaətbəxş sayılmalıdır.

Dissertasiya mövzusunə aid çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Абасов, А.Э., Мусаев, И.Н., Зейналов, Р.С. Эффективность платиносодержащих у «triple-negative» больных метастатическим раком молочной железы // Ümummillî lider H.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, Bakı: - 2012, - s. 25-27
2. Abasov, A. Lapatinib-Trastuzunaba rezistent Her2(+) Sۈd vەzi xەrcەnginin mۈalicەsində yeni imkanlara yol açır / A.Abasov, S.Sezgin // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, - Bakı: - 2013. №1, - s.59-65.
3. Abasov, A.E., Rəhimzadə, S.E., Kərimli, A.A., Rəhimov, A.A., Mansurov, E.B. Sۈd vەzi bەd xassەli şişlərinin diaqnostika və mۈalicەsi – MOM. ۈzrە 20 illik gۈstەricilər və bunların yaxşılaşdırılma yolları. // Ümummillî lider H.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, - Bakı: -2014, - s.92-96.
4. Абасов, А.Э., Кязимов, Э.Э., Гаджиева, И.А. Некоторые особенности применения Герцептина у пожилых больных // Сборник Материалов III конгресса онкологов Узбекистана, - г.Ташкент: -14-15 мая, - 2015, - с.169-170.
5. Абасов, А.Э. Прогностические и предикативные факторы рака грудной железы / Абасов А.Э., Кязимов Э.Э., Дербендова А.З. // Здоровье женщины научно-практический журнал, -г. Киев: - 2015. №9, - с.138-140
6. Əliyev, C.Ə. Sۈd vەzi xەrcەnginin risk qrupunun kompleks mۈalicەsində adyuvant radioterapiyanın rolu / C.Ə Əliyev,

- R.C.Cəfərov, A.E.Abasov [və b.] // Azərbaycan onkologiya jurnalı, - Bakı: - 2015. №2, - s. 18-25
7. Абасов, А.Э. Таргетная терапия Her -2 положительного рака молочной железы / А.Э.Абасов, А.З.Дербендова, Э.Э.Кязимов, Н.Т.Талыбова // Медицинские новости Ежемесячный научно-практический журнал, - г. Минск: - 2016. № 11, - с. 81-82.
 8. Abasov, A.E. Süd vəzi xərcənginin ilkin metastaz ocaqları ilə şişin molekulyar–bioloji xüsusiyyətləri arasında asılılığın təyini / A.E.Abasov, G.Nağdəliyeva, E.E.Kazimov, N.T.Talıbova // Azərbaycan onkologiya jurnalı, -Bakı: - 2016. №2, - s. 88-89.
 9. Abasov, A.E. The role of tyrosine-kinase inhibitor in breast cancer / A.E.Abasov, A.Z.Derbendova, N.T.Talıbova // Ліки України плюс, - г Киев: -2017, №1 с.37-38.
 10. Abasov, A.E. Her 2 + süd vəzi xərcənginin müalicəsində yaranan rezistenliyin mexanizmi və onun aradan qaldırılma yolları // Azərbaycan onkologiya jurnalı, -Bakı: - 2019. №1, - s. 118-120.
 11. Abasov, A.E. Süd vəzi xərcənginin ilkin və metastaz ocaqlarındakı molekulyar-bioloji xüsusiyyətləri arasında fərqliliyin təyini // Azərbaycan onkologiya jurnalı, -Bakı: - 2019. №2, - s. 109-110
 12. Bəd xassəli şişlərin müalicəsində standart kimyaterapiya protokolları. Praktik tövsiyə. I Nəşr / A.Əbdürəhimov, R.Zeynalov, A.Abasov [və b.] – Bakı: Milli Onkologiya Mərkəzi, - 2011.- 44s.

İxtisarlarmn siyahısı

SVX – süd vëzi xərçəngi

D + T – Dosetaksel + Trastuzumab

FEC +T – Siklofosfan + Epirubisin + 5 Flüorurasil +Trastuzumab

Cap + Lap – Kapesitabin + Lapatinib

ER (-) – estrogen neqativ

PR (-) – progesteron neqativ

Dissertasiyanın müdafiəsi _____ 2021-ci il saat _____ da Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdindəki FD 1.02 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1122, Bakı şəh., H.Zərdabi küç., 79 B

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları aak.gov.az rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat _____ 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 2021

Kağızın formatı: 60x84^{1/6}

Həcm: 36 327

Tiraj: 100 nüsxə