

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

ƏSAS PROQNOSTİK GÖSTƏRICİLƏRİ NƏZƏRƏ ALARAQ, FƏRDİLƏŞDİRİLMİŞ POLİRADİOSENSİBİLİZASİYANIN VƏ ADAPTİV İNTERSTİSİAL BRAXİTERAPİYANIN TƏTBİQİLƏ UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİNİN RADİOTERAPİYASININ EFFEKTİVLİYİNİN YÜKSƏLDİLMƏSİ

İxtisas: 3225.01- “şüa diaqnostikası və terapiyası”
3224.01 – “onkologiya”

Elmi sahə: Tibb

İddiaçı: **Kamal Sabir oğlu Əkbərov**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

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

BAKI – 2021

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

Elmi məsləhətçilər: tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi, akademik
Cəmil Əziz oğlu Əliyev

tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi
İsa Hüseyn oğlu İsayev

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru, professor
Soltan Səməd oğlu Manafov

tibb elmləri doktoru
Əbülfəz Ağasoltan oğlu Soltanov

professor
Yavuz Anacak

tibb elmləri doktoru, professor
Cəmilə Fəzil qızı Qurbanova

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

Dissertasiya şurasının sədri: tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi,
akademik
_____ **Cəmil Əziz oğlu Əliyev**

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

Elmi seminarın sədri: tibb elmləri doktoru, dosent
_____ **Mələhət Cahangir qızı Sultanova**

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı. Uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) – bütün dünyanın qadınları arasında ən geniş yayılmış onkoloji xəstəliklərdən biridir. Belə ki, GLOBOCAN məlumatına əsasən, 2018-ci ildə dünyada xəstəliyin 570000 yeni halı, UBX-i səbəbindən 311000 ölüm halları qeydə alınmışdır, UBX olan 1474000 xəstə qeydiyyatda alınmışdır¹. UBX əksər hallarda (74%) inkişaf edən ölkələrdə rast gəlinir, burada o, qadınlarda müşahidə edilən bütün xərçənglərin 15%-ni təşkil edir və xərçəngdən ölümün ən çox rast gəlinən ikinci səbəbidir. İnkişaf etmiş ölkələrdə isə bu göstərici yeni halların 4,4%-ni təşkil edir².

Fertil yaşlı qadınlar arasında xəstələnmənin intensiv göstəricisi 2018-ci ildə bütün dünya üzrə 100000 qadın əhalisinə 13,1 təşkil edirdi, süd vəzi xərçəngindən, kolorektal xərçəngdən və ağciyər xərçəngindən sonra dördüncü yerdə idi³. Azərbaycan Respublikasında qadınlar arasında onkoloji xəstəliklər strukturunda UBX süd vəzi xərçəngindən, kolorektal xərçəngdən və mədə xərçəngindən sonra dördüncü yeri tutur (ekstensiv göstəricilər, müvafiq olaraq, 34%, 7,6%, 7,4% və 6,8% təşkil edir). Azərbaycanda fertil yaşlı qadınlar arasında xəstələnmənin intensiv göstəricisi 2018-ci ildə 100000 qadın əhalisinə 6,5 təşkil edirdi, süd vəzi xərçəngindən və mədə xərçəngindən sonra üçüncü yerdədir. Sonuncuların göstəriciləri 100000 əhaliyə 32,7 və 7,3 təşkil edirdi. 2018-ci ildə bizim ölkəmizdə 397 qadına UBX diaqnozu qoyulmuş və onlardan 272 nəfəri həmin il ərzində vəfat etmişdir⁴.

Xəstəliyin erkən mərhələlərinin aşkar edilməsinin effektiv skrining proqramının mövcud olduğuna baxmayaraq, UBX əksər hallar-

¹ International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr>.

² Uşaqlıq boynu və cismi xərçəngi. Dərs vəsaiti / C.Ə.Əliyev [və b.] – Bakı: Təbib, – 2016. – 54 s.

³ Siegel, R., Miller, K., Jemal, A. Cancer statistics // CA Cancer J Clin, – 2019, 69 (1), – p. 7-34.

⁴ Исаев, И.Г. Первый опыт применения двухфракционной адаптивной внутривлагалищной/внутрибрюшной брахитерапии в лечении рака шейки матки / И.Г.Исаев, К.С.Акперов, Э.Г.Гулиев [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2018, 99 (2), – с. 336-341.

da proqnostik qənaətbəxş olmayan, gecikmiş, yerli-yayılmış mərhələdə aşkarlanır, belə ki, xəstəlik 35-46% xəstədə III-IV mərhələdə müəyyən edilir. 2017-ci ildə Azərbaycan Respublikasında birincili aşkar olunan UBX ilə xəstələr arasında müəyinədən sonra 74% halda xəstəliyin IIB-III mərhələsi təyin edilmişdir⁵.

İnsan papillomavirusu infeksiyası (İPV) UBX-nin əsas səbəblərindən biridir. Bu infeksiya uşaqlıq boynunun 95%-dan çox şişlərinə məsuliyyət daşıyır⁶. Bizim fikrimizcə, UBX-nin kimya-şüa terapiyasının nəticələrinin proqnozlaşdırmasında İPV infeksiyanın əhəmiyyətinin öyrənilməsi böyük maraq doğurur. Bu günə kimi ədəbiyyatda İPV-nin müalicəsinin bu və ya digər müalicə taktikasının seçimində, onların olmamasından, mövcudluğu halda isə - İPV infeksiyanın növlərindən asılı olaraq, proqnostik əhəmiyyəti haqqında məlumat yoxdur (tarqet preparatların qəbulu, immunoterapiya, şüa terapiyası və ya standart polikimyaterapiya ilə birləşdirilmiş sitostatiklər). Eləcə də bu günə qədər Azərbaycanda qadın əhalisi arasında yüksək riski olan ən geniş yayılmış İPV növləri haqqında dürüst informasiya mövcud deyil; bu bizim ölkədə məhz hansı polivalent vaksinin təyininə kömək edə bilər.

Hal-hazırda UBX-nin müalicəsində cərrahiyyə, şüa terapiyası, kimyaterapiya və onların kombinasiyaları standart istifadə olunur⁷. Müalicə taktikasının seçimi xəstəliyi xarakterizə edən bir çox amillərdən asılıdır: UBX-nin mərhələsi, şişin ölçüsü və inkişaf forması, onun histoloji variantı, regional limfa düyünlərində metastazların olması, cərrahi əməliyyatın və ya şüa terapiyanın ehtimal olunan ağır-

⁵ Алиев, Д.А. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином – непосредственные результаты исследования национального центра онкологии Азербайджана / Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.С.Акперов [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2017, 98 (6), – с. 884-889.

⁶ Parmin, N. Human Papillomavirus E6 biosensing: Current progression on early detection strategies for cervical Cancer / N. Parmin, U. Hashim, S. Gopinath [et al.] // Int J Biol Macromol, – 2019, №126, – p. 877-890.

⁷ Cibula, D. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer / D. Cibula, R. Pötter, F. Planchamp [et al.] // Radiother Oncol, – 2018, 127 (3), – p. 404-416.

laşmaları, xəstənin ümumi vəziyyəti, yanaşı gedən xəstəliklər, müalicə metodun seçimində pasiyentin özünə verilən üstünlük və s.⁸ Son illərdə əldə edilən nailiyyətlərə görə, bu gün şüa terapiyası UBX olan xəstələrin əksəriyyətində həm sərbəst metod kimi, həm də kombinə olunmuş müalicənin əsas komponenti kimi istifadə edilir. UBX-nin erkən mərhələlərində (I-IIA mərhələləri) defnativ radioterapiya müalicənin bir variantı kimi istifadə edilə bilər, xəstəliyin yerli-yayılmış mərhələlərində isə (IIB-IVA mərhələləri) - müştərək şüa terapiyası nəinki əsas, hətta çox vaxt yeganə mümkün olan müalicə metodudur⁹. Nəhayət, bu gün şüa terapiyası UBX-nin müalicəsi üzrə bir sıra standart protokolların və tövsiyələrin ayrılmaz hissəsidir. Onlardan ən əsası ABŞ-nin Milli onkoloji şəbəkəsinin rəhbərliyidir - National Comprehensive Cancer Network¹⁰.

Son illərdə klinikaya müasir texnologiyaların, müvafiq proqram təminatının, yeni radioterapevtik avadanlığın tətbiqi nəticəsində UBX ilə pasiyentlərə şüa terapiyanın planlamasının fərdiləşdirilməsi istiqamətində əhəmiyyətli nəticələr əldə edilmişdir¹¹. Bütün sadalananlar intensivliyinə görə modulə olunmuş şüa terapiyası (IMRT), volyumetrik ark-terapiya (VMAT), stereotaksik şüa terapiyası (SBRT), stereotaksik radiocərrahiyyə (SRS), vizual nəzarət ilə şüa terapiyası (IGRT) və s. kimi distansion şüa terapiyanın (DŞT) yüksək-presizion metodlarının inkişafı üçün əsas olmuşdur¹². Standart gündəlik birdəfəlik mənbə doza (BMD) 1,8-2,0 Qr təşkil edir, həftədə 5 fraksiya

⁸ Marth, C. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / C.Marh, F.Landoni, S.Mahner [et al.] // Ann Oncol, – 2017, 28 (4), – p. 72-83.

⁹ Aghili, M. Concurrent Chemo- Radiobrachytherapy with Cisplatin and Medium Dose Rate Intra- Cavitary Brachytherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer / M.Aghili, B.Andalib, Z.Karimi Moghaddam [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev, – 2018, 19 (10), – p. 2745-50.

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines / <https://www.nccn.org/>

¹¹ Wang, W. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy for 1433 patients with cervical cancer / W. Wang, F. Zhang, K. Hu [et al.] // Gynecol Oncol, – 2018, 151 (3), – p. 444-448.

¹² Rigaud, B. CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT / B. Rigaud, A. Simon, M. Gobeli [et al.] // Med Phys, – 2018, 45 (4), – p. 1379-1390.

maksimal cəmi mənbə dozalara qədər (CMD) 45-50 Qr – çanağa¹³. Metastatik limfa düyünləri olduğu zaman DŞT dozasının eskalasiyasına ehtiyac yaranır və zədələnən düyünlərə CMD 60 Qr-yə qədər çatdırılır (bust). Bustu həm ardıcılıqla, həm də inteqrasiyalı DŞT ilə bütün çanaq həcminə icra etmək olar. Son illərdə daha yüksək dozalı DŞT hədəflərə yaxınlaşdırmaq və eyni zamanda dozanın risk orqanlarına (nazik bağırsağ, düz bağırsağ, sidik kisəsi, bud sümüyünün başcıqları, çanaq sümükləri) azaldılması məqsədlə xətti gücləndiricilərdə volyumetrik ark-terapiyanın köməyi ilə inteqrasiyalı bust metodu (VMAT/RapidArc) istifadə olunur¹⁴. Belə ki, bütün çanaq sahəsi (birincili şiş və limfa düyünləri) 25 fraksiya alır 1,8-2 Qr birdəfəlik mənbə dozada, metastatik limfa düyünləri isə - 2,2-2,3 Qr, bu cəmi, müvafiq olaraq, 45-50 Qr və 60 Qr təşkil edir (klassik 2 Qr fraksiyanın ekvivalent dozasının hesablanması zamanı, EQD2, və $\alpha/\beta=10$ Qr göstəricisində). Lakin, UBX-nin inteqrasiyalı bustun VMAT metodun köməyi ilə kimyaşüa terapiyasının effektivliyi və təhlükəsizliyi bu gün kifayət qədər öyrənilməyib və bizim tədqiqatın vəzifələrindən biridir¹⁵.

Şüa terapiyanın effektivliyinin yüksəlməsi məqsədlə braxiterapiya istifadə edilir. Braxiterapiya ionlaşdırıcı şüalanmanın daha yüksək dozalarını bilavasitə şişə yaxınlaşdırmağa imkan verir, bu zaman dozanı ətraf sağlam orqan və toxumalara minimizə edir. Həm KT, həm də MRT 3D vizualizasiya metodlarının klinikaya tətbiqi, KT/MRT uyğunlaşan applikatorların, və eləcə də müvafiq kompyuter proqramlarının – 3D planlama sistemlərin işlənilib hazırlanması vizual istiqamətləndirən adaptiv braxiterapiyanın inkişafına səbəb olur

¹³ Gelover, E. Patient's specific integration of OAR doses (D2 cc) from EBRT and 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer / E. Gelover, C. Katherine, C. Mart [et al.] // J Appl Clin Med Phys, – 2018, 19 (2), – p. 83-92.

¹⁴ Bacorro, W. Dose-volume effects in pathologic lymph nodes in locally advanced cervical cancer / W. Bacorro, I. Dumas, A. Escande [et al.] // Gynecol Oncol, – 2018, 148 (3), – p. 461-467.

¹⁵ Dang, Y. Efficacy and Toxicity of IMRT-Based Simultaneous Integrated Boost for the Definitive Management of Positive Lymph Nodes in Patients with Cervical Cancer / Y. Dang, P. Li, J. Li [et al.] // J Cancer, – 2019, 10 (5), – p. 1103-1109.

(IGABT, image guided adaptive brachytherapy)¹⁶. Lakin, braxiterapiyanın KT- və ya MRT-vizualizasiyanın köməyi ilə planlamasında, standart boşluq daxili applikatorları istifadə edərək, aydın olur ki, əksər hallarda yüksək risk həcmi örtmək mümkün deyil (HRCTV, high risk clinical target volume) (qalıq şişdən, uşaqlıq boynundan, parametrinin zədələnən zonalardan ionlaşdırıcı şüalanmanın təyin edilən dozası ilə)¹⁷. Dozanın periferik zonalarda HRCTV yüksəlməsi məqsədilə applikatorlar işlənib hazırlanmışdır. Sonuncular parametral toxumaya, sonrakı radioaktiv mənbəyin doldurulması imkanı ilə, boru iynələrin yeridilməsinə imkan verir¹⁸.

Son onillikdə şişin molekulyar-genetik parametrlərinin öyrənilməsi metodları fəal işlənib hazırlanırlar; həmin müayinələrin nəticələri bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi zamanı həm sitotoksik (hemsitabin, paklitaksel, vinorelbin və s.), həm də target preparatların (setuksimab, sorafenib, erlotinib, lapatinib və s.) radiosensibilizasiya məqsədilə kliniki təcrübəyə tətbiqini əsaslandırır. Müəyyən edildi ki, həmin preparatların effektivliyi əksərən xərçəng hüceyrənin molekulyar-genetik strukturu ilə şərtlənir. Təsdiq edilib ki, EGFR-nin epidermal inkişaf amilin geni, KRAS, PIK3CA, RRM1 və s. genlər ilə yanaşı, siqnalları hüceyrə səthinin reseptorlarından özəyinə doğru keçirməsini təmin edirlər. Bu zaman şiş hüceyrəsinin inkişafı, reparasiyası və bölünməsi stimulə edilir¹⁹. EGFR-KRAS-PIK3CA-RRM1 signal sistemlərin UBX-nin kanserogenezdə rolunun təyini məqsəd

¹⁶ Wu, P. MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervix cancer: Treatment outcomes from a single institution in Hong Kong / P.Wu, T.Wong, Y.Yip [et al.] // *Brachytherapy*, – 2019, 18 (2), – p. 171-179.

¹⁷ Horne, Z. Single-Institution Experience in 3D MRI-Based Brachytherapy for Cervical Cancer for 239 Women: Can Dose Overcome Poor Response? / Z.Horne, P.Karukonda, R.Kalash [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, – 2019, 104 (1), – p. 157-164.

¹⁸ Pötter, R. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies / R.Pötter, K.Tanderup, C.Kirisits [et al.] // *Clin Transl Radiat Oncol*, – 2018, 11 (9), – p. 48-60.

¹⁹ Baiocchi, G. HER-2 Expression and Response to Radiotherapy in Patients with Advanced Cervical Cancer / G.Baiocchi, M.Begnami, M.Chen [et al.] // *J Reprod Med*, – 2017, 62 (5-6), – p. 234-240.

dilə bir neçə tədqiqat aparılmışdır. Onlardan ikisi (2014-cü ildə və 2017-ci ildə aparılanlardan) xüsusi diqqəti cəlb edir. Belə ki, Fukazawa E. et al., EGFR-nin, ErbB-2 və COX-2 genlərin ekspres-siyasını müəyyən edərək, belə nəticəyə gəldilər ki, məhz EGFR və COX-2 genlərin ekspres-siya dərəcəsi prosesin progressivləşməsi zamanı əhəmiyyətli yüksəlir: birinci səviyyəli servikal intraepitelial neoplaziyadan invaziv UBX-yə qədər. Li Q. et al. banal servisit və UBX-yə aid tədqiqatda, müvafiq olaraq, UBX və servisitlə 79,2% və 10% xəstədə EGFR-nin ekspres-siyası aşkar edildi. EGFR-nin amplifikasiyası UBX-də və iltihabi prosesdə, müvafiq olaraq, 20,5% və 4,4% halda müşahidə edildi²⁰. Məlum olduğu kimi, ionlaşdırıcı şüalanmanın və şişləyinə preparatların əsas təsir mexanizmlərindən biri hüceyrələrin DNT-nin zədələnməsidir. Lakin, yeni DNT-nin həm bərpası, həm də sintezi üçün dezoksiribonukleotidlər gərəkdir. Onlar ribonukleotidreduktazanın fermentinin (RR) təsiri altında müvafiq ribonukleotidlərdən əmələ gəlir. Həmin fermentin molekulu iki domendən ibarətdir – böyük, katalitik (RRM1) və kiçik, requlyator (RRM2 və ya RRM2B). RR-nin DNT-nin sintezində bu cür mühüm yeri onu şişlərin radiosensibilizasiyası üçün hədəf rolu oynamağa vədar edir²¹. Hal-hazırda klinikada RR bloklaşdıran sitotoksiki preparat – hemsitabin geniş istifadə edilir. Bir neçə tədqiqatda hemsitabinin radiosensibilizasiya effekti göstərilir. Beləliklə, Roy et al., UBX olan 50 xəstənin standart kimyaşüa terapiyasına həftəlik hemsitabin infuziyalarını 125 mq/m² dozada əlavə edib, ikiillik residivsiz yaşam göstəricisinin 10%-a, ümumi yaşam göstəricisinin isə - 15% dürüst yüksəlməsinə nail olmuşdular. Lakin, müalicənin erkən toksikliyinə əhəmiyyətli yüksəlməsi qeyd edilirdi²².

²⁰ Li, Q. Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8 promotes the metastasis of cervical cancer via the epithelial-mesenchymal transition / Q.Li, W.Bao, Q.Fan [et al.] // Mol Med Rep, – 2016, 14 (4), – p. 3220-228.

²¹ Sagawa, M. Ribonucleotide Reductase Catalytic Subunit M1 (RRM1) as a Novel Therapeutic Target in Multiple Myeloma / M.Sagawa, H.Ohguchi, T.Harada [et al.] // Clin Cancer Res, – 2017, 23 (17), – p. 5225-37.

²² Chen, Y. RRM1 expression and the clinicopathological characteristics of patients with non-small cell lung cancer treated with gemcitabine / Y.Chen, Y.Huang, D.Chen, [et al.] // Onco Targets Ther, – 2018, №11, – p. 5579-89.

Ədəbiyyatda UBX-nin molekulyar-genetik parametrlərinin xüsusiyyətlərinə və, bu parametrlərdən asılı olaraq, radiosensibilizasiya edən agentlərin istifadəsinə aid tək-tək məlumat var, bu müayinələr azsaylı pasiyentlərə icra edilib. Buna görə də həmin nəticələrin əsasında bu və ya digər metodun istifadəsi mümkün deyil. Bundan əlavə, ekspressiya dərəcəsinin və bu və ya digər genlərin mutasiyalarının proqnostik əhəmiyyəti, eləcə də bunlardan asılı olaraq müvafiq müalicə taktikanın seçimi barədə dürüst informasiya mövcud deyil.

Bütün yuxarıda sadalananlar problemin aktuallığını sübut edir və, kliniki onkologiyada yeni istiqamət olduğuna görə, hazırkı tədqiqatın icrasına əsasdır. Qeyd etmək lazımdır ki, bu iş Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Elmin inkişafı Fondu tərəfindən koordinasiya edilən, Milli Onkologiya Mərkəzində keçirilən “Molekulyar-genetik biomarkerlərin onkoloji xəstələrin fərdiləşmiş müalicəsində rolu” tədqiqatı ilə birgə aparılırdı.

Tədqiqatın məqsədi. Uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin konkurent kimyoterapiyasının nəticələrinin yaxşılaşdırılması.

Tədqiqatın vəzifələri.

1. Azərbaycanda UBX olan xəstələrdə şişin molekulyar-genetik parametrlərinin xüsusiyyətlərini və müalicənin nəticələrinə onların təsirini öyrənmək.

2. Azərbaycanda UBX zamanı papillomavirus infeksiyanın rolunu və müalicənin nəticələrinə onun təsirini öyrənmək.

3. Yerli-yayılmış UBX-nin müalicəsində müştərək boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyanın effektivliyini və təhlükəsizliyini öyrənmək.

4. UBX olan xəstələrdə şüa terapiyanın şişəleyhinə preparatlarla (poliradiosensibilizasiya) müştərək aparılan müxtəlif protokolların müqayisəli effektivliyini öyrənmək.

5. UBX olan xəstələrin müalicəsinin nəticələrinə əsas proqnostik göstəricilərin təsirini öyrənmək.

6. UBX olan xəstələrin kombinə olunmuş müalicəsinin reaksiyalarını və ağırlaşmalarını öyrənmək və həmin ağırlaşmaların profillaktika və müalicə metodlarını işləyib hazırlamaq.

7. UBX olan pasiyentlərin həyat keyfiyyətini müalicədən öncə, müalicə zamanı və ondan sonra müxtəlif müddətlərdə tədqiq etmək.

Tədqiqat metodları.

Hazırkı tədqiqatın icrasına Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya (AR SN MOM) mərkəzinin klinikasında 2013-cü ildən 2018-ci ilədək müalicə alan IIA-IVA mərhələli uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) olan 468 xəstənin müayinəsinin və müalicəsinin nəticələri əsas olmuşdur.

Tədqiqata daxil olan bütün pasiyentlər UBX zamanı qəbul edilən standartlara əsasən müayinə olunmuşdu: antropometriya aparılırdı; bədən səthinin sahəsi hesablanırdı; kliniki baxışdan sonra xəstələr hərtərəfli laborator-instrumental müayinəyə məruz qalırdı. Buraya aid idi: periferik qan göstəricilərin öyrənilməsi (ümumi və biokimyəvi analizlər), döş boşluğu orqanlarının rentgenoloji müayinəsi, rektovaginal və bimanual uşaqlıq yolu müayinəsi, biopsiya ilə kolposkopiya, biopstatların morfoloji müayinəsi, kiçik çanaq orqanlarının və qarın boşluğunun USM, kiçik çanağın və paraaortal limfa düyünlərin MRT/KT müayinəsi.

Tədqiqata daxil olan xəstələr, müalicə taktikasından asılı olaraq, iki qrupa bölünmüşdür: 1 qrup (eksperimental) – xəstələrə distansion şüa terapiyasından və boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyadan ibarət müştərək şüa terapiyası, şişəleyhinə preparatlarla (hemsitabin və sisplatin) kombinasiyada aparılırdı; 2 qrup (nəzarət) – xəstələrə standart müalicə aparılırdı: distansion şüa terapiyadan və boşluqdaxili braxiterapiyadan ibarət, müştərək şüa terapiyası, şişəleyhinə preparatla (sisplatin) kombinasiyada.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar.

1. UBX olan xəstələrin şüa terapiyasının nəticələri poliradiosensibilizasiya və müştərək boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsindən, PIK3CA mutasiyaların mövcudluğundan əhəmiyyətli dərəcədə asılı idi və İPV infeksiyasından asılı deyildi.

2. İşlənib hazırlanan UBX olan xəstələrin müştərək radikal şüa terapiyanın (volyumetrik arqterapiya - VMAT) və yüksək doza yüklü kombinə olunmuş boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi ilə konkurent KŞT metodikası və sisplatin və hemsitabin ilə poliradiosensibilizasiya şişin tam reqressiyasının rastgəlmə tezliyini və pasiyentlərin residivsiz və ümumi həyat davamiyyətini yüksəltdir.

3. Poliradiosensibilizasiya ilə kombinasiyada müştərək şüa terapiyanın istifadəsi kəskin hematoloji reaksiyaların statistik əhəmiyyətli rastgəlmə tezliyini və ağırlığını yüksəldir. Simptomatik terapiyanın icrası həmin halları dayandıрмаğa və planlanan müalicə kursunu başa çatdırmağa imkan verir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

Azərbaycanda ilk dəfə olaraq, UBX zamanı molekulyar-genetik dəyişikliklər təhlil edilib. Kimya-şüa terapiyanın müxtəlif şişəleyhinə preparatlar ilə kombinasiyada tədqiq olunub. Eləcə də radioterapiyanın effektivliyi, xəstəliyin mərhələsindən, prosesin yayılmasından və digər kliniki-bioloji göstəricilərdən (histoloji variant, yaş, yanaşı gedən xəstəliklər, insan papillomavirusu ilə yoluxma və s.) asılı olaraq, öyrənilibdir. Paralel olaraq, həm əmələ gələn şüa reaksiyaların rastgəlmə tezliyini və dərəcəsini, həm də konkurent kimyaterapiyanın toksikliyi və xəstələrin həyat keyfiyyətini EORTC QLQ-C30 meyarlarla (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire) təhlil edilib.

Tədqiqat nəzəri və praktiki əhəmiyyəti.

UBX zamanı molekulyar-genetik dəyişikliklərin təhlili bu və ya digər şişəleyhinə preparatların kombinasiya şəklində istifadəsindən faydalana bilən xəstələr qruplarını aşkar etməyə imkan yaratmışdır.

UBX olan xəstələrin müxtəlif radiosensibilizatorların və müştərək boşluqdaxili və toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi ilə konkurent kimyaterapiyasının nəticələrinin müqayisəli öyrənilməsi elmi əsaslandırılmış, ən effektiv və fərdi seçilmiş şüa terapiyası metodun kliniki təcrübəyə tətbiq edilməsinə imkan vermişdir.

Müxtəlif kimyaterapiya metodlarının effektivliyinin qiymətləndirməsinə həsr olunan tədqiqatlar, prosesin yayılmasından, patohistoloji və molekulyar-genetik təhlilin nəticələrindən, şişin radiohəssaslığından, xəstələrin ümumi vəziyyətindən asılı olaraq, UBX-nin taktik müalicə sxemlərinin elmi əsaslandırılmış formalaşmasına imkan vermişdir.

Hazırkı tədqiqatın nəticələrinin gündəlik praktik təcrübədə tətbiqi UBX olan xəstələrin optimal kimyaşüa terapiya metodikasının seçimini əsaslandırmış, bu isə, öz növbəsində, gözlənilən residivsiz və ümumi yüksək yaşam göstəriciləri ilə yanaşı, taktiki və kliniki

səhvlərin sayının azalmasına imkan vermişdir, və sonnda, daha yaxşı nəticələrin nail olmasına gətirib çıxarmışdır.

Dissertasiyanın aprobasiyası:

Dissertasiyanın materialları aşağıda sadalanan elmi-praktik konfranslarda müzakirə edilmişdir: Ümummilli lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfranslar silsiləsində 2012, 2016, 2017, 2019 illərdə (Bakı); MDB ölkələrinin onkoloqları və radioloqlarının VII qurultayında (Astana, 2012); MDB ölkələrinin onkoloqları və radioloqlarının VIII qurultayında (Kazan, 2014); Avropa onkologiya və radioterapiya cəmiyyətinin 33-cü illik konfransında (ESTRO-33, Vyana, 2014); Amerika braxiterapiya cəmiyyətinin illik konfransında (ABS-36, Orlando, ABŞ, 2014); Avropa onkologiya və radioterapiya cəmiyyətinin III forumunda (Barselona, 2015); Ümumdünya braxiterapiya konqresində (San-Fransisko, ABŞ, 2016); Avropa onkologiya və radioterapiya cəmiyyətinin 35-ci illik konfransında (ESTRO-35, Turin, 2016); Papillomaviruslara həstə olunmuş beynəlxalq konfransda (Keyptaun, 2017); Amerika braxiterapiya cəmiyyətinin illik konfransında (Boston, 2017); MASCC/ISOO xərçəngin dəstəkləyici müalicəsi konfransında (Vaşinqton, 2017); Qlobal akademik proqram konfransında GAP2017 (MD Anderson Xərçənglə Mübarizə Mərkəzi, Hyuston, 2017); Şüa terapiyasının son nailiyyətləri - Atom Enerjisi üzrə Beynəlxalq Agentliyin konfransında (İCARO2, Vyana, 2017); NCCN 22-ci konfransında (Orlando, 2017); Rusiya onkoloqları və radioloqlarının IX qurultayında (Ufa, 2017); MDB ölkələrinin onkoloqları və radioloqlarının X qurultayında (Soçi, 2018); Avropa onkoginekologiya cəmiyyətinin 20-ci illik konfransında (ESGO, Vyana, 2018); Avropa onkologiya və radioterapiya cəmiyyətinin 37 illik-ci konfransında (ESTRO-37, Barselona, 2018); Molekulyar onkologiya üzrə IV Rusiya konqresində (Moskva, 2018).

Dissertasiya işinin nəticələri AR SN MOM-un şöbələrarası iclasında (27 fevral 2020-ci il, protokol N1), AR SN MOM-un nəzdində fəaliyyət göstərən BED 1.02 Birdəfəlik Dissertasiya şurasının Elmi seminarında (17 iyun, 2021-ci il, protokol N1) məruzə və müzakirə olunmuşdur.

Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktiki müddəaları dərc olunmuş 54 elmi işdə öz əksini tapmışdır. İşin mövzusu üzrə elmi əsərlər həm

Azərbaycanda (13 məqalə, 6 tezis, 1 dərs vəsaiti, 1 metodik tövsiyə), həm də xarici jurnallarda (8 məqalə, 25 tezis) dərc olunmuşdur.

Tədqiqatın tətbiqi.

Hazırkı işin nəticələri AR SN Milli Onkologiya Mərkəzinin şüa terapiya şöbəsinin kliniki praktiki işində, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun onkologiya kafedrasının tədris prosesində və mühazirələrində tətbiq olunur.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı:

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

Dissertasiyanın strukturu və həcmi:

Dissertasiyanın materialları kompyuter mətnin 298 səhifəsində (499664 işarə) izah olunur və girişdən (23340 işarə), ədəbiyyat icmalından (48868 işarə), şəxsi tədqiqatların üç fəslindən (210510 işarə), yekundan (124692 işarə), nəticələrdən (5020 işarə), praktiki tövsiyələrdən (1006 işarə) və ədəbiyyat siyahısından (81803 işarə) ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı 360 mənbəni əhatə edir. Dissertasiya işi 53 cədvəl və 84 şəkillə illyustrasiya olunur.

TƏDQIQATIN MATERİALLARI VƏ METODLARI

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli onkologiya mərkəzinin klinikasında 2013-cü ildən 2018-ci ilədək müalicə alan IIA-IVA mərhələli uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) olan 468 xəstənin müayinəsinin və müalicəsinin nəticələri hazırkı tədqiqatın icrasına əsas olmuşdur.

Xəstələrin orta yaşı 52,4 yaş (31-78) təşkil edirdi. Xəstələrin əksəriyyəti (54,1%) 40 yaşdan 60 yaşa qədər idi. Tədqiqata daxil olan bütün pasiyentlər UBX zamanı qəbul edilən standartlara əsasən müayinə olunmuşdu: antropometriya aparılırdı; bədən səthinin sahəsi hesablanırdı; kliniki baxışdan sonra xəstələr hərtərəfli laborator-instrumental müayinəyə məruz qalırdı. Buraya aid idi: periferik qan göstəricilərin öyrənilməsi (ümumi və biokimyəvi analizlər), döş boşluğu orqanlarının rentgenoloji müayinəsi, rektovaginal və bimanual uşaqlıq yolu müayinəsi, biopsiya ilə kolposkopiya, bioptatların morfoloji

müayinəsi, kiçik çanaq orqanlarının və qarın boşluğunun USM, kiçik çanağın və paraaortal limfa düyünlərin MRT/KT müayinəsi.

Kliniki müayinəyə aşağıdakı meyarlara müvafiq olan xəstələr daxil edilirdi: yaşı 18 yaş və ondan yuxarı, morfoloji verifikasiya olunan UBX diaqnozu, UBX-nin IIA- IVA mərhələləri, xəstələrin ÜST/ECOG şkalası üzrə ümumi vəziyyəti: 0-2, Karnovskiy şkalası üzrə ≥ 50 , periferik qanın müsbət göstəriciləri: hemoqlobin ≥ 100 q/l (qanın köçürülməsi ilə və onsuz), leykositlər $\geq 4 \times 10^9/l$, neytrofillər $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombositlər $\geq 130 \times 10^9/l$, kreatinin ≤ 120 mmol/l. Tədqiqatın protokoluna anamnezdə bədxassəli prosesin hər hansı bir növü olan (əsas xəstəlik - UBX istisna olmaqla), öncə spesifik şişəleyhinə müalicə alan, uzaq metastazları olan, hamilə qadınlar, əmizdirən qadınlar, yanaşı gedən ağır xəstəlikləri olan xəstələr daxil edilmirdi.

ÜST/ECOG şkalası üzrə xəstələrin ümumi vəziyyəti 0 bal - 249 (53,2%), 1 - 147 (31,4%), 2 - 72 (15,4%) pasiyentdə təşkil etdi. Xəstələrin əksəriyyətində (77,8%) xəstəxanaya müraciət edərkən UBX-nin IIB və IIIB mərhələsi müşahidə edilirdi. Morfoloji müayinədə 428 (91,5%) halda yastıhüceyrəli xərçəng, 23 (4,9%) - adenokarsinoma və 17 (3,6%) - anaplastik xərçəng aşkar edildi. Təqdim olunan rəqəmlərdən görünür ki, təhlil edilən materialda müxtəlif dərəcəli differensiasiyalı yastıhüceyrəli xərçəng üstünlük təşkil edirdi.

Tədqiqata daxil olan xəstələr, müalicə taktikasından asılı olaraq, iki qrupa bölünmüşdür:

* 1 qrup (eksperimental) - xəstələrə distansion şüa terapiyasından və boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyadan ibarət müştərək şüa terapiyası, şişəleyhinə preparatlarla (hemsitabin və sisplatin) kombinasiyada aparılırdı.

* 2 qrup (nəzarət) - xəstələrə standart müalicə aparılırdı: distansion şüa terapiyadan və boşluqdaxili braxiterapiyadan ibarət, müştərək şüa terapiyası, şişəleyhinə preparatla (sisplatin) kombinasiyada.

Xəstələrin I və II qruplara bölünməsi fiksasiya edilən blok rəndomizasiya metodu ilə aparılırdı.

I qrupa orta yaşı 51,8 yaş (31 yaşdan 71 yaşadək) təşkil edən 236 xəstə daxil edildi. Müayinələrin nəticəsində UBX-nin IIA mərhələsi 29 (12,3%), IIB - 103 (43,6%), IIIA - 9 (3,8%), IIIB - 88 (37,3%), IVA - 7 (3%) halda, müvafiq olaraq, aşkar edildi. Histoloji müayinə

217 (92%) xəstədə yastıhüceyrəli xərçəngi, 9 (3,8%) – adenokarsinomanı və 10 (4,2%) – differensasiya olunmayan xərçəngi təyin etdi. Şişin ölçüsü 98 (41,5%) halda < 5 sm, 138 (58,5%) halda isə ≥ 5 sm təşkil edirdi. 42 (17,8%) pasiyentdə regional limfa düyünlərində metastazlar müəyyən edilirdi. Bu qrupda xəstələr müalicədən öncə ümumi vəziyyətə görə bu cür paylanırdı: müvafiq olaraq, 0 bal - 131 (55,5%), 1 bal - 62 (26,3%), 2 bal - 43 (18,2%) nəfər.

II qrupa orta yaşı 54,3 yaş (35 yaşdan 69 yaşadək) təşkil edən 232 pasiyent daxil edildi. Müayinələrin nəticəsində UBX-nin IIA mərhələsi 42 (18,1%) halda, IIB – 91 (39,2%), IIIA – 12 (5,2%), IIIB – 82 (35,1%) və IVA - 5 (2,2%) halda, müvafiq olaraq, müəyyən edildi. Histoloji müayinədə 211 (90,9%) xəstədə yastıhüceyrəli xərçəng, 14 (6%) – adenokarsinoma və 7 (3,1%) – differensasiya olunmayan xərçəng. Şişin ölçüsü < 5 sm 107 (46,1%), ≥ 5 sm isə - 125 (53,9%) halda aşkar edildi. 56 (24,1%) pasiyentdə regional limfa düyünlərində metastazlar qeyd edilirdi. Həmin qrupda xəstələrin müalicədən öncə ümumi vəziyyətə görə paylanması aşağıdakı kimi idi: müvafiq olaraq, 0 bal – 118 (50,9%), 1 bal – 85 (36,6%), 2 bal – 29 (12,5%) nəfər. 22,4% halda şişin inkişafının ekzofit növü üstün idi, 31% - endofit, 46,6% - qarışıq ekzo-endofit növü.

Hər iki qrupda DŞT-nın rejimi eyni idi. DŞT-nin planlaması kompyuter-tomografik (KT) simulyasiyanın köməyi ilə aparılırdı. PTV-ya birdəfəlik mənbə dozası (BMD) 1,8-2,0 Qr, gündə bir dəfə, həftədə 5 dəfə, cəmi mənbə doza (CMD) 45–50 Qr-yə qədər. Dozaların fiziki hesablanması ECLIPSE planlama sisteminin köməyi ilə aparılırdı. Regional limfa düyünlərində metastazlar olduğu halda metastatik limfa düyünlərinə eyni zamanda (inteqrasiyalı bust) birdəfəlik mənbə dozada 2,3 Qr cəmi mənbə dozanı 57,5 Qr qədər təyin edirdik, bu izoeffektə görə 60 Qr-yə müvafiqdir. Bu metod müalicə vaxtını, orta hesabla, 10 günə azaltmağa imkan verir (ardıcıl bust halında 1,8–2,0 Qr-dən 14-16 Qr-yə qədər).

Nəzarət qrupun xəstələrinə venadaxili sistlatin infuziyaları standart dozada 40 mq/m^2 (maksimum 70 mq) həftədə bir dəfə, 5 həftə (cəmi 5 infuziya) ərzində yeridilirdi. Preparatın nefrotoksikliyi azaltmaq məqsədilə hiperhidratasiya (v/d 1,5 litr) aparılırdı. Eksperimental qrupun pasiyentlərinə konkurent kimyoterapiya icra edi-

lirdi, lakin, həmin qrupda biz iki sitostatik preparatların (sisplatin və hemsitabin) yeridilməsi ilə poliradiosensibilizasiya metodunu istifadə etdik. Nəzarət qrupun xəstələrinə identik olaraq, sispilatin standart dozada 40 mq/m^2 (maksimum 70 mq) həftədə bir dəfə, 5 həftə ərzində (cəmi 5 infuziya) yeridilirdi. Əlavə olaraq, həmin qrupun pasiyentləri şişin radiohəssaslığının yüksəlməsi məqsədilə eləcə də həftəlik hemsitabin infuziyalarını alırdılar. Hemsitabin sispilatin ilə eyni vaxtda venadaxili, damcı yolu ilə 75 mq/m^2 dozada həftədə bir dəfə, 5 həftə ərzində (cəmi 5 infuziya) yeridilirdi.

Xəstələrin hamısına müalicənin 5-ci həftəsində şişin qalığı həcmnin qiymətləndirməsi və yüksək risk həcmi sərhədlərinin (HRCTV, high risk clinical target volume) təyini məqsədilə çanağın təkrar MRT müayinəsi aparılırdı. Bu müayinəyə aid idi: qalığı şiş, uşaqlıq boynu, braxiterapiyaya hazırlıq üçün parametrinin zədələnən zonaları (adaptiv braxiterapiya). Braxiterapiyada şüalanma mənbəyi ^{192}Ir olan yüksək güclü dozalı 24-kanallı afterloading system aparatı istifadə olunurdu: BMD 7 Qr təşkil etdi, həftədə iki dəfə, cəmi 4 fraksiya CMD – 28 Qr-yə qədər. Rinq/tandem növlü boşluq daxili halqalı applikatorların parametral iynələrlə birgə yeridilməsi proseduru ümumi venadaxili və/və ya spinal anesteziya altında aparılırdı. Transrektal USM nəzarətin köməyi ilə applikatorun uşaqlıq daxili hissəsi uşaqlığa yeridilirdi (metrostat, tandem). Metrostatın düzgün yerləşməsində əmin olduqdan sonra (USM təsdiqlənməsi) applikatorun uşaqlıq yolu hissəsi (kolpostat, rinq) yeridilirdi və fiksasiya edilirdi. Toxumadaxili braxiterapiyada (birinci qrup) periferiyada kanalları olan xüsusi kolpostat istifadə edilirdi, sonrada onlardan interstisial iynələr keçirilirdi. Doza HRCTV-nin həcminə təyin olunurdu. O, MRT təsvirlər seriyasında yerində applikatorlarla və iynələrlə konturlanırdı (T2 rejimdə). Braxiterapiyanın planlaması Brachyvision 3D planlama sistemin köməyi ilə aparılırdı.

Braxiterapiya zamanı CMD 28 Qr (4×7 Qr), DŞT-da isə CMD – 45 Qr təşkil etdi, lakin, radiobioloji aspektlər nəzərə alınmaqla, şiş (α/β 10) və gec-reaksiya verən toxumalar (α/β 3) üçün klassik fraksiyalanmaya ekvivalent cəmi dozalar (EQD2), müvafiq olaraq, 83,9 Qr və 99,2 Qr təşkil etdi.

PIK3CA genin mutasiyalarının təyini məqsədilə toxumaların yoxlanılan nümunələrinin fraqmentlənən DNT-nin bir-saplı dəstləri-

nin parallel sekvenləşməsi metodu istifadə edilirdi. Tədqiqatlar Milli onkologiya mərkəzinin molekulyar-genetik laboratoriyasında Thermo Fisher Scientific kampaniyasının istehsalı olan yüksək keçirtmə qabiliyyətli avadanlığın (sekvenator) köməyi ilə aparılırdı.

Aparılan müalicənin terapevtik effektivliyinin və əlavə hallarının qiymətləndirməsi məqsədilə biz aşağıdakı meyarları istifadə edirdik: müalicənin bilavasitə nəticələrini, yaşam göstəricilərini (residivsiz və ümumi yaşam), həyat keyfiyyətini, müalicənin toksiki təzahürlərini, molekulyar-genetik analizlərin nəticələrini.

Müalicənin bilavasitə nəticələri RECIST meyarları üzrə qiymətləndirilirdi. Müalicənin reaksiyalarını və ağırlaşmalarını qiymətləndirmək üçün biz RTOG/EORTC “Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)” və ABŞ-nın Milli xərçəng institutunun (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0- CTCAE V3.0) təsnifatlarını istifadə edirdik. Pasiyentlərin həyat keyfiyyəti (HK), Xərçəngin öyrənilməsi və müalicəsi üzrə Avropa təşkilatı - EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) tərəfindən təsdiqlənən sorğu anketinin köməyi ilə öyrənilirdi.

Nəticələrin statistik işlənməsi zamanı tibbi tədqiqatlar üçün ümumi tövsiyələrə riayət edirdik: orta riyazinin (M), standart kənara çıxma (SD), orta (m), mediananın (Me) səhvinin, etibarlı intervalın 95%-ni, keyfiyyətli nəticələr üçün – rastgəlmə tezliyinin (%) və standart səhvin təyini yolu ilə. Fərqlər $p < 0,05$ (əhəmiyyət səviyyəsi 95%) və $p < 0,01$ (əhəmiyyət səviyyəsi 99%) zamanı statistik əhəmiyyətli sayılırdı. Student meyarı Bonferroni üzrə düzəlişlə istifadə edilirdi. Yaşam göstəricisinin təhlili Kaplan-Meyer metodu ilə aparılırdı. Əldə edilən göstəricilər Windows 10 operasion sistemdə Microsoft Excel və SPSS 15.0 proqramların köməyi ilə statistik işlənirdi.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

UBX olan xəstələrin müalicəsinin bilavasitə nəticələri.

468 pasiyentdən 466 nəfər planlanan müştərək şüa terapiya kursunu müvəffəqiyyətlə başa çatdırdı və həm DŞT-nin, həm də braxiterapiyanın təyin edilən dozalarını tam aldı.

Poliradiosensibilizasiya ilə KŞT-ya məruz qalan 236 xəstədən birinci qrupun 88 (37,4%) nəfərinə hemsitabinin 5 infuziyasının hamısı aparılıb; trombositopeniyanın, neytropeniyanın, anemiyanın, III və IV dərəcəli diareyanın, böyrək çatışmazlığının və digər kəskin ağrılaşmaların inkişafına görə 92 (38,9%) xəstəyə 4 infuziya aparıldı, 32 (13,6%) pasiyentə hemsitabinin yalnız üç infuziyası, 24 (10,1%) – yalnız iki infuziyası aparıldı. Hemsitabinin yeridilmə sayının medianası 4 (2-dən 5-dək) təşkil etdi. Həmin bu qrupda poliradiosensibilizasiya ilə birgə aparılan KŞT-ya məruz qalan 236 xəstədən 140 (59,2%) nəfərinə sisplatinin 5 infuziyası, 64 (27,2%) pasiyent – sisplatinin 4 infuziyası; 29 (12,3%) xəstəyə sisplatinin yalnız üç infuziyası aparıldı; və yalnız 3 (1,3%) pasiyentə sisplatinin iki infuziyası aparıldı. Birinci qrupda sisplatinin yeridilmə sayının medianası 5 (2-dən 5-dək) təşkil etdi.

İkinci qrupda yalnız sisplatinin konkurent yeridilməsi ilə aparılan KŞT-na məruz qalan 232 xəstədən 149-na (64,2%) cəmi 5 sisplatin infuziyası aparıldı, 62 (26,7%) – sisplatinin 4 infuziyası; 15 (6,5%) pasiyentə - sisplatinin üç infuziyası; və yalnız 4 (1,7%) nəfərə - sisplatinin iki infuziyası aparıldı; müalicənin vaxtının klinikanın işində bayram günlərinə görə uzadılması səbəbindən iki pasiyentə (0,9%) sisplatinin 6 infuziyası yeridildi. Birinci qrupda sisplatinin yeridilmə sayının medianası 5 (2-dən 6-dək) təşkil etdi. Poliradiosensibilizasiyanın gözlənilən daha yüksək toksikliyinə baxmayaraq, konkurent kimyaterapiya kursların sayının müqayisəsi zamanı biz qruplar arasında statistik dürüst fərqi aşkar etmədik.

Cədvəl 1-də qruplar üzrə şişin cavabının rastgəlmə tezliyinin və dərəcəsinin müqayisəli təhlili təqdim edilir. Cədvəl 1-dən görünür ki, I qrupda (poliradiosensibilizasiya ilə KŞT) şişin tam repressiyası (TR) 226 (96%) halda, hissəvi repressiya (HR) – 9 (3,6%), prosesin progressivləşməsi - yalnız 1 (0,4%) halda qeyd edilir. Həmin qrupda prosesin stabilləşməsi müşahidə olunmadı. II qrupda (KŞT klassik rejimdə) şişin TR-si 201 (86,6%) halda, HR – 23 (9,9%), prosesin stabilləşməsi – 7 (3%) halda və prosesin progressivləşməsi – yalnız 1 (0,5%) halda qeyd edildi.

Cədvəl 1

Aparılan müalicə metodundan asılı olaraq, şişin cavabının rastgəlmə tezliyinin və dərəcəsinin müqayisəli qiymətləndirilməsi

Qrup	Tam reqressiya		Hissəvi reqressiya		Prosesin stabilləşməsi		Proqressivləşmə		Cəmi n (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
I	226	96*	9	3,6*	0	0	1	0,4	236 (100%)
II	201	86,6*	23	9,9*	7	3	1	0,5	232 (100%)
Cəmi	427	91,2	32	6,8	7	1,5	2	0,5	468 (100%)

* fərqlər statistik dürüstdür ($p < 0,05$)

Müalicənin obyektiv effektinin təhlili zamanı (OE, tam və hissəvi reqressiyaların cəmi) aşağıdakılar aşkar edildi: birinci qrupda obyektiv effekt 99,6% halda, standart KŞT qrupunda isə - 96,5% halda əldə edildi; belə ki, poliradiosensibilizasiya qrupunda tam reqressiyaların çoxlu halları qeyd edilirdi. Beləliklə, konkurent polikimyaterapiyanın (I qrup) icrası zamanı, II qrup ilə müqayisədə, bilavasitə nəticələr əldə edildi.

Yastıhüceyrəli UBX ilə cəmi 428 pasiyent müalicə almışdır. Obyektiv effekt 421 (98,3%) halda qeyd edilirdi. Onlardan: 392 (91,6%) pasiyentdə tam effekt, 29 (6,8%) – hissəvi effekt müşahidə edildi. Şişin bu növündə prosesin stabilləşməsi 6 (1,4%) xəstədə müəyyən edildi. Yalnız 1 (0,2%) halda xəstəliyin proqressivləşməsi müşahidə edildi. Poliradiosensibilizasiya ilə KŞT alan xəstələr qrupunda (217 xəstə) OE 216 (99,4%) halda qeyd edildi. Onlardan: 208 (95,8%) halda şişin tam reqressiyası, 8 (3,6%) – hissəvi reqressiyası müşahidə olundu. Xəstələrin araşdırılan yarımqrupunda xəstəliyin stabilləşməsi müşahidə olunmadı. Həmin müalicə rejiminin icrası zamanı prosesin proqressivləşməsi yalnız bir (0,6%) xəstədə müşahidə edildi.

Standart KŞT-a məruz qalan yastıhüceyrəli UBX olan pasiyentlərin (211 xəstə) arasında 205 (97,1%) halda obyektiv effekt qeyd edildi. Onlardan: 184 (87,2%) halda şişin TR, 21 (9,9%) – HR müşa-

hədə edildi. Müalicənin bu rejimində prosesin stabilləşməsi 6 (2,9%) halda idi. Xəstələrin həmin yarımqrupunda xəstəliyin progressivləşməsi müşahidə edilmədi.

Əldə edilən nəticələr yerli-yayılmış yastıhüceyrəli UBX zamanı poliradiosensibilizasiya ilə birgə aparılan KŞT-nin yüksək effektivliyini nümayiş edir, bu birinci qrupun xəstələrində şişin tam reqressiyasına nail olmasının rastgəlmə tezliyinin və standart KŞT-nin (II qrup) müqayisəsində aydın görünür.

Uşaqlıq boynunun adenokarsinoması ilə cəmi 23 pasiyent müalicəyə məruz qalmışdır. 21 (91,3%) halda OE qeyd edilirdi. Onlardan: 18 (78,2%) xəstədə tam effekt, 3 (13%) isə - hissəvi effekt müşahidə edilirdi. Şişin bu növündə prosesin stabilləşməsi bir (4,4%) xəstədə qeyd edilirdi. 4 (4,4%) pasiyentdə xəstəliyin progressivləşməsi müşahidə edilirdi. Təqdim olunan rəqəmlərdən görünür ki, adenokarsinomalı xəstələrin müalicəsinin nəticələri daha pis idi, nəinki yastıhüceyrəli UBX olan xəstələrin ($p=0,041$). Belə ki, birinci qrupda uşaqlıq boynunun adenokarsinoması olan xəstələrin müalicəsinin nəticələri (dürüst olmayaraq, ehtimal var ki, xəstələrin az sayda olduğu ilə bağlı, $p=0,184$) yaxşı idi, nəinki standart KŞT alan qrupda: belə ki, obyektiv effekt birinci və ikinci qruplarda, müvafiq olaraq, 100% və 85,7% halda əldə edilmişdir.

Beləliklə, IIA-IVA mərhələli UBX ilə xəstələrin müayinə və nəzarət terapiyasının rejimlərinin effektivliyinin, şişin histoloji növündən asılı olaraq, təhlili konkurent polikimyoterapiya ilə birgə aparılan kombinə olunmuş DŞT-nin standart KŞT-dan üstünlüyünü aşkar etdi. Bu zaman, bu üstünlük xəstəliyin yastıhüceyrəli formasında statistik dürüst idi ($p<0,05$). Adenokarsinomada da poliradiosensibilizasiya OE-nin rastgəlmə tezliyinin yüksəlməsinə gətirirdi, lakin, fərq dürüst olmadı.

Tərəfimizdən eləcə də, şişin inkişaf formasından asılı olaraq, UBX-nin müalicəsinin bilavasitə nəticələrinin müqayisəli təhlili aparılmışdır. Beləliklə, ekzofit şişi olan 105 pasiyentdən 103-də (98%) şişin tam reqressiyası və 2-də (2%) – hissəvi reqressiyası müşahidə olunurdu. Xəstələrin həmin yarımqrupunda prosesin stabilləşməsi və progressivləşməsi qeyd edilmirdi.

Bilavasitə nəticələrin, şişin inkişafının formasından asılı olaraq, təhlili zamanı aşkar edildi ki, ekzofit UBX-də TR sayı əhəmiyyətli

çoxdur (98%), nəinki UBX-nin endofit və qarışıq formalı inkişafında (89,2%). Lakin, TR daha çox endofit və qarışıq formalı inkişaf edən şişi olan xəstələr arasında poliradiosenbilizasiya qrupunda (I qrup) qeyd edilirdi, nəinki standart KŞT aparılan qrupda (II qrup). Bundan əlavə, tərəfimizdən müalicənin nəticələrinin, şişin inkişaf formasından və kimya-şüa terapiya metodundan asılı olaraq, təhlili aparılmışdır. Belə ki, ekzofit şişlərdə qruplar arasında dürüst fərqlər təyin edilmirdi. Lakin, müalicənin bilavasitə nəticələri endofit və qarışıq inkişafı şiş ilə xəstələr arasında birinci qrupda (poliradiosenbilizasiya), ikinci standart kimya-şüa terapiyası aparılan qrupa nisbətən, əhəmiyyətli (dürüst) yaxşı idi ($p=0,013$).

Eləcə də tərəfimizdən müalicənin nəticələrinin, birincili şişin ölçülərindən asılı olaraq, müqayisəli təhlili aparılmışdır. Şişin əvvəlki ölçüləri <5 sm olan 205 xəstədən 199 (97,1%)-da şişin tam reqressiyası, 5 (2,4%) – hissəvi reqressiyası və yalnız bir halda – prosesin stabilləşməsi müşahidə edilirdi. Xəstələrin bu qrupunda prosesin progressivləşməsi qeyd edilmirdi. TR sayı birinci qrupda, standart KŞT aparılan qrupla müqayisədə, daha çoxdur, lakin fərq statistik dürüst deyil.

Şişin əvvəlki ölçüsü ≥ 5 sm olan 263 xəstədən 228 (86,6%) nəfərdə TR, 27 (10,3%) – HR, 6 (2,3%) – PS və yalnız birində - prosesin progressivləşməsi aşkar edildi.

Bundan əlavə, biz müalicənin nəticələrinin, şişin ölçüsündən və kimya-şüa terapiya metodundan asılı olaraq, təhlilini apardıq. Belə ki, şişin < 5 sm ölçüsündə qruplar arasında dürüst fərqlər qeyd edilmədi. Lakin, şişin ölçüsü ≥ 5 sm olduqda, müalicənin bilavasitə nəticələri birinci qrupda (poliradiosenbilizasiya), standart kimya-şüa terapiya aparılan qrupa nisbətən, əhəmiyyətli (dürüst) yaxşıdır ($p=0,013$).

Beləliklə, təqdim edilən məlumatdan görünür ki, poliradiosenbilizasiya ilə birgə aparılan kimya-şüa müalicə, standart kimya-şüa terapiyası ilə müqayisədə, UBX-nin yerli-yayılmış formaları olan xəstələrin müalicəsinin bilavasitə nəticələrini yüksəltməyə imkan verir ($p<0,05$), xüsusilə də adenokarsinoma, şişin endofit və qarışıq formalı inkişafı, birincili şişin ölçüləri ≥ 5 sm kimi qeyri-qənaətbəxş amillərdə görünür.

Molekulyar-genetik analizin nəticələrinə əsasən, tədqiqata daxil olan 468 xəstədən yalnız 205 (43,8%) nəfərdə PIK3CA-mutasiyalar

aşkar edilmişdir. Onlardan: birinci qrupda 109 (46,2%) xəstədə, ikinci qrupda – 96 (41,4%) xəstədə PIK3CA-mutasiyalar aşkar edildi.

Müalicənin bilavasitə nəticələri eləcə də, PIK3CA genin statusundan asılı olaraq, təhlil edilmişdir. Müqayisənin rahatlığı üçün bütün xəstələri iki qrupa böldük: PIK3CA-mutasiyaları aşkar edilən və PIK3CA-mutasiyaları aşkar olunmayanlar.

PIK3CA mutasiyaları aşkar olunan xəstələr qrupunda 174 (84,8%) halda şişin tam reqressiyası, 23 (11,2%) halda – hissəvi reqressiyası, 6 (2,9%) halda – prosesin stabilləşməsi və 2 (1,1%) halda – şişin proqressivləşməsi əldə edilmişdir. PIK3CA mutasiyaları təyin olunmayan xəstələr arasında 253 (96,2%) halda şişin tam reqressiyası, 9 (3,4%) halda – hissəvi reqressiyası, yalnız bir halda (0,4%) – prosesin stabilləşməsi əldə edilmişdir. Xəstələrin bu qrupunda şişin proqressivləşməsi qeyd edilmədi.

Əldə edilən məlumatın iki müstəqil seçimin qeyri-parametrik analizi metodu ilə statistik işlənməsi (Mann-Uitni və Vilkokson testləri) PIK3CA mutasiyaları olmayan xəstələr qrupunda müalicənin dürüst, əhəmiyyətə yaxşı bilavasitə nəticələrini aşkar etdi ($p=0,001$). Beləliklə, PIK3CA-mutasiyaları olan xəstələr arasında 174 (84,8%) halda şişin tam reqressiyasını əldə etməyə mümkün oldu, bu zaman PIK3CA-mutasiyaları olmayan xəstələr arasında şişin tam reqressiyası 253 (96,2%) halda əldə edildi, bu isə əhəmiyyətli çox idi. Beləliklə, bizim tədqiqatda, PIK3CA-mutasiyaların mövcudluğu qeyri-qənaətbəxş amil idi. Həmin amil yerli-yayılmış UBX olan xəstələrin kimya-şüa terapiyasının nəticələrini əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirir.

Eləcə də biz müalicənin nəticələrinin, UBX zamanı PIK3CA-mutasiyaların olmasından və kimya-şüa terapiya metodundan asılı olaraq, təhlilini apardıq. Beləliklə, PIK3CA-mutasiyalar müəyyən edilməyən xəstələrin qrupları arasında dürüst fərqlər təyin edilmədi. Şişin tam reqressiyası olan xəstələrin sayı birinci və ikinci qruplarda, müvafiq olaraq, 98,4% və 94,1% təşkil etdi.

Lakin, müalicənin nəticələrinin, kimya-şüa terapiya metodundan asılı olaraq, təhlili zamanı aşkar edildi ki, PIK3CA-mutasiyalarla xəstələr arasında birinci və ikinci qruplarda, müvafiq olaraq, 92,6% və 76% halda tam reqressiya əldə edildi. Birinci qrupda (poliradiosensibilizasiya) müalicənin bilavasitə nəticələri əhəmiyyətli (dürüst)

yaxşı idi, nəinki standart kimya-şüa terapiya aparılan qrupda ($p=0,011$). Beləliklə, bizim tədqiqatda, PIK3CA-mutasiyaların mövcudluğu yerli-yayılmış UBX-nin kimya-şüa terapiyasının nəticələrini əhəmiyyətli pisləşdirən, qeyri-qənaətbəxş amildir. Lakin, təqdim edilən məlumatdan görünür ki, poliradiosensibilizasiya ilə birgə aparılan kimya-şüa müalicəsi, standart kimya-şüa terapiyası ilə müqayisədə, PIK3CA genin mutasiyaları ilə, proqnostik qənaətbəxş olmayan yerli-yayılmış UBX olan xəstələr qrupunun müalicəsinin bilavasitə nəticələrini yüksəltməyə imkan verdi ($p<0,05$).

Yuxarıda göstərilən metodika üzrə aparılan biokimyəvi analizlərin nəticələrinə əsasən, tədqiqata daxil olan 468 nümunədən cəmi 294 (62,8%) halda İPV infeksiyası aşkar olundu. Onlardan: 237 (80,6%) halda İPV 16-cı tipi, 57 (19,4%) halda isə - İPV 18-ci tipi. Belə ki, 28 (9,5%) xəstədə eyni vaxtda virusun hər iki növü (16 və 18) qeyd edilirdi. Tərəfimizdən eləcə də müalicənin bilavasitə nəticələri, İPV infeksiyanın statusundan asılı olaraq, təhlil edildi. Biz rahat müqayisə aparmaq üçün bütün xəstələri iki qrupa böldük: müəyyən olunan İPV infeksiya ilə və müəyyən olunmayan İPV infeksiya ilə.

İPV infeksiyası aşkar olunan xəstələr qrupunda 272 (92,5%) halda şişin tam reqressiyasını, 18 (6,1%) halda – hissəvi reqressiyasını, 2 (2,9%) halda – prosesin stabilləşməsini, 2 (1,1%) halda – şişin proqressivləşməsini əldə etməyə mümkün olmuşdur, 2 (1,1%) halda isə şişin proqressivləşməsi inkişaf etmişdir. İPV infeksiyası təyin edilməyən xəstələr arasında 155 (89,5%) halda şişin tam reqressiyası, 14 (8,1%) halda – hissəvi reqressiyası, 5 (2,4%) halda – prosesin stabilləşməsi müşahidə olundu. Bu xəstələr qrupunda şişin proqressivləşməsi qeyd edilmədi.

Eləcə də tərəfimizdən müalicənin nəticələrinin, invaziv UBX-də və kimya-şüa terapiya metodunda İPV infeksiyanın olmasından asılı olaraq, təhlili aparılmışdır. İPV infeksiyası aşkar olunmayan birinci qrupun (poliradiosensibilizasiya) xəstələri arasında 86 (94,5%) halda şişin tam reqressiyası, 5 (5,5%) halda – hissəvi reqressiyası əldə edildi; bu qrupda prosesin stabilləşməsi və şişin proqressivləşməsi qeyd edilmədi. İPV infeksiyası aşkar edilməyən ikinci qrupun xəstələri arasında (standart kimyaşüa terapiyası aparılan) 69 (83,2%) halda şişin tam reqressiyası, 9 (10,7%) halda – hissəvi reqressiyası əldə

edildi, 5 (6,1%) halda isə - prosesin stabilləşməsi baş verdi. Xəstələrin həmin qrupunda şişin progressivləşməsi qeyd edilmirdi.

Birinci qrupda (poliradiosensibilizasiya) İPV infeksiyası aşkar olunan xəstələr arasında 140 (96,6%) halda şişin tam reqressiyası, 4 (2,8%) halda – hissəvi reqressiyası və yalnız bir halda (0,6%) şişin progressivləşməsi müşahidə edilirdi. Həmin xəstələr qrupunda prosesin stabilləşməsi qeyd edilmədi. İPV infeksiyası aşkar olunan ikinci qrupun (standart kimyaşüa terapiya) xəstələri arasında 132 (88,6%) halda şişin tam reqressiyası, 14 (9,4%) halda – hissəvi reqressiyası, 2 (1,3%) halda – prosesin stabilləşməsi və bir halda (0,7%) şişin progressivləşməsi müşahidə edildi.

Əldə edilən məlumatın iki müstəqil seçimin qeyri-parametrik analizi metodu ilə statistik işlənməsi (Mann-Uitni və Vilkokson testləri) İPV infeksiyanın mövcudluğundan asılı olaraq, xəstələr qruplarında bilavasitə göstəricilərə görə dürüst fərq aşkar etmədi ($p=0,357$). Beləliklə, bizim tədqiqatda İPV infeksiyanın olması yerli-yayılmış UBX ilə xəstələrin kimya-şüa terapiyasının nəticələrinə təsir göstərmirdi.

Kombinə olunmuş boşluq daxili/toxumadaxili (BT) müalicənin effektivliyinin qiymətləndirməsi məqsədilə boşluq daxili (BD) və toxumadaxili (TD) braxiterapiyanın köməyi ilə yerli-yayılmış UBX-nin terapiyasının nəticələri müqayisəli təhlil edilmişdir. Braxiterapiyada 24-kanallı, yüksək doza gücü olan ^{192}Ir şüalanma mənbəyi ilə afterloading system aparat istifadə olunmuşdur, BMD 7 Qr, həftədə 2 dəfə, cəmi 4 fraksiya CMD - 28 Qr-dək; doza HRCTV-nin həcminə təyin edilirdi, sonuncu applikatorla yerində MRT şəkillər seriyasında konturlanırdı. Həm şişin və uşaqlıq boynunun, həm də iynələrlə və iynələrsiz olan aplikatorların daha yaxşı vizualizasiyası məqsədilə MRT skanlama paratransverzal sahədə, kolpostata və uşaqlıq boynunun oxuna perpendikulyar T2 rejimində aparılırdı (applikatorun halqa hissəsinin sahəsinə paralel). DŞT və braxiterapiyanın cəmi dozalarının hesablanması xətti-kvadratik modelin köməyi ilə, şiş üçün və şüa terapiyasının erkən effektləri üçün α/β 10 Qr, və gec reaksiya verən toxumalar üçün - α/β 3 Qr nəzərə alınaraq, aparılırdı.

HRCTV-da orta doza boşluq daxili braxiterapiya qrupunda ($D_{90\text{HRCTV}}$ – yüksək risk həcmnin 90%-ni örtən orta doza) 79,2 Qr təşkil edirdi (standart kənara çıxma 12 Qr): klassik fraksiyalanmaya

hesablamaqla 2 Qr (EQD2). Toxumadaxili braxiterapiya aparılan qrupda HRCTV-da orta doza interstisial iynələrin istifadəsinə görə əhəmiyyətli yüksək idi və 8 Qr standart kənara çıxmada 88,7 Qr təşkil edirdi (EQD2; $p < 0.05$). Applikasiyanın icrası zamanı parametral toxumaya 2-dən 6-ı iynəyədək yeridilirdi, çox vaxt – 4 iynə.

UBX olan xəstələrin müalicədən sonra yaşam göstəriciləri. Müşahidə müddətinin medianası 29 ay (3-73 ay) təşkil etdi. Müşahidənin orta müddəti 31,6 ay təşkil etdi (standart kənara çıxma 17,2). Müalicənin nəticəsində cəmi 427 (91,2%) xəstədə xəstəliyin tam remissiyası əldə edildi. 89 (20,8 %) halda xəstəliyin residivi qeyd edildi. Onlardan: 34 (38,2%) halda loko-regional residiv (LRR), 55 (61,8%) halda – uzaq metastazlar (UM), 9 (10,1%) halda – müştərək residivlər (MR – eyni vaxtda loko-regional residiv və uzaq metastazlar) aşkar edildi; 46 (51,7%) halda yalnız uzaq metastazlar müşahidə edilirdi. Metastazlar daha çox paraaortal limfa düyünlərində (11 halda; 20%), sümüklərdə (16 halda, 29,1%), ağciyərlərdə (9 halda, 16,4%), mediastinal limfa düyünlərində (5 halda, 9,1%), körpücüküstü limfa düyünlərində (8 halda, 14,5%), çoxsaylı (6 halda, 10,9%) lokalizasiya olunurdu.

Birinci qrupun (poliradiosensibilizasiya və toxumadaxili HDRBt braxiterapiya ilə KŞT) xəstələri arasında tam reqressiya 226 (96%) halda müşahidə edildi. Bu pasiyentlərdən 37 (16,4%) halda xəstəliyin residivi təyin olundu. 12 (32,4%) nəfərdə kiçik çanaqda loko-regional residivlər, 25 (67,6%) nəfərdə – uzaq metastazlar və 3 (8,1%) nəfərdə - müştərək residivlər müşahidə olunurdu.

İkinci qrupda (klassik KŞT) 201 (86,6%) halda TR müşahidə edilirdi. Bu pasiyentlərdən 52 (25,9%) -də xəstəliyin residivi müəyyən edildi. 22 (42,3%) halda kiçik çanaqda loko-regional residivlər, 30 (57,7%) halda – uzaq metastazlar və 6 (11,5%) halda – müştərək residivlər aşkar edildi.

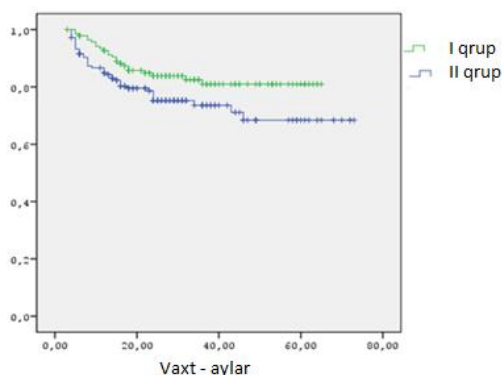
Təqdim olunan məlumatdan göründüyü kimi, residivvermənin rastgəlmə tezliyi ikinci qrupda (standart kimyaşüa terapiya), eksperimental qrupa nisbətən, əhəmiyyətli yüksək idi: müvafiq olaraq, 52 (25,9%) və 37 (16,4%) halda ($p \leq 0,005$).

Əldə edilən rəqəmlər birinci qrupda, ikinci qrup ilə müqayisədə, loko-regional residivlərin olması ehtimalını əhəmiyyətli azalmasını aşkar etdi: müvafiq olaraq, 32,4% (12 xəstə) və 42,3% (22 xəstə)

tə). Bu fakt yəgin ki, braxiterapiyanın toxumadaxili komponenti ilə şərtlənir, bu isə - ionlaşdırıcı şüalanma dozanı birincili şişin nahiyəsində əhəmiyyətli dərəcədə yüksəltməyə imkan verdi: eyni zamanda, distansion radioterapiyanın metastatik regional limfa düyünlərinə intrəqasiyalı bustunun köməyi ilə, və eləcə də şişin şüa terapiyasına qarşı həssaslığının poliradiosensibilizasiyanın köməyi ilə əlavə yüksəlməsinin istifadəsi.

TR ilə xəstələrin hamısı üçün illik residivsiz yaşam göstəricisi (LCDFS) bu cür təşkil edirdi: birinci ilin sonuna - 88%, 2-illik LCDFS - 82%, 3-illik DFS - 77%, 5-illik LCDFS - 74%. Müalicə metodundan asılı olaraq, loko-regional residivsiz yaşam göstəricisinin təhlilində aşağıdakılar aşkar edildi: 1-, 2-, 3- və 5-illik LCDFS yaşam göstəricisi, müvafiq olaraq, birinci qrupda – 95,2%, 87,4%, 83,2% və 80,7%, ikinci qrupda – müvafiq olaraq, 90,5%, 78,8%, 72,1% və 67,2% (Şəkil 1).

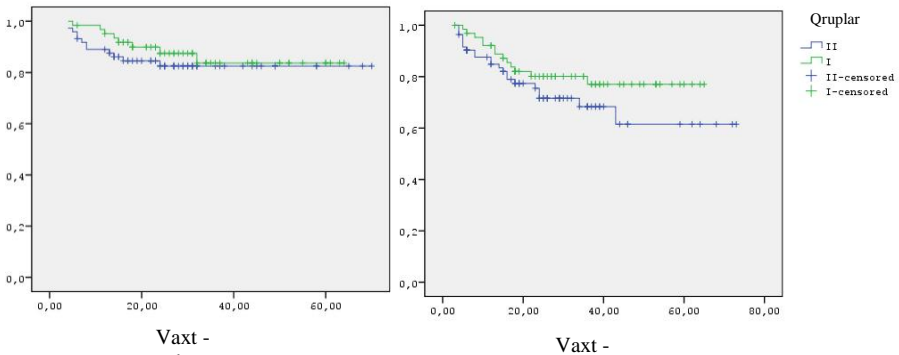
Beləliklə, loko-regional residivsiz yaşam göstəricilərin müqayisəli təhlili göstərir ki, IIA-IVA mərhələli yerli-yayılmış UBX olan xəstələrin müalicəsinin effektivliyi, standart kimya-şüa terapiyası ilə müqayisədə, eyni zamanda radiomodifikasiyaedici agent kimi sispilatini və hemsitabini və toxumadaxili braxiterapiyanı istifadə etdikdə yüksəlir ($p=0,029$). Bundan başqa, qeyd etmək lazımdır ki, uzaq metastazvermə və yerli residivlər daha çox standart kimyaşüa terapiyası qrupunda rast gəlinirdi, nəinki poliradiosensibilizasiya qrupunda.



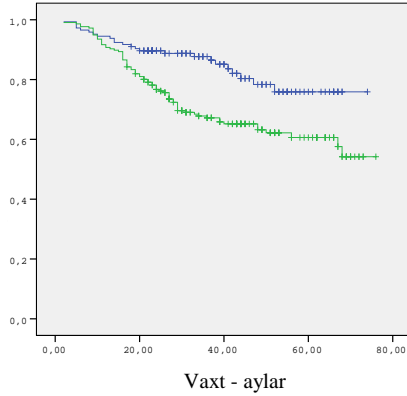
Şəkil 1. Yerli-yayılmış UBX olan xəstələrin, müalicə metodundan asılı olaraq, loko-regional residivsiz yaşam göstəriciləri

Regional limfa düyünlərində metastazların olmasından asılı olaraq, loko-regional residivsiz yaşam göstəricilərin təhlilində aşağıdakılar aşkar edildi: 1-, 2-, 3- və 5-illik LCDFS yaşam göstəriciləri regional limfa düyünlərində metastazların olmaması halında - 93,8%, 88,4%, 86,6% və 83,1%, və regional limfa düyünlərində metastazlar olduğu halda – 87,2%, 78,7%, 72,1% və 68,4% təşkil edirdi. Beləliklə, metastatik regional limfa düyünlərin mövcudluğu müalicənin nəticələrini əhəmiyyətli pisləşdirən qeyri-qənaətbəxş amildir. Lakin, regional limfa düyünlərində metastazlar olan pasiyentlər arasında residivsiz yaşam göstəricilərinin daha ətraflı öyrənilməsi zamanı aşkar edildi ki, müalicənin nəticələri poliradiosensibilizasiya qrupunda əhəmiyyətli yaxşı idi, nəinki standart kimyəsüa terapiya qrupunda (Şəkil 2).

Tədqiqata daxil olan 468 pasiyentin hamısı üçün ümumi yaşam göstərici birinci ilin sonuna 92%, 2-illik OS – 82%, 3-illik OS – 75%, 5-illik OS – 66% təşkil etdi. Ümumi yaşam göstəricilərinin, müalicə metodundan asılı olaraq, təhlili zamanı aşağıdakılar aşkar edildi: 1-, 2-, 3- və 5-illik yaşam göstəricisi OS, müvafiq olaraq, birinci qrupda – 96,7%, 89,4%, 87,2% və 76,1%, ikinci qrupda isə - müvafiq olaraq, 91,5%, 79,9%, 70,3% və 62,4% (Şəkil 3).



Şəkil 2. Yerli-yayılmış UBX olan xəstələrin regional limfa düyünlərində metastaz olmadan (A) və metastaz olduqda (B), müalicə metodundan asılı olaraq, loko-regional residivsiz yaşam göstəriciləri



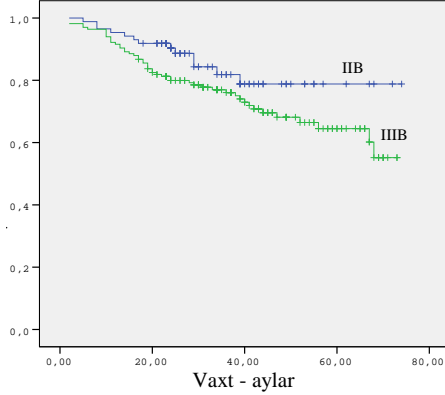
Şəkil 3. Müalicə metodundan asılı olaraq, xəstələrin ümumi yaşam göstəriciləri

Beləliklə, ümumi yaşam göstəricilərin müqayisəli təhlili göstərdi ki, yerli-yayılmış IIA-IVA mərhələli UBX olan xəstələrin müalicəsinin effektivliyi, standart kimya-şüa terapiya ilə müqayisədə, radiomodifikasiyalı agent kimi sisplatinin və hemsitabinin və toxumadaxili braxiterapiyanın eyni vaxtda istifadəsi zamanı yüksəlir ($p < 0,05$).

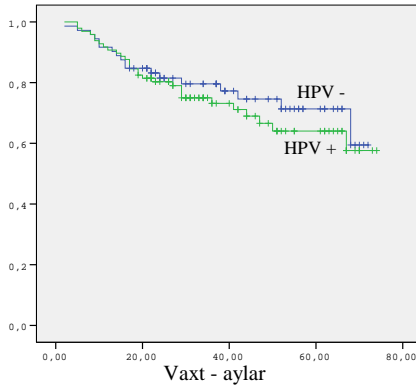
Biz IIB və IIIB mərhələli UBX ilə pasiyentlərin ümumi yaşam göstəricilərini, müalicə metodundan asılı olaraq, təhlil və müqayisə etdik. Bizim tədqiqatda xəstələrin əksəriyyətində (78%) UBX həmin bu mərhələlərdə müəyyən edildi. Ümumi yaşam göstəricilərin, xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq, təhlili aşağıdakıları aşkar etdi: 1-, 2-, 3- və 5-illik OS yaşam göstəriciləri, müvafiq olaraq, UBX-nin IIB mərhələsində 95,1%, 90,7%, 84,1% və 78,4%, və UBX-nin IIIB mərhələsində - 92,3%, 81,2%, 76,3% və 64,5% təşkil etdi. Əldə edilən nəticələrinə əsasən, OS yaşam göstəricisi UBX-nin IIB mərhələsində əhəmiyyətli yaxşı idi, nəinki IIIB mərhələsində ($p < 0,05$) (Şəkil 4).

Tərəfimizdən eləcə də ümumi yaşam göstəricilərinin, insan papillomavirusu ilə (İPV 16 və 18) yoluxma statusundan asılı olaraq, müqayisəli təhlili aparılmışdır. İPV16/18 infeksiyanın mövcudluğundan asılı olaraq, ümumi yaşam göstəricisinin təhlili zamanı aşağıdakılar aşkar edildi: 1-, 2-, 3- və 5-illik yaşam göstəricisi İPV16/18 olmadığı hallarda 91,7%, 81,9%, 79,6% və 71,4%; İPV16/18 infeksiya olduqda – 91,6%, 80,6%, 73,7% və 64,1% təşkil etdi. Təqdim olunan

məlumatdan görünür ki, əyriilər arasında statistik düriist fərq yox idi ($p=0,494$). Beləliklə, bizim nəticələr ümumi yaşam göstəricilərində, yerli-yayılmış UBX-da İPV16/18 infeksiyanın olduğundan asılı olaraq, düriist fərq aşkar etmədi (Şəkil 5).



Şəkil 4. Uşaqlıq boynu xərçənginin mərhələsindən asılı olaraq, xəstələrin ümumi yaşam göstəriciləri

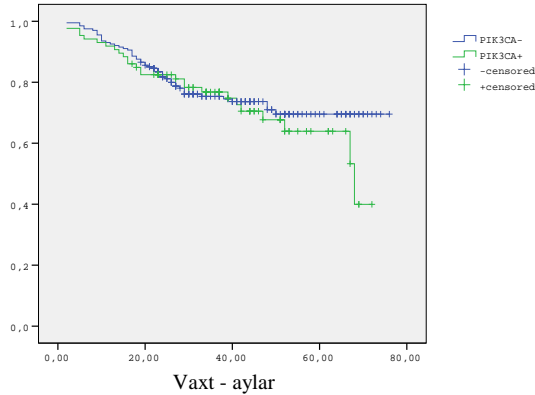


Şəkil 5. İnsan papillomavirusu ilə yoluxmadan (İPV16/18) asılı olaraq, yerli-yayılmış UBX ilə xəstələrin ümumi yaşam göstəricisi

PIK3CA gendə mutasiyaların mövcudluğundan asılı olaraq, ümumi yaşam göstəricisinin təhlili zamanı aşağıdakılar aşkar edilmişdir: 1-, 2-, 3- və 5-illik yaşam göstəricisi PIK3CA genində muta-

siyalar olmayan hallarda 92,5%, 81,2%, 75,2% və 70,1%; PIK3CA genində mutasiyalar olduğu hallarda isə - 91,3%, 82,4%, 76,5% və 63,7% təşkil etmişdir. PIK3CA genində mutasiyalar olan xəstələr arasında ümumi yaşam göstəricilərin aşağı olduğuna baxmayaraq, əyriyə arasında statistik düstür fərq müşahidə edilmirdi ($p>0,05$). Beləliklə, bizim nəticələr ümumi yaşam göstəricilərində, yerli-yayılmış UBX zamanı PIK3CA genində mutasiyaların olmasından asılı olaraq, düstür fərqini aşkar etmədi (Şəkil 6).

UBX olan xəstələrə aparılan şüa terapiyasının reaksiyaları və ağırlaşmaları. Hematoloji toksiklik - ən çox rast gəlinən erkən reaksiyalardan biridir. Konkurent kimyaterapiyanın hər iki xəstələr qrupunda aparılması onu şərtləndirirdi. Hematoloji toksikliyin qiymətləndirməsi məqsədilə biz periferik qanda müalicədən öncə, müalicə zamanı və eləcə də ondan bilavasitə sonra hemoqlobinin, leykositlərin, neytrofillərin və trombositlərin miqdarının müqayisəli təhlilini apardıq (maksimal aşağı göstəricilər qeyd olundu). Kəskin hematoloji toksiklik RTOG təsnifatının meyarlarına görə müəyyən edilirdi. Stasionara daxil olan zaman hemoqlobinin orta konsentrasiyası I qrupda 116,5 q/l (SD – 17,2), II qrupda - 121,8 q/l (SD - 19,3) təşkil etdi. Minimal göstəricilərin orta göstəriciləri belə idi: I qrupda 88,4 q/l (SD – 11,7), II qrupda – 94,3 q/l (SD – 13,1). 278 (59,4%) xəstədə bu və ya digər dərəcəli anemiya müşahidə olunurdu.



Şəkil 6. PIK3CA genində mutasiyaların mövcudluğundan asılı olaraq, yerli-yayılmış UBX ilə xəstələrin ümumi yaşam göstəriciləri

Belə ki, RTOG Acute Toxicity Criteria görə, 140 (29,9%) xəstədə I dərəcəli, 111 (23,7%) – II dərəcəli, 26 (5,6%) – III dərəcəli və yalnız bir halda (0,2%) – IV dərəcəli anemiya inkişaf edirdi. Anemiya nəinki kimyaterapiyaya görə, hətta cinsiyyət yollarından uzunmüddətli və/və ya güclü qanaxmaların nəticəsində inkişaf edirdi. III-IV dərəcəli anemiya bütün hallarda qanın köçürülməsi yolu ilə aradan qaldırılmışdır və müalicənin dayandırılmasına səbəb olmadı. I qrupda 155 (65,7%) xəstədə bu və ya digər dərəcədə biruzə verən anemiya müşahidə olunurdu. I, II, III və IV dərəcəli anemiya, müvafiq olaraq, 89 (37,7%), 49 (20,8%), 16 (6,8%) və 1 (0,4%) halda müşahidə olunurdu. II qrupun 123 (53%) xəstəsində bu və ya digər dərəcəli biruzə verən anemiya müşahidə edirdi. I, II və III dərəcəli anemiya, müvafiq olaraq, 51 (22%), 62 (26,7%) və 10 (4,3%) halda müşahidə edildi. Anemiyanın əmələ gəlməsinin rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin, müalicə metodundan asılı olaraq, müqayisəsi zamanı aşkar edildi ki, I dərəcəli anemiya I qrupda (poliradiosensibilizasiya) əhəmiyyətli (dürüst göstəricilərə yaxın göstəricilər, $p=0,0521$) çox rast gəlirdi, nəinki standart kimyaşüa terapiyası qrupunda I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 89 (37,7%) və 51 (22%) halda. Lakin, II və III dərəcəli anemiyanın inkişafının rastgəlmə tezliyinə görə qruplar arasında dürüst fərq müşahidə edilmirdi – I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 65 (27,6%) və 72 (31%) halda ($p=0,426$). Belə ki, II qrupda IV dərəcəli anemiya halları qeyd edilmədi. Beləliklə, qruplar arasında II-IV dərəcəli anemiyanın əmələ gəlməsi meyarına görə əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmədi.

Müalicədən öncə bütün xəstələrin periferik qanında neytrofillərin orta sayı $6,07 \cdot 10^9 / l$ (standart kənara çıxma - $2,73 \cdot 10^9 / l$) təşkil etdi. Bu zaman neytrofillərin miqdarı $1,89 \cdot 10^9 / l$ - $12,47 \cdot 10^9 / l$ tərəddüd edirdi (diapazon - $10,58 \cdot 10^9 / l$). Birinci qrupun pasiyentlərində müalicədən öncə neytrofillərin orta sayı $5,58 \cdot 10^9 / l$ (standart kənara çıxma - $2,11 \cdot 10^9 / l$) təşkil edirdi. Belə ki, neytrofillərin miqdarı $1,89 \cdot 10^9 / l$ - $12,47 \cdot 10^9 / l$ arasında tərəddüd edirdi (diapazon - $10,58 \cdot 10^9 / l$). İkinci qrupun pasiyentlərində müalicədən öncə neytrofillərin orta miqdarı $6,01 \cdot 10^9 / l$ təşkil edirdi (standart kənara çıxma - $2,85 \cdot 10^9 / l$). Belə ki, neytrofillərin miqdarı $3,74 \cdot 10^9 / l$ - $11,32 \cdot 10^9 / l$ arasında tərəddüd edirdi (diapazon - $7,58 \cdot 10^9 / l$). Qruplar arasında periferik qanda müalicədən

öncə neytrofillərin miqdarına görə dürüst fərq müşahidə edilmədi ($p=0,636$). Xəstələrin müalicəsindən öncə leykositoz fonunda neytrofillərin miqdarının nisbətən yüksək olmasını, uşaqlıq yolunda şişin çoxlu ifrazatların nəticəsində ikincili infeksiya prosesinin inkişafı ilə bağlı, iltihabi reaksiya ilə izah etmək olar.

Müalicənin nəticəsində bütün 468 xəstənin arasında 0 dərəcəli neytropeniya 272 (58,1%) xəstədə, I dərəcəli – 105 (22,4%) xəstədə, II dərəcəli – 57 (12,3%) xəstədə, III dərəcəli – 28 (5,9%) pasiyentdə və IV dərəcəli – 6 (1,3%) halda rast gəlinir. Müalicə zamanı bütün xəstələr arasında neytrofillərin minimal sayının orta göstəricisi $2,54 \cdot 10^9 / l$ (standart kənara çıxma - $1,71 \cdot 10^9 / l$) təşkil edirdi. Belə ki, neytrofillərin miqdarı $0,01 \cdot 10^9 / l$ - $5,67 \cdot 10^9 / l$ arasında tərəddüd edirdi (diapazon - $5,66 \cdot 10^9 / l$).

0, I, II, III və IV dərəcəli neytropeniya I qrupda, müvafiq olaraq, 125 (52,9%), 63 (26,8%), 27 (11,4%), 17 (7,2%) və 4 (1,7%) halda rast gəlirdi. Həmin qrupda 125 (52,9%) pasiyentdə neytrofillərin miqdarı normal göstəricilərdən aşağı düşmürdü. Müalicə zamanı birinci qrupun xəstələri arasında neytrofillərin minimal sayının orta göstəricisi $2,35 \cdot 10^9 / l$ (standart kənara çıxma - $2,13 \cdot 10^9 / l$) təşkil etmişdir. Bu zaman neytrofillərin miqdarı $0,01 \cdot 10^9 / l$ - $5,67 \cdot 10^9 / l$ arasında tərəddüd edirdi (diapazon - $5,66 \cdot 10^9 / l$).

II qrupda 0, I, II, III və IV dərəcəli neytropeniya, müvafiq olaraq, 147 (63,3%), 42 (18,2%), 30 (12,9%), 11 (4,7%) və 2 (0,9%) halda müşahidə olundu. Bu qrupda 147 (63,3%) pasiyentdə neytrofillərin miqdarı normal göstəricilərdən aşağı düşmürdü. İkinci qrupun xəstələrinin müalicəsi zamanı neytrofillərin minimal sayının orta göstəricisi $2,73 \cdot 10^9 / l$ (standart kənara çıxma - $1,88 \cdot 10^9 / l$) təşkil edirdi. Bu zaman neytrofillərin miqdarı $0,01 \cdot 10^9 / l$ - $5,69 \cdot 10^9 / l$ arasında tərəddüd edirdi (diapazon - $5,68 \cdot 10^9 / l$). Müalicə metodundan asılı olaraq, neytropeniyanın əmələ gəlməsinin rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin müqayisəsində aşkar edildi ki, I dərəcəli neytropeniya daha çox I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya) rast gəlinirdi, nəinki standart kimyaşüa terapiyası qrupunda – I və II qrupda, müvafiq olaraq, 63 (26,8%) və 42 (18,2%) halda (fərq dürüstdür, $p=0,0433$) (Cədvəl 4). Lakin, II-IV dərəcəli neytropeniyanın inkişafının rastgəlmə tezliyinə görə, qruplar arasında dürüst fərq müşahidə edilmədi –

I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 48 (20,3%) və 43 (18,5%) hal ($p=0,437$). Beləliklə, II-IV dərəcəli neytropeniyanın əmələ gəlmə meyarına görə qruplar arasında əhəmiyyətli (dürüst) fərqlər aşkar edilmədi.

0, I, II, III və IV dərəcəli trombositopeniya I qrupda, müvafiq olaraq, 125 (52,9%), 63 (26,8%), 27 (11,4%), 17 (7,2%) və 4 (1,7%) halda rast gəlirdi. Bu qrupda 125 (52,9%) pasiyentdə trombositlərin miqdarı normal göstəricilərindən aşağı düşmürdü. Birinci qrupda xəstələrin müalicəsi zamanı trombositlərin minimal sayının orta göstəricisi $116,4 \cdot 10^9/l$ (standart kənara çıxma - $29,7 \cdot 10^9/l$) təşkil edirdi. Belə ki, trombositlərin miqdarı $12 \cdot 10^9/l$ - $183 \cdot 10^9/l$ arasında təəddüd edirdi (diapazon - $171 \cdot 10^9/l$). II qrupda 0, I və II dərəcəli trombositopeniya, müvafiq olaraq, 185 (79,7%), 37 (15,9%), 10 (4,4%) hallarda müşahidə olunurdu. Trombositlərin III və IV dərəcəli azalması müşahidə olunmadı. Həmin qrupda 185 (79,7%) pasiyentdə trombositlərin miqdarı norma göstəricilərindən aşağı düşmürdü. İkinci qrupun xəstələri arasında trombositlərin minimal sayının orta göstəricisi $131,6 \cdot 10^9/l$ (standart kənara çıxma - $41,2 \cdot 10^9/l$) təşkil edirdi. Belə ki, trombositlərin miqdarı $61 \cdot 10^9/l$ - $210 \cdot 10^9/l$ arasında təəddüd edirdi (diapazon - $149 \cdot 10^9/l$).

Beləliklə, əldə edilən nəticələrə əsasən, neytropeniya və trombositopeniya kimi hematoloji toksiklik birinci qrupun xəstələrində (sisplatin və hemsitabin infuziyaları aparılan) daha çox biruzə verirdi. Belə ki, birinci qrupda yalnız kəskin neytropeniya və birinci dərəcəli trombositopeniya dürüst çox rast gəlirdi ($p<0,05$). Lakin, iki qrup arasında II-IV dərəcəli hematoloji toksikliyə görə əhəmiyyətli fərq yox idi.

Birinci qrupda bu və ya digər dərəcəli qusma kimi, kəskin qastrointestinal toksiklik 201 (85,2%) halda müşahidə edirdi. Belə ki, I, II, III və IV dərəcəli qusma, müvafiq olaraq, 112 (47,6%), 75 (31,8%), 11 (4,6%) və 3 (1,2%) halda müşahidə edirdi (Cədvəl 4.7). 35 (14,8%) xəstədə qusma halları qeyd edilmədi. Bu və ya digər dərəcəli qusma kimi, kəskin qastrointestinal toksiklik xəstələrin ikinci qrupunda 99 (42,7%) halda qeyd edildi. Belə ki, I, II və III dərəcəli qusma, müvafiq olaraq, 59 (25,4%), 38 (16,4%) və 2 (0,9%) halda müşahidə edirdi. 133 (57,3%) xəstədə qusma halları qeyd edilmirdi. Müalicə metodundan asılı olaraq, qusma hallarının əmələ gəlməsinin rastgəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsi müqayisə olundu. Aşkar edildi

ki, 0-I dərəcəli qusma daha çox II qrupda (standart kimya-şüa terapiya), nəinki I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya) rast gəlirdi – I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 147 (52,4%) və 192 (82,7%) halda (fərq dürüstdür, $p=0,016$). Lakin, II-III dərəcəli qusmanın inkişafının halları daha çox I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya), nəinki II qrupda (standart kimya-şüa terapiya) – I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 86 (35,4%) və 40 (17,3%) (fərq dürüstdür, $p=0,008$) müşahidə olundu. Beləliklə, II-III dərəcəli qusma I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya), II qrupa nisbətən (standart kimyaşüa terapiya) əhəmiyyətli çox rast gəlirdi. Belə ki, birinci qrupun xəstələri arasında cəmi 3 halda IV dərəcəli qusma inkişaf etmişdir: o, yalnız bir halda müalicədə məcburi 3 günlük fasilə etməyə səbəb olmuşdur.

Bu və ya digər dərəcəli diareya kimi kəskin qastrointestinal toksiklik birinci qrupun xəstələrində 131 (55,5%) halda müşahidə olunurdu. Belə ki, I, II, III və IV dərəcəli diareya, müvafiq olaraq, 81 (34,3%), 38 (16,1%), 9 (3,8%) və 3 (1,3%) halda müşahidə edilirdi (Cədvəl 4.9). 105 (44,5%) xəstədə diareya qeyd edilmirdi.

İkinci qrupda bu və ya digər dərəcəli diareya kimi, kəskin qastrointestinal toksiklik 119 (51,3%) halda müəyyən edilirdi. Bu zaman, I, II, III və IV dərəcəli diareya, müvafiq olaraq, 91 (39,2%), 21 (9,1%), 5 (2,2%) və 2 (0,9%) halda müşahidə olunurdu (Cədvəl 4.9). 113 (48,7%) xəstədə diareya qeyd edilmirdi.

Diareyanın, müalicə metodundan asılı olaraq, əmələ gəlməsinin rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin müqayisəsində aşkar olundu ki, 0-I dərəcəli diareya daha çox II qrupda (standart kimya-şüa terapiya), nəinki I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya) – I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 186 (78,8%) və 204 (87,9%) halda (fərq dürüstdür, $p=0,035$) müşahidə edildi. Lakin, II-IV dərəcəli diareya daha çox I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya), nəinki II qrupda (standart kimyaşüa terapiya) – I və II qrupda, müvafiq olaraq, 50 (21,2%) və 28 (12,2%) halda (fərq dürüstdür, $p=0,016$) inkişaf edirdi. Beləliklə, II-IV dərəcəli diareya daha çox I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya), nəinki II qrupda (standart kimya-şüa terapiya) rast gəlirdi. Belə ki, birinci qrupun xəstələrində cəmi 3 halda IV dərəcəli diareya inkişaf etdi: 2 halda diareya müalicədə məcburi 2 və 5 günə fasilə etməyə səbəb oldu (Cədvəl 2).

**Müalicə metodundan asılı olaraq, diareyanın
rastgəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsi**

Grup	Kəskin toksiklik dərəcəsi					Cəmi
	0	I	II	III	IV	
I	105 (44,5%)	81 (34,3%)	38 (16,1%)	9 (3,8%)	3 (1,3%)	236 (100%)
II	113 (48,7%)	91 (39,2%)	21 (9,1%)	5 (2,2%)	2 (0,9%)	232 (100%)
Cəmi	218 (46,6%)	172 (36,8%)	59 (12,5%)	14 (3%)	5 (1,1%)	468 (100%)

Nəticədə, kəskin şüa reaksiyaların müqayisəli təhlili zamanı polikimyaradiosenbilizasiya qrupunda qanyaradıcı (neytropeniya və trombositopeniya kimi kəskin hematoloji toksiklik) və mədə-bağirsaq (ürəkbulanma/qusma və diareya) sistemləri tərəfindən daha biruzə verən toksikliyi dürüst aşkar edildi. Belə ki, yerli şüa reaksiyaları halları qruplar arasında, praktiki olaraq, fərqlənmirdi. Lakin, bu reaksiyalar əksər hallarda tez aradan qaldırılırdı, və yalnız nadir halda müalicədə fasiləyə gətirib çıxarırdılar.

Düz bağırsağın gecikmiş şüa ağırlaşmalarının əmələ gəlmə müddətləri hər iki qrupda az fərqlənirdi və bütün xəstələr üçün, orta hesabla (mediana), 13 ay təşkil etdi. Gecikmiş rektitlərin təhlili, şişin tam reqressiyasına çatan, cəmi 427 pasiyentdə aparıldı. Tərəfimizdən qanaxma, fistul, proktit və düz bağırsağın stenozu kimi sindromlar araşdırıldı. 108 (25,3%) xəstə düz bağırsağın tərəfindən gecikmiş ağırlaşmaların bu və ya digər hallarını qeyd edirdi. Yuxarıda sadalananlardan ən çox rast gələn ağırlaşmalara proktit və qanaxma aiddir.

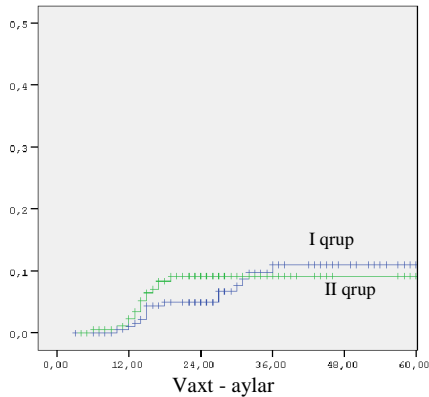
Cəmi 66 (15,5%) xəstədə bu və ya digər dərəcəli proktit qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli proktit, müvafiq olaraq, 53 (12,4%), 11 (2,6%) və 2 (0,5%) halda müəyyən olunurdu. 361 (84,5%) pasiyentdə gecikmiş proktit halları qeyd edilmədi. IV dərəcəli proktit müşahidə olunmadı. Birinci qrupun yalnız 31 (13,7%) xəstəsində bu və ya digər dərəcəli proktit qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli proktit, müvafiq olaraq, 25 (11,1%), 5 (2,2%) və 1 (0,4%) halda müşahidə edilirdi. 195 (86,3%) pasiyentdə gecikmiş proktit halları qeyd

edilmədi. İkinci qrupun cəmi 35 (17,4%) xəstəsində bu və ya digər dərəcəli proktit qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli proktit, müvafiq olaraq, 28 (13,9%), 6 (2,9%) və 1 (0,6%) halda müşahidə edilirdi. 166 (82,6%) pasiyentdə gecikmiş proktit halları qeyd edilmirdi. Proktitin əmələ gəlməsinin rastgəlmə tezliyini və ağırlıq dərəcəsini, müalicə metodundan asılı olaraq, müqayisə edərək, görünür ki, I-III dərəcəli proktit çox vaxt II qrupda (standart kimya-şüa terapiya) rast gəlirdi, nəinki I qrupda (polikimyaradiosenbilizasiya) – 31 (13,7%) halda və 35 (17,4%) halda, müvafiq olaraq, I və II qruplarda (fərq dürüst deyil, $p=0,358$). Beləliklə, qruplar arasında gecikmiş proktitin əmələ gəlməsinin meyarı üzrə əhəmiyyətli (dürüst) fərq yox idi.

Birinci qrupun cəmi 24 (10,6%) xəstəsində bu və ya digər dərəcəli düz bağırsağ qanaxması qeyd edildi. Belə ki, I, II və III dərəcəli qanaxma, müvafiq olaraq, 14 (6,2%), 9 (4%) və 1 (0,4%) halda müşahidə olundu. 202 (86,3%) pasiyentdə gecikmiş qanaxma halları qeyd edilmədi. IV dərəcəli qanaxma heç müşahidə olunmurdu. Bu qrupda 18 (8%) xəstədə eyni zamanda həm proktit, həm də düz bağırsağ qanaxması halları müşahidə edilirdi. İkinci qrupda cəmi 28 (13,8%) xəstədə bu və ya digər dərəcəli qanaxma qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli qanaxma, müvafiq olaraq, 19 (9,6%), 7 (3,6%) və 2 (0,6%) halda müşahidə olundu. Gecikmiş qanaxma halları 173 (86,2%) pasiyentdə qeyd edilmədi. IV dərəcəli qanaxma müşahidə olmadı. Həmin qrupda 14 (7%) xəstədə eyni zamanda həm proktit, həm də düz bağırsağ qanaxması halları müşahidə olundu. Düz bağırsağ qanaxmasının əmələ gəlməsinin rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin, müalicə metodundan asılı olaraq, müqayisəli təhlili aşkar etdi ki, I-III dərəcəli qanaxma daha çox II qrupun xəstələrində müşahidə olundu (standart kimya-şüa terapiya), nəinki I qrupun xəstələrində (polikimyaradiosenbilizasiya) – müvafiq olaraq, I və II qrupda, 24 (10,6%) və 35 (17,4%) halda (fərq dürüst fərqi yaxın idi, $p=0,076$). Hər iki qrupda IV dərəcəli qanaxmanın heç bir halı müşahidə olunmadı. Beləliklə, qruplar arasında düz bağırsağın şüadan sonrakı gecikmiş qanaxmasının əmələ gəlməsi meyarı üzrə əhəmiyyətli (dürüst) fərq aşkar edilmədi.

Biz eləcə də düz bağırsağın gecikmiş şüa ağırlaşmalarının rastgəlmə tezliyini və ağırlıq dərəcəsini, müalicədən sonra keçən vaxtdan asılı olaraq, təhlil etdik. Şüa reaksiyaları başlayırdı qeyd olunmağa

12-ci aydan və 36-cı ayadək maksimuma çatırdı. Ən yüksək göstərici 12-ci aydan 26-cı ay dövründə müşahidə olunurdu (Şəkil 7). Düz bağırsağın daha çox biruzə verən (II-V dərəcələr) gecikmiş şüa ağırlaşmalarının rastgəlmə tezliyinin, ağırlıq dərəcəsinin və əmələ gəlmə müddətinin təhlili qruplar arasında, müalicə metodundan asılı olaraq, statistik dürüst fərq aşkar etmədi ($p>0,05$) (Şəkil 7).



Şəkil 7. Müalicə metodundan asılı olaraq, düz bağırsağın tərkibində II-V dərəcəli gecikmiş ağırlaşmaların əmələ gəlmə ehtimalı

Sidik kisəsinin gecikmiş şüa ağırlaşmalarının əmələ gəlməsinin müddətləri hər iki qrupda bir-birindən az fərqlənirdi və, orta hesabla (mediana), bütün xəstələr üçün 14 ay təşkil edirdi. Tərəfimizdən sistit, sidiyi saxlaya bilməmə və stenoz kimi sindromlar araşdırıldı. 101 (23,7%) xəstə sidik kisəsinin gecikmiş ağırlaşmalarının bu və ya digər hallarını qeyd edirdi. Yuxarıda sadalanan ağırlaşmalardan sistit və sidiyi saxlaya bilməmə ən çox rast gəlinirdi. Cəmi 69 (16,2%) xəstədə bu və ya digər dərəcəli sistit qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli sistit, müvafiq olaraq, 31 (7,3%), 35 (8,2%) və 3 (0,7%) halda müşahidə edilirdi. 358 (83,8%) pasiyentdə gecikmiş sistit əlamətləri qeyd edilmirdi. IV dərəcəli sistit müşahidə olunmadı (cədvəl 3). Birinci qrupun yalnız 34 (15%) xəstəsində bu və ya digər dərəcəli şüadan sonrakı sistiti qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli sistit, müvafiq olaraq, 14 (6,2%), 19 (8,4%) və 1 (0,4%) hallarda müşahidə edildi. 192 (85%) pasiyentdə gecikmiş sistit əlamətləri yox idi. İkinci qrupda cəmi 35 (17,8%) xəstədə

bu və ya digər dərəcəli şüadan sonrakı sistit qeyd edilirdi. Belə ki, I, II və III dərəcəli sistit, müvafiq olaraq, 17 (8,6%), 16 (7,9%) və 2 (1,1%) halda müşahidə edildi. 166 (82,4%) pasiyentdə gecikmiş sistit halları qeyd edilmədi. IV dərəcəli sistit müşahidə olunmadı (Cədvəl 3).

Cədvəl 3

Müalicə metodundan asılı olaraq gecikmiş şüa sistitin rastgəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsi

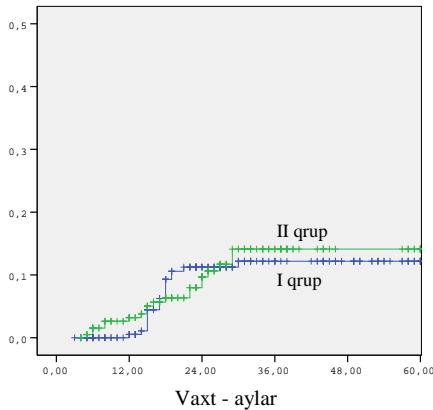
Qrup	Kəskin toksiklik dərəcəsi					Cəmi
	0	I	II	III	IV	
I	192 (85%)	14 (6,2%)	19 (8,4%)	1 (0,4%)	0	226 (100%)
II	166 (82,4%)	17 (8,6%)	16 (7,9%)	2 (1,1%)	0	201 (100%)
Cəmi	358 (83,8%)	31 (7,3 %)	35 (8,2 %)	3 (0,7 %)	0	427 (100%)

Gecikmiş şüa sistitin, müalicə metodundan asılı olaraq, rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin müqayisəsində aşkar edildi ki, I-III dərəcəli sistit həm I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya), həm də II qrupda (standart kimya-şüa terapiya) eyni tezliklə rast gəlirdi – müvafiq olaraq, 34 (15%) və 35 (17,8%) halda (fərq düüst deyil, $p=0,68$). Hər iki qrupda IV dərəcəli sistitin heç bir halı fiksasiya olunmadı. Beləliklə, qruplar arasında gecikmiş şüa sistitin əmələ gəlməsinin meyarları üzrə əhəmiyyətli (düüst) fərqlər aşkar edilmədi.

Cəmi 41 (9,6%) xəstədə sidiyin bu və ya digər dərəcəli saxlaya bilməməsi qeyd edilirdi. Belə ki, sidiyin I və II dərəcəli saxlaya bilməməsi, müvafiq olaraq, 26 (6,1%) və 15 (3,5%) xəstədə müşahidə olunurdu. 386 (90,4%) pasiyentdə şüadan sonrakı sidiyin saxlaya bilməməsi halları qeyd edilmirdi. Sidiyin III və IV dərəcəli saxlaya bilməməsi müşahidə olunmurdu. Birinci qrupun cəmi 22 (9,7%) xəstəsində şüadan sonrakı bu və ya digər dərəcəli sidiyin saxlaya bilməməsi qeyd edilirdi. Belə ki, müvafiq olaraq, 15 (6,6%) və 7 (3,1%) halda sidiyin I və II dərəcəli saxlaya bilməməsi müşahidə olundu. 204 (90,3%) pasiyentdə sidiyin saxlaya bilməməsi halları qeyd edilmirdi. Sidiyin III, IV dərəcəli saxlaya bilməməsi müşahidə olunmadı.

İkinci qrupun cəmi 19 (9,5%) xəstəsində sidiyin şüadan sonrakı bu və ya digər dərəcəli saxlaya bilməməsi qeyd edilirdi. Belə ki, sidiyin I və II dərəcəli saxlaya bilməməsi, müvafiq olaraq, 11 (5,5%) və 8 (3,1%) halda müşahidə edildi. 182 (90,5%) pasiyentdə sidiyin saxlaya bilməməsi halları tamamilə qeyd edilmədi. Sidiyin III və IV dərəcəli saxlaya bilməməsi müşahidə olunmadı. Şüadan sonrakı sidiyin saxlaya bilməməsinin inkişafının, müalicə metodundan asılı olaraq, rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin müqayisəsi aşkar etdi ki, sidiyin I-II dərəcəli saxlaya bilməməsi eyni tezliyi ilə həm I qrupda (polikimyaradiosensibilizasiya), həm də II qrupda (standart kimyaşüa terapiya) - müvafiq olaraq, 22 (9,7%) və 19 (9,5%) hallarda I və II qruplarda müşahidə olunur (fərq dürüst deyil, $p=0,38$). Beləliklə, qruplar arasında sidiyin şüadan sonrakı saxlaya bilməməsinin inkişafı meyarı üzrə əhəmiyyətli (dürüst) fərqlər aşkar edilmədi.

Eləcə də tərəfimizdən sidik kisəsinin, müalicə başa çatandan sonrakı müddətdən asılı olaraq, gecikmiş şüa ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyinin və ağırlıq dərəcəsinin təhlili aparıldı. Şüa reaksiyaları 12-ci aydan başlayaraq, qeyd olunurdu və 36-ci ayadək maksimuma çatırdılar. Ən yüksək göstərici 12-ci aydan 26-cı ayadək dövrdə müşahidə olunurdu (Şəkil 8).



Şəkil 8. Sidik kisəsi tərəfindən, müalicə metodundan asılı olaraq, II – V dərəcəli gecikmiş ağırlaşmaların əmələ gəlmə ehtimalı

Sidik kisəsi tərəfindən daha çox biruzə verən (II-V dərəcə) gecikmiş şüa ağırlaşmalarının rastgəlmə tezliyinin, ağırlıq dərəcəsinin və əmələ gəlmə vaxtının, müalicə metodundan asılı olaraq, təhlili göstərir ki, qruplar arasında statistik dürist fərq yoxdur ($p>0,05$) (Şəkil 8).

UBX olan xəstələrin həyat keyfiyyəti. Pasiyentlərin həyat keyfiyyətinin (HK) öyrənilməsi məqsədilə biz Xərçəngin öyrənilməsi və müalicəsi üzrə Avropa təşkilatı - EORTC QLQ-C30, (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) tərəfindən təsdiqlənmiş sorğu anketini istifadə etdik. Bütün xəstələr müalicədən öncə, müalicənin icrası zamanı (4-cü həftədə) həmin sorğu anketini doldururdu. Tam remissiya vəziyyətində olanlar və aparılan terapiyadan sonra müxtəlif müddətlərdə, xəstəliyin residivinin əmələ gəlməsindən öncə (nəzarət nöqtələri – 3 aydan, 6 aydan, 1, 2 və 3 ildən sonra). Onların ümumi vəziyyəti toplanan balların (0-dan 100-ə qədər) cəmi ilə qiymətləndirilirdi, balların fərqi ilə sonradan aparılan müalicənin həyat keyfiyyətinin səviyyəsinə təsiri müəyyən edilirdi.

Tərəfimizdən xəstələrin HK-ni öyrənmək məqsədilə müalicədən öncə, müalicə aparılan zaman və müalicədən sonra müxtəlif müddətlərdə fiziki (PF2), emosional (EF) və sosial (SF) funksiyalarının göstəriciləri müqayisə edildi. Qeyd etmək lazımdır ki, müqayisə aparılan qruplarda əvvəlki HK göstəriciləri prosesin yayılması, şişin inkişaf forması ilə təyin olunurdular; və bu zaman ümumi vəziyyətin statusuna, simptomatik və funksional şkalalara görə əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmirdi, bu isə, öz növbəsində, həmin qrupların müqayisəli olmasına əsasdır. Tərəfimizdən yuxarıda sadalanan göstəricilər hər bir nəzarət nöqtəsində, müalicə metodundan asılı olaraq, araşdırıldı. 2-ci nəzarət nöqtədən başlayaraq (müalicədən 3 ay sonra), biz şişin tam reqressiyası ilə yalnız 427 xəstəni müayinə etdik.

Xəstələrin hamısında fiziki funksiyasının ikinci nəzarət nöqtəsində, əvvəlki göstəricilərlə müqayisədə, pisləşməsi qeyd edilirdi. Bu zaman, hər iki qrupda PF2-nin, konkurent KŞT ilə bağlı, çox biruzə verən pisləşməsi müşahidə edilirdi ($p>0,05$). 3-cü nəzarət nöqtəsindən başlayaraq (müalicə başa çatandan 3 ay sonra) fiziki vəziyyətin normal göstəricilərə qədər tam bərpası fiksasiya olundu. Onlar əvvəlki rəqəmləri əhəmiyyətli üstünlüyə yiyə. Lakin, 5-ci və 6-cı nəzarət nöqtələrində (müalicədən sonra 1 və 2 il) yenə də PF2 göstəricilərin,

şüa terapiyanın gecikmiş ağırlaşmaları ilə bağlı azalması müşahidə olunurdu. Beləliklə, UBX olan xəstələrin fiziki vəziyyətinin, müalicə metodundan asılı olaraq, aparılan təhlili zamanı bu göstəricinin aparılan müalicəyə görə I qrupda, II qrupa nisbətən, daha çox biruzə verən pisləşməsi və olduqca asta bərpası aşkar edildi.

PF2 halda olduğu kimi, EF-nin müqayisəli təhlilində aparılan müalicə ilə bağlı əhəmiyyətli pisləşməsi müşahidə olunurdu (2-ci nəzarət nöqtəsi). Lakin, PF2-dən fərqli olaraq, depressiyanın biruzə verməsi hər iki qrupda, praktiki olaraq, eyni dərəcədə idi, emosional statusun, əvvəlki göstəricilərlə müqayisədə, ən yüksək göstəricilərə qədər bərpası üçün xəstələrə uzun müddət tələb olundu (2-3 il).

Onkoloji xəstələrin HK qiymətləndirməsi zamanı əsas göstəricilərdən biri eləcə də sosial funksiyadır. Hər iki qrupda öncə SF çox biruzə verən pisləşməsi müşahidə edirdi, bu vəziyyət kimyaşüa terapiyanın kəskin (erkən) toksikliyi ilə izah olunur. Lakin, kəskin şüa reaksiyaları aradan götürüləndən sonra SF göstəriciləri 3-cü və 4-cü nəzarət nöqtələrində eyni olur. 5-ci nöqtədə (müalicədən 2 il sonra) yenə də SF-nin cüzi pisləşməsi qeyd edilir. Həmin pisləşmə hər iki qrupda, praktiki olaraq, eynidir, biz bunu gecikmiş şüa ağırlaşmaların inkişafı ilə əlaqələndiririk.

Beləliklə, UBX olan xəstələrin HK-nin müxtəlif meyarlar üzrə müqayisəli təhlili göstərir ki, tam remissiyalı pasiyentlərdə HK göstəricilərin əhəmiyyətli yaxşılaşması müşahidə olunur. Lakin, müalicənin icrası zamanı HK-nin, kimyaşüa terapiyanın kəskin toksikliyi ilə (sonrakı əvvəlki göstəriciləri üstünləyən, olduqca sürətli bərpası ilə) bağlı əhəmiyyətli pisləşir.

Hazırkı tədqiqatın nəticəsində biz belə nəticəyə gəldik ki, əldə edilən məlumatlara görə (şişin cavabı, ümumi və residivsiz yaşam göstəricisi), poliradiosensibilizasiyanı və kombinəolunmuş boşluq daxili və toxumadaxili braxiterapiyanı istifadə etməklə, aparılan konkurent KŞT, standart KŞT ilə müqayisədə, yerli-yayılmış UBX ilə xəstələrin müalicəsinin daha yüksək effektivliyini təmin edir. Bu zaman, şüa reaksiyaların və ağırlaşmalarının öyrənilməsi aşkar etdi ki, poliradiosensibilizasiya ilə birgə aparılan KŞT daha çox biruzə verən erkən (hematoloji və gastrointestinal) toksikliyə malikdir, baxmayaraq ki, gecikmiş toksiklik hər iki qrupda, praktiki olaraq, eyni idi. Bütün

yuxarıda sadalananlar bir daha sübut edir ki, KŞT-nın poliradiosensibilizasiya və kombinə olunmuş boşluqdaxili və toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi ilə icrası həm pasiyentlərin sağlması, həm də xəstələrin həyat keyfiyyəti və sosial reabilitasiyası tərəfindən effektivdir. Beləliklə, poliradiosensibilizasiyanın və kombinə olunmuş boşluqdaxili və toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi ilə KŞT – yerli-yayılmış UBX-nin münasib toksikliyi olan, effektiv və olduqca təhlükəsiz müalicə metodudur və rutin kliniki təcrübədə aparıla bilər.

NƏTİCƏLƏR

1. Uşaqlıq boynunun IIA-IVA mərhələli yerli-yayılmış xərçənginin müştərək radikal şüa terapiyasının (volyumetrik ark-terapiya - VMAT) və yüksək dozalı gücü olan kombinə olunmuş boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyanın) və sisplatin və hemsitabinlə poliradiosensibilizasiyasının eyni zamanda aparılmasından ibarət, yeni multimodal müalicə metodu işlənib-hazırlanıb və kliniki aprobeasiya olunmuşdur [14, 19, 22].
2. Yerli-yayılmış UBX olan xəstələrdə, standart kimya-şüa terapiyası ilə müqayisədə, poliradiosensibilizasiyanın və kombinə olunmuş boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi ilə aparılan konkurent kimyaşüa terapiyası bilavasitə nəticələri (şişin tam reqressiyası I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 96% və 86,6% halda müşahidə olunur), xəstələrin residivsiz yaşam göstəricisini (beşillik residivsiz yaşam göstəricisi I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 80,7% və 67,2% təşkil edir), xəstələrin ümumi yaşam göstəricisini (beşillik ümumi yaşam göstəricisi I və II qruplarda, müvafiq olaraq, 76,1% və 62,4% təşkil edirdi) əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır [22, 48, 51].
3. Yerli-yayılmış UBX-nin kimya-şüa terapiyasında kombinə olunmuş boşluqdaxili və toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi, ətraf sağlam orqan və toxumalara eyni dozalar verilən zaman (I və II qrupda HRCTV-da orta doza, müvafiq olaraq, 88,7 Qr və 79,2 Qr təşkil edir), ionlaşdırıcı şüalanmanın dozasını hədəf həcmində (HRCTV) əhəmiyyətli yüksəltməyə imkan verir. Kombinə olunmuş boşluqdaxili/toxumadaxili braxiterapiya yerli-yayılmış UBX-nin olduqca təhlükəsiz və effektiv müalicə metodudur və rutin kliniki təcrübədə

aparıla bilər [21, 26, 35].

4. Kəskin şüa reaksiyaların müqayisəli təhlili zamanı qanyaradıcı sistemi (neytropeniya və trombositopeniya şəklində kəskin hematoloji toksiklik) və mədə-bağırsaq traktı (ürəkbulanma/qusma və diareya) tərəfindən daha çox biruzə verən toksiklik polikimyariosensibilizasiya qrupunda dürüst aşkar edildi. Lakin, əksər hallarda bu reaksiyalar sürətli şəkildə dayandırılırlar, və yalnız nadir hallarda müalicədə fasilələrə gətirib çıxarırdılar. Gecikmiş şüa ağırlaşmaların əmələ gəlməsi müddətləri hər iki qrupda bir-birindən az fərqlənirdi (12-ci aydan qeyd olunurdu və 36-cı ayadək maksimuma çatırdılar). Gecikmiş şüa zədələnmələrin təhlili standart kimyaşüa terapiyası aparılan və müştərək boşluq daxili/toxumadaxili braxiterapiyanın istifadəsi ilə həyata keçirilən poliradiosensibilizasiyalı qruplar arasında hər hansı bir əhəmiyyətli fərqləri aşkar etmədi [24, 36, 49, 52].
5. UBX olan xəstələrin həyat keyfiyyətinin (HK) müxtəlif meyarlar üzrə təhlili göstərir ki, tam remissiya əldə edilən pasiyentlərdə HK göstəricilərinin, əvvəlki göstəricilərə nisbətən, əhəmiyyətli yaxşılaşması müşahidə edilir. Lakin, müalicə zamanı HK-nin əhəmiyyətli pisləşməsi qeyd edilir. Bu hal kimyaşüa terapiyanın kəskin toksikliyi ilə bağlıdır, sonradan birinci göstəriciləri üstünləyən, yüksək göstəricilərə qədər olduqca sürətli bərpası [23, 27, 39, 52].
6. Molekulyar-genetik analizin nəticələrinə əsasən, UBX ilə 43,8% xəstədə PIK3CA-mutasiyaları aşkar edilmişdir. PIK3CA-mutasiyaların mövcudluğu - UBX-nin yerli-yayılmış formalarının kimyaşüa terapiyasının bilavasitə nəticələrini əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirən, qeyri-qənaətbəxş amildir (PIK3CA-mutasiyaları olan xəstələr arasında 84,8% halda tam rəqressiya əldə edildi, bu zaman PIK3CA-mutasiyaları olmayan xəstələr arasında isə yalnız 96,2% halda şişin tam rəqressiyasını əldə etməyə mümkün olmuşdur). Bizim tədqiqat yerli-yayılmış UBX olan xəstələrin yaşam göstəricilərində, PIK3CA genində mutasiyaların mövcudluğundan asılı olaraq, dürüst fərqi aşkar etmədi. Azərbaycanda UBX ilə xəstələrin böyük sayında müşahidə olunan PIK3CA-mutasiyaların mövcudluğu potensial olaraq, tarqet terapiyasında (və ya tarqet radiosensibilizasiyasında) PIK3CA-nı gələcəkdə hədəf kimi təsvir edir [21].
7. Azərbaycanda yerli-yayılmış UBX olan 62,8% xəstədə İPV infeksiyası aşkar edilmişdir.

siya aşkar edilmişdir. Onlardan: 80,6% halda İPV-nun 16-cı, 19,4% halda isə - İPV-nun 18-ci tipi aşkar edilirdi. Belə ki, 9,5% xəstədə eyni vaxtda virusun hər iki növü (16 və 18) müəyyən edilirdi. Bizim tədqiqat müalicənin bilavasitə nəticələrində və ya xəstələrin yaşam göstəricilərində, İPV infeksiyanın mövcudluğundan asılı olaraq, dürüst fərq aşkar etmədi. Beləliklə, bizim tədqiqatda İPV infeksiyanın olması UBX-nin yerli-yayılmış formalarının kimyasüa terapiyasının nəticələrinə təsir göstərmirdi [21, 22, 25].

8. Yerli-yayılmış uşaqlıq boynu xərçənginin müalicəsində icra olunan şüa terapiyası müştərək şüa terapiyasından (volyumetrik ark-terapiya (VMAT) və yüksək gücü olan dozalı kombinə olunmuş boşluq daxili/toxumadaxili braxiterapiya) və sisplatin və hemsitabinin istifadəsi ilə poliradiosensibilizasiyadan ibarətdir. Həmin terapiya qəbul edilə bilən toksikliyi olan, yerli-yayılmış UBX-nin effektiv və olduqca təhlükəsiz müalicə metodudur və rutin kliniki təcrübədə istifadə oluna bilər [13, 23, 24, 51, 52, 54].

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. IIA-IVA mərhələli UBX ilə xəstələrə birdəfəlik doza (BMD) 1,8-2,0 Qr-dən cəmi mənbə doza (CMD) 45-50 Qr-yə qədər olmaqla distansion şüa terapiyasından və BMD – 7,0 Qr və CMD – 28 Qr olan yüksək doza yükü ilə kombinə olunmuş boşluq daxili/toxumadaxili braxiterapiyadan ibarət müştərək radioterapiyanın icrası tövsiyə olunur.
2. Konkurent kimyaterapiyanın aşağıdakı protokolu ilə icrası tövsiyə olunur: v/d sisplatin 40 mq/m^2 dozada və v/d hemsitabin 75 mq/m^2 , şüa terapiyasının birinci günündən başlayaraq, distansion şüa terapiya zamanı həftədə bir dəfə.
3. Metastatik regional limfa düyünlərinə eyni zamanda inteqrasiyalı bust metodu ilə BMD 2,2-2,3 Qr DŞT təyin edilir.
4. Müalicənin birinci günlərindən yerli və ümumi reaksiyaların və ağırlaşmaların profilaktikasını aparmaq məsləhət görünür: hemotransfuziyalar, infuzion terapiya, uroseptiklər, reparasiyanın yerli stimulyatorları, diyetə.
5. Müalicə zamanı xəstələrin həyat keyfiyyətinin müvəqqəti pisləşməsi şüa terapiyasının dayandırılmasına əsas deyil.

Dissertasiyanın mövzusu üzrə dərc olunmuş əsərlərin siyahısı.

1. İsayev, İ.H., Quliyev, E.H., Əkbərov, K.S., Kazımov, K.İ. Yerli yayılmış uşaqlıq boynu xərçənginin konkurent kimyaradioterapiyası // Ümummilli lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları,- Bakı: -2012, - s.31-36
2. Исаев, И.Г., Кулиев, Э.Г., Акперов, К.С. Отдаленные результаты химио-лучевой терапии местно – распространенного рака шейки матки // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ,-Астана:- 5-7 сентября , -2012, - с.234
3. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boyun xərçənginin individual planlaşdırma ilə braxiterapiyası / İsayev, İ.H, Quliyev, E.H, Əkbərov, K.S. // Azərbaycan hematologiya və onkologiya jurnalı, – Bakı: - 2013. -№1, – s. 86-90
4. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərçənginin müasir distansion şüa terapiyası metodlarının və 3D braxiterapiyanın tətbiqi ilə müştərək şüa müalicəsinin nəticələri / İ.H.İsayev, E.H. Quliyev, K.S.Əkbərov və [b.] // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, - Bakı: - 2013. -N2,- s.62-68
5. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasından sonra baş verən residivlərin əmələ gəlməsinə təsir göstərən faktorlar / İ.H.İsayev, E.H.Quliyev, K.S.Əkbərov // Azərbaycan hematologiya və onkologiya jurnalı, – 2014, №1, – s. 108-111.
6. Алиев, Д.А. Локальная гипертермия в терапии злокачественных новообразований- современное состояние и перспективы (обзор литературы). / Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.С.Акперов, А.Т.Алиев // Azərbaycan hematologiya və onkologiya jurnalı, Bakı:- 2014.- №1, – s. 33-41
7. Akbarov, K.S., Isayev, İ.H. Quliyev, E.H., Huseynov, R.R., Muravyov, T.V. Treated volumes comparison for different fractionation regimens of cervical cancer HDR brachytherapy.// J. Radiotherapy and Oncology, - April, - 2014, -v.111(1), - p.742
8. Исаев, И.Г., Кулиев, Э.Г., Акперов, К.С. Лучевая терапия рака шейки матки при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. // Евразийский онкологический жур-

- нал, Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, - 16-18сентября, -2014, -№3, - с.552-553
9. Исаев, И.Г. Перспективы применения таргетных препаратов в лечении рака шейки матки / Исаев, И.Г., Акперов, К.С. // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -Bakı: – 2015.- №1, – s. 25-30.
 10. İsayev, İ.H. Uşaqılıq boynu xərçənginin müasir texnologiyaların tətbiqi ilə şüa müalicəsinin nəticələri / İ. İsayev, K. Əkbərov, E. Quliyev [və b.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -Bakı:– 2015. -№2, – s. 29-34.
 11. Akbarov, K.S., İsayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Integrated EBRT dose escalation for pelvic lymph nodes positive uterine cervical carcinoma.// J. Radiotherapy and oncology, - April, - 2015, -v.115(1), -p.683.
 12. Akbarov K.S. İsayev I.H. Guliyev E.H. Aliyeva N.S. Five-year survival of locally advanced uterine cervical cancer patients treated by different HDR brachytherapy regimens. Brachytherapy journal, - April, - 2015, -v.14 (1), - p.81
 13. İsayev, İ.H. Quliyev E.H. Əkbərov K.S.Əliyeva N.S.Uşaqılıq boynu xərçənginin şüa terapiyasında boşluq daxili və toxumadaxili braxiterapiya metodlarının tətbiqi ilə müştərək şüa müalicəsi / İ.H.İsayev, E.H.Quliyev, K.S.Əkbərov, N.S.Əliyeva //Azərbaycan onkologiya jurnalı, - Bakı:- 2016.- N2, -s.82-85
 14. Əliyev C.Ə. Uşaqılıq boynu və cismi xərçəngi / C.Ə. Əliyev, F.Ə. Mərdanlı, İ.H. İsayev, K.S. Əkbərov [və b.] / Dərs vəsaiti. Bakı: Təbib, – 2016, – 54 s.
 15. Akbarov, K.S., İsayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Hypofractionated MRI based cervical cancer brachytherapy // Brachytherapy journal,-April,- 2016, -v.15 (10), -p.134
 16. Akbarov, K.S., İsayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S Dose to organs at risk on CT versus MRI based brachytherapy for cervix cancer // J. Radiotherapy and Oncology, -April,- 2016, -v.119 (10), - p.189
 17. Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S. Uşaqılıq boynu xərçəngi zamanı MRT vizualisiya əsasında braxiterapiyanın tətbiqi // Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü il

- dönümünə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, –Bakı: – 2016, – s. 33.
18. İsayev, İ.H., Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S., Hüseynov, R.R. Uşaqlıq boynu xərçənginin müasir şüa terapiyası // Ümummillî lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, -Bakı: –2016, – s. 47.
 19. Əkbərov, K.S. Uşaqlıq boynu xərçənginin müalicəsində qövs şəkilli volumetric distansion şüa terapiyası metodunun tətbiqi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı: – 2017. -№1, – s. 23-27.
 20. Aliyev, J.A. High-dose-rate interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation – trial results of Azerbaijan National Center of Oncology. / Aliyev, J.A. Isayev I.H. Akbarov K.S. [et al] // Journal of Contemporary Brachytherapy, -2017. - N9(2), - p.106-111
 21. Алиев, Д.А. Результаты сочетанной конкурентной лучевой терапии больных раком шейки матки IIa-IIIb стадий с использованием внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии / Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.С.Акперов [и др.] // Вопросы онкологии, – 2017. -63 (4), – с. 622-627.
 22. Алиев, Д.А. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизациицисплатином и гемцитабином - непосредственные результаты исследования национального центра онкологии Азербайджана / Д.А.Алиев, И.Г. Исаев, К.С. Акперов [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2017. -98 (6), – с. 884-889.
 23. Исаев, И.Г. Качество жизни больных раком шейки матки в зависимости от режима проведенной лучевой терапии / И.Г.Исаев, К.С Акперов, Э.Г.Гулиев, Н.С.Алиева // World Science, - 2017. - N9(25), - p.24-30
 24. İsayev, İ.H. 3D adaptiv toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqilə yerli yayılmış uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının erkən nəticələri / İ.H.İsayev, K.S.Əkbərov, E.H.Quliyev [və b.] // Sağlamlıq jurnalı, – 2017.- №6, – s. 74-78.
 25. Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Human papilloma virus infection among women with invasive cervical cancer in

- Azerbaijan / 31st International Papillomavirus Conference. -Cape Town, South Africa: -May-9-11,- 2017, – p. 392.
26. Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Huseynov, R.R. Intracavitary versus Intracavitary/Interstitial HDR Brachytherapy for Cervical Cancer: DoseDifference to High Risk Clinical Target Volume // American Brachytherapy Society Annual Meeting, - Boston, Massachusetts, USA: -April 20-22, –2017, - p. 124.
 27. Akbarov, K.S., İsayev, İ.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Long-term complications and sexual dysfunction in locally advanced cervical cancer patients after definitive chemoradiation and brachytherapy // J. Supportive Care in Cancer, -2017, - N25(2), - p.218
 28. Akbarov, K.S., İsayev, İ.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Chemoradiotherapy of cervical cancer by use of lower amount of brachytherapy sessions // MD Anderson Cancer Center GAP 2017 conference, -2017, - p.81
 29. Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Huseynov, R.R., Dunyamaliyev, O.F. Use of volumetric arc therapy for nodal boosting in cervicalcancer radiotherapy // IAEA International Conference on Advances in Radiation Oncology, - Vienna, Austria: – 20-23 June,- 2017, – p. 70.
 30. İsayev, İ.H., Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Efficacy of MRI based cervical cancer brachytherapy planning// NCCN 22nd Annual Conference, - USA, Orlando, Florida: - March 23-25, -2017, – p. 48.
 31. İsayev, İ.H., Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S., Aslanova, G.S. Qazıyeva, R.R. Çanaq limfa düyünlərində metastazlarla müşahidə olunan uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının nəticələri // Ümummillı lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, -Bakı: - 2017, -s.98-100
 32. Исаев, И.Г., Акперов, К.С., Гулиев, Э.Г., Алиева, Н.С. Эффективность химиолучевой терапии рака шейки матки с применением различных режимов брахитерапии высокой мощностью дозы // Материалы IX Съезда онкологов России., - Уфа: - 14–16 июня, -2017, -с.79

33. Akbarov, K.S., Isayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Nadirova, T.A. Feasibility of two fractions intracavitary/interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer // International Journal of Gynecological Cancer, 20 th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, -Vienna, Austria: -November 4-7,- 2017, -v 27(4), - p.904
34. Akbarov K.S., Isayev I.H., Melikova L.A., Guliyev E.H., Aliyeva N.S. PIK3CA gene mutation frequency among cervical cancer patients in Azerbaijan // Annals of Oncology, 2017, N28(10), p.231
35. Исаев, И.Г., Акперов, К.С., Гулиев, Э.Г., Алиева, Н.С. Трех-летняя безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки IIА – IIIВ стадий, получивших конкурентную химиолучевую терапию с применением внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии // Сборник научных работ III Петербургского Международного Онкологического Форума «Белые Ночи 2017», -г. Санкт-Петербург: - 23-25 июня, -2017, -с.48.
36. Исаев, И.Г. Первый опыт применения двухфракционной адаптивной внутрисполостной/внутритканевой брахитерапии в лечении рака шейки матки /И.Г.Исаев, К.С.Акперов, Э.Г.Гулиев [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2018, -99 (2), – с. 336-341.
37. Rosenblatt, E. Quality of radiotherapy services in post-Soviet countries: An IAEA survey. / E.Rosenblatt, E.Fidarova, K.Akbarov [et al] // J. Radiotherapy and oncology, - April, - 2018, - v.127(2), -p.171-177
38. Исаев, И.Г., Акперов, К.С., Гулиев, Э.Г., Аскеров, Н.М. Алиева, Н.С. Двухфракционная адаптивная внутритканевая брахитерапия в лечении рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал, Материалы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ, - Сочи, Россия: -23-25 апреля, – 2018, – с.449.
39. Алиева, Н.Р., Мамедов, Р.И., Гаджиев, А.Р., Акперов, К.С. Оценка поздних лучевых повреждений прямой кишки

- Венской ректоскопической классификацией (VRS) и Клинической классификацией lent-soma // Евразийский онкологический журнал, Материалы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ, - Сочи, Россия: -23-25 апреля, – 2018, – с.468.
40. Алиева, Н.Р., Мамедов, Р.И., Гаджиев, А.Р., Акперов, К.С. Эффективность аргоноплазменной коагуляции в лечении хронического радиационного проктита, осложненного рецидивирующим кровотечением // Евразийский онкологический журнал, Материалы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ. - Сочи, Россия: -23-25 апреля – 2018, – с. 468.
41. Eriksen, J., Cacicedo, J., Navarro, A., Petit, C., Atencio Rosselot, M., Akbarov, K., Sinaika, V., Monestel, R., Fröbe, A. Long-term impact on contouring skills can be achieved by online learning. An ESTRO-FALCON-IAEA study // J. Radiotherapy and oncology, -Barcelona, Spain: - 20-24 April, - 2018, -v.127(1), - p.471
42. Akbarov, K., Isayev, I., Melikova, L., Guliyev, E., Aliyeva, N. Tumor response rate depending on PIK3CA mutation status in Azerbaijanian cervical cancer patients // J. Radiotherapy and oncology, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. -Barcelona, Spain: - 20-24 April, – 2018, - v.127 (1), – p. 835.
43. Rosenblatt E., Fidarova E., Ghosh, S., Semikoz, N., Sinaika, V., Isayev, I., Akbarov, K., Kevlishvili, G., Monestel, R., Fröbe, A., Corovic, M. Quality of radiotherapy services in post-Soviet countries: An IAEA survey // J. Radiotherapy and oncology, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, - Barcelona, Spain: - 20-24 April, -2018, -v. 127(1), -p.901
44. Rivera, S., Petit, C., Navarro, A., Cacicedo, J., Leaman, O., Atencio Rosselot, M., Akbarov, K., Sinaika, V., Umana, R. Long term impact on contouring skills achieved by online learning // International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, American Society for Radiation Oncology, - November 1,- 2018, - v102(35), - p.397.
45. Акперов, К.С, Исаев, И.Г, Меликова, Л.А, Алиева, Н.Р. Непосредственные результаты конкурентной химиолучевой терапии больных раком шейки матки в Азербайджане в зависимости от мутации гена фосфатидилинозитол-3-киназы

- // Успехи молекулярной онкологии. Материалы IV Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, -Москва, Россия: -17-19 декабря, – 2018, – с.121.
46. İsayev, İ.H., Əkbərov, K.S., Məlikova, L.A., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.R., Aslanova, G.S., Əliyeva, N.S. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı şişin molekulyar-genetik xüsusiyyətlərindən asılı olaraq konkurent kimyoterapiyanın bilavasitə nəticələri // Milli dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezisləri, - Bakı: - 17 noyabr, 2018, s.9
 47. Aliyev, J.A. Tumor response to concurrent chemoradiotherapy depending on PIK3CA mutational status among Azerbaijanian cervical cancer patients / J.A. Aliyev, I.H. İsayev, K.S. Akbarov [et al.] // European Journal of Gynaecological Oncology, – 2019, 1(3), – p. 368-373.
 48. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasında boşluq-daxili və toxumadaxili braxiterapiya metodlarının tətbiqi ilə müş-tərək şüa müalicəsi və müqayisəli analizi / İ.H. İsayev, E.H. Quliyev, K.S. Əkbərov, N.S. Əliyeva // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, Bakı: -2019, - N1,- s.75-78.
 49. Акперов, К.С. Острая гематологическая токсичность сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином - результаты исследования Национального Центра Онкологии Азербайджана // Поволжский онкологический вестник, – 2019, -10 (2), – с. 61-67.
 50. Əkbərov, K.S. Yerli yayılmış uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı kombinə olunmuş boşluq-daxili və toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqi ilə aparılan şüa terapiyasının bilavasitə nəticələri // Ə.Əliyev adına Tibb və Elm Jurnalı, -Bakı: – 2019, №4, – s. 44-50.
 51. Əkbərov, K.S. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı poliradiosensibilizasiya və toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqilə aparılan şüa terapiyasının uzaq nəticələri // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, - Bakı: – 2019, №2, – s. 17-21.
 52. Əkbərov, K.S. Uşaqlıq boynu xərçənginin poliradiosensibilizasiya və toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqilə aparılan şüa terapi-

yasının gec ağırlaşmaları //Sağlamlıq jurnalı, -Bakı: – 2019, №6, – s. 38-45.

53. Əkbərov K.S., İsayev İ.H., Quliyev E.H. , Əliyeva N.S. Uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasında toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqi// Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi praktik konfransın materialları, -Bakı: -2019, -s.13-15.
54. İsayev, İ.H., Mərdanlı, F.Ə., Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S. Əsas proqnostik göstəriciləri (şişin molekulyar-genetik parametrləri, papillomavirus infeksiyası və s.) nəzərə almaqla və poliradiosensibilizasiyanın və interstisial adaptiv braxiterapiyanın tətbiqilə uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının effektivliyinin yüksəldilməsi. Metodik tövsiyələr,- Bakı: -2020, - 20s.

İxtisarlarm siyahısı:

- BED – bioloji effektiv doza
- BMD – birdəfəlik mənbə dozası
- CIN – servikal intraepitelial neoplaziya
- CMD – cəmi mənbə dozası
- CTV – şişin subklinik yayılma zonası
- DFS – residivsiz yaşama
- DŞT – distansion şüa terapiyası
- DVH – doza-həcm histoqramı
- EGF – epidermal inkişaf faktoru
- EQD2 – ekvivalent doza
- GTV – birincili şişin həcmi
- HDR – yüksək doza gücü
- HDRBt – yüksək doza gücü ilə braxiterapiya
- HK – həyat keyfiyyəti
- HPV – insan papillomavirusu
- HR – hissəvi rəqressiya
- HRCTV – yüksək risk kliniki həcm
- IGABT – görüntülü idarə olunan adaptiv braxiterapiya
- IMRT – intensivliyin modulyasiyası ilə şüa terapiyası
- KRT – kimyaradioterapiya
- KT – kompüter tomoqrafiyası
- LCDFS – loko-regional residivsiz yaşama
- LDR – aşağı doza gücü
- LDRBt – aşağı doza gücü ilə braxiterapiya
- LRR – lokoregional residiv
- MDR – orta aşağı doza gücü
- MR – müştərək residivlər
- MRT – maqnit rezonans tomoqrafiyası

OE – obyektiv effekt
OS – ümumi yaşama
PET – pozitron emission tomoqrafiya
PP – prosesin progressivləşməsi
PS – prosesin stabilizasiyası
PTV – planlaşdırılan hədəf həcmi
PZR – polimeraz zəncirvari reaksiya
SD – standart sapma
ŞT – şüa terapiyası
TR – tam reqressiya
UBX – uşaqlıq boynu xərçəngi
UM – uzaq metastazlar
VMAT – volyumetrik ark-terapiya
KT – kompüter tomoqrafiyası

Dissertasiyanın müdafiəsi ____ _____ 2021-ci il tarixində saat ____ Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən BED 1.02 Birdəfəlik 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 mümkündür.

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

Avtoreferat ____ _____ 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 24.09.2021

Kağızın formatı: 60x84^{1/6}

Həcm: 77681

Tiraj: 30 nüsxə