

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ**  
**MİLLİ ONKOLOGİYA MƏRKƏZİ**

*Əlyazması hüququnda*

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

İxtisas: 3224.01 - “onkologiya”

Elmi sahəsi: Tibb

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş

**DİSSERTASIYA**

İddiaçı: \_\_\_\_\_

**Asif Ehtiram oğlu Abasov**

Elmi rəhbər: \_\_\_\_\_

əməkdar elm xadimi, akademik  
**Cəmil Əziz oğlu Əliyev**

**Bakı – 2021**

## MÜNDƏRİCAT

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>GİRİŞ</b> .....                                                                                                   | 4  |
| <b>I FƏSİL. METASTATİK SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ VƏ ONUN MÜASİR MÜALİCƏ ÜSULLARI (ƏDƏBİYYAT İCMALI)</b> .....                | 12 |
| 1.1. Süd vəzi xərcənginin epidemiologiyası və risk amilləri .....                                                    | 14 |
| 1.2. Metastatik süd vəzi xərcənginin müalicəsində cərrahiyyə və radioterapiya .....                                  | 18 |
| 1.3. Metastatik süd vəzi xərcənginin müasir kimyaterapiya müalicə üsulları .....                                     | 19 |
| 1.4. Her 2 (+) süd vəzi xərcənginin müasir hədəf müalicə üsulları .....                                              | 23 |
| <b>II FƏSİL. KLİNİK MATERİALLARIN, XƏSTƏLƏRİN MÜAYİNƏ METODLARININ VƏ MÜALİCƏ ÜSULLARININ XARAKTERİSTİKASI</b> ..... | 37 |
| 2.1. Tədqiqata daxil olan xəstələrin klinik xarakteristikası .....                                                   | 37 |
| 2.2. Tədqiqata daxil olan xəstələrin müayinə və müalicə metodlarının ümumi xarakteristikası .....                    | 44 |
| 2.3. Dəstəkləyici terapiyada istifadə edilən preparatların qısa xarakteristikası .....                               | 46 |
| 2.4. Əldə edilən nəticələrin riyazi hesablanma qaydaları .....                                                       | 48 |
| <b>III FƏSİL. HER2 (+) METASTATİK SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRİN II XƏTT MÜALİCƏSİNİN NƏTİCƏLƏRİ</b> .....        | 49 |
| 3.1. Tədqiqatdakı hər üç protokol üzrə aparılmış müalicənin ümumi nəticələri və onların müqayisəsi.....              | 49 |
| 3.2. Müalicənin effektivliyinə təsir edə biləcək prediktiv və proqnostik faktorlara uyğun əldə edilən nəticələr..... | 56 |
| 3.2.1.Tədqiq olunan protokollarda xəstələrin yaşlarına uyğun effektivliyin öyrənilməsi .....                         | 56 |
| 3.2.2 Tədqiq olunan protokollarda Ki-67 proliferasiya indeksinə uyğun effektivliyin öyrənilməsi .....                | 61 |

|                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.2.3. Tədqiq olunan protokollarda G (grade) –bədlilik dərəcəsinə uyğun effektivliyin öyrənilməsi ..... | 65         |
| 3.2.4 Tədqiq olunan protokollarda metastazların lokalizasiyasına uyğun effektivliyin öyrənilməsi .....  | 69         |
| <b>IV FƏSİL. APARILAN MÜALİCƏ ZAMANI MEYDANA</b>                                                        |            |
| <b>ÇIXAN TOKSİKİ TƏZAHÜRLƏR .....</b>                                                                   | <b>75</b>  |
| 4.1. Müalicə zamanı baş verən toksiki ağırlaşmalar .....                                                | 76         |
| 4.2. Toksiki ağırlaşmaların korreksiya metodları .....                                                  | 90         |
| <b>V FƏSİL. APARILAN MÜALİCƏLƏRİN XƏSTƏLƏRİN</b>                                                        |            |
| <b>HƏYAT KEYFİYYƏTİNƏ TƏSİRİ.....</b>                                                                   | <b>97</b>  |
| <b>YEKUN.....</b>                                                                                       | <b>100</b> |
| <b>NƏTİCƏLƏR .....</b>                                                                                  | <b>111</b> |
| <b>PRAKTİK TÖVSIYYƏLƏR .....</b>                                                                        | <b>112</b> |
| <b>ƏDƏBİYYAT SİYAHISI .....</b>                                                                         | <b>113</b> |
| <b>İXTİSARLARIN SİYAHISI.....</b>                                                                       | <b>131</b> |

## GİRİŞ

**Mövzunun aktuallığı.** Hal-hazırda süd vəzi xərçəngi ( SVX ) demək olar ki, bütün dünyada - istər inkişaf etmiş, istərsə də inkişaf etməkdə olan ölkələrdə qadınlar arasında rast gəlinən bəd xassəli şişlər arasında birinci yeri tutur [7, s.1-7]. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının ( ÜST ) məlumatına görə SVX qadınlarda il ərzində ilkin bəd xassəli şiş diaqnozu qoyulanların 25,1% - ni təşkil edir. Belə ki, artıq hər il 2,089 milyona qədər qadına bu diaqnoz qoyulur. Eyni zamanda bu rəqəm hər il 0,5% artmaqda davam edir. Xəstələnmə tempi dünyanın iqtisadi cəhətcə inkişaf etmiş ölkələrində daha yüksəkdir. Məsələn, Şimali Amerika və Qərbi Avropa ölkələrində orta hesabla 8-10 qadınlardan biri öz həyatları boyu SVX ilə xəstələnirlər. Xəstələnmə göstəricisini hər 100000 qadına görə hesabladıqda Belçikada bu rəqəm 113, Fransada 99, ABŞ-da 84 nəfər qadın olur. Artıma əsas səbəb kimi dünya əhalisinin orta yaşama müddətinin uzanması sayılsa da, çox təəssüf ki, bu xəstəlik 40 yaşdan aşağı qadınlarda da sürətlə artmaqdadır. [71, s.359-386].

Azərbaycanda da bu tendensiya davam etməkdədir. Kansər reqistrin aparıldığı təkcə 2018-ci ildə 1994 nəfər birincili SVX olan xəstə qeydiyyatına alınmışdır. Bir ildə bu xəstəlikdən dünyasını dəyişənlərin sayı isə 904 nəfər olmuşdur.

Son illər çoxsaylı skrining proqramları, xərçəng hüceyrələrini daha erkən aşkar etmək üçün yeni-yeni müayinə metodları işlənib hazırlanmışdır. SVX-nin müalicəsində istifadə oluna biləcək hədəf (target) və immun preparatların kəşfi ilə əlaqədar müalicə taktikasında dəyişikliklər sayəsində yüksək xəstələnmə tempinə nisbətə ölüm halları azalmışdır. Bu indeks (xəstələnmə/ölüm) iqtisadi cəhətcə inkişaf etmiş ölkələrdə daha qabarıq sürətdə aşağı düşməkdədir. Məsələn, Qərbi Avropada bu rəqəm 92/15, Şimali Amerikada 84/13, nisbətində qədər enmişdir. Amma təəssüf ki, bu rəqəmlər Asiya ölkələrində orta hesabla 35/14 Afrika ölkələrində isə 40/16- dır. Məhz buna görə də bütün dünya üzrə bu xəstəlikdən ölüm sayı hələ də böyük rəqəmlərlə ifadə olunur. Bir ildə 627000 qadın bu xəstəlikdən dünyasını dəyişir. Beləliklə bu xəstəlik günümüzün ən aktual problemlərindən biri olaraq qalmaqdadır [30], [71, s.359-386].

Əksər hallarda ölümün əsas səbəbi gecikmiş müraciət sayılır .

Hətta ABŞ və Avropa birliyi dövlətlərində ilkin müraciət edən xəstələrin 15-20% - də şişin yerli-yayılmış formasına və ya uzaq metastazlarına rast gəlinir. Afrika və Asiya dövlətlərinin bir çoxunda bu rəqəmlər 30 - 40%-ə qədər yüksəlir [72, s.1374-1403].

SVX metastaz verməyə yüksək dərəcədə meyilli şişdir. Şiş böyüyərək yerli invaziya, intrakanalikulyar və perinevral yollarla vəzi parenximasında orqan- daxili yayılır və bu zaman şiş hüceyrələri dəriyə, giləyə və altda yerləşən strukturlara - səthi döş fassiyasına və böyük döş əzələsinə sirayət edə bilir. Limfatik yolla SVX regional limfa düyünlərinə (qoltuqaltı, körpücükaltı, körpücüküstü və parasternal) və kontrlateral qoltuqaltı limfa düyünlərinə hematogen yolla isə uzaq oranlara daha çox - sümüklərə, qaraciyərə, ağ ciyəyə, baş beyinə, yumurtalıqlara metastaz verir [5, s.708-718].

Bundan başqa metastatik SVX olan xəstələr qrupu daima əvvəllər xəstəliyin operabel forması olan, müalicə olunmuş xəstələr hesabına artır. Belə ki, bu tip xəstələrin təxminən 50% - ində sonradan uzaq metastazlar inkişaf edir [29, p.623-628].

Amma bununla yanaşı qeyd etmək lazımdır ki, şişin molekulyar - bioloji xüsusiyyətləri də bu xəstəliyin proqnozuna təsir göstərə biləcək mühüm faktorlardandır. Belə ki, SVX heterogen bir şişdir. Bioloji xüsusiyyətlərindən asılı olaraq xəstəliyin gedişi və müalicəyə cavab reaksiyası fərqlənir [3, s.20-24].

Çox saylı tədqiqatlar sayəsində məlum olmuşdur ki, SVX olan xəstələrin 20 - 25% - ində Her-2- nin (Human Epidermal Growth Factor Reseptoru) yüksək ekspressiyası mövcuddur. Eyni zamanda bu şişlər Her-2 (-) olanlara nisbətən daha aqressiv gedişə malikdir və proqnozları qeyri-qənaətbəxşdir. Her-2 (+) olan xəstələrin istər xəstəliksiz, istərsə də ümumi yaşama müddəti digərlərindən qısadır [17, s.41-44].

Karsinogenezdə Her-2- nin aktivləşdirdiyi yolların daha yaxşı araşdırılması bu reseptoru bir hədəfə çevirib. Məhz Her-2- yə qarşı yönəlmiş müalicə tədbirləri nəticəsində proqnostik cəhətcə daha yaxşı nəticələr əldə edilmişdir [13, s.60-66].

Her-2 hədəfinə yönəlmiş pereparatlar iki əsas qrupa bölünür: Bunlar Her-2-yə qarşı yönəlmiş monoklonal anticisimlər və tirozinkinaza ingibitorlarıdır [15, s.84-88].

Trastuzumab (Herceptin) Her-2- yə qarşı ilk bioloji preparat olub, reseptorun ekstrasellular hissəsinə təsir edən monoklonal anticisimdir. O Her-2-nin ekstrasellular hissəsinə bağlanaraq dimerizasiyanı və siqnal göndərilməsinə bloklayır, məhz reseptorun həmin hissəsinin proteolitik ayrılmasını, eləcə də angiogenezi ingibə edir, DNT-nin yanlış təmirinin qarşısını alaraq şiş əleyhinə təsir göstərir [16, s.9-14].

Metastatik şişlərdə yalnız kimyəvi dərmanlar qəbul edən xəstələrlə müqayisədə müalicəyə Trastuzumabın əlavə edilməsi effektivliyi 32%-dən 50%-ə yüksəlmiş, xəstəliksiz yaşama 4,6 aydan 7,4 aya, ümumi yaşama müddəti isə 20 aydan 25 aya qədər uzanmışdır [36, s.311-317], [105, s.352]

Amma bütün bunlarla yanaşı metastatik SVX olan xəstələrin əksəriyyətində başlanğıcda çox gözəl effekt alınsa da, bir çox xəstələrdə müalicənin ilk birinci ilində proqress müşahidə edilir. Sonradan yaranmış bu rezistentlik əsasən Trastuzumabın Her-2-yə bağlanması pozulması, Her-2 mitogen siqnal yollarındaki aktivliyin artması, alternativ siqnal yollarının meydana çıxması ilə əlaqələndirilir [41, s.2014-2020].

Trastuzumaba rezistentliyin molekulyar səviyyədə daha aydın araşdırılmasına baxmayaraq, klinisistlər tərəfindən birmənalı qəbul edilmir. Kimyəvi terapiyaların əksəriyyətinin yanaşması Trastuzumab da daxil olan protokollarda müalicə əsnasında proqress baş verərsə, Trastuzumabı protokolda saxlayaraq kombinə olunan kimyəvi preparatın dəyişdirilməsidir [50, s.405-414]. Burada xəstənin elə ilk proqresdə Trastuzumab rezistent kimi qəbul edilməsi, əgər proqresə baxmayaraq hələ də Trastuzumab qəbulu davam edəcəksə neçə kursdan və ya vaxtdan sonra artıq rezistent kimi qəbul ediləcəyi müzakirə mövzusu olaraq qalmaqdadır [152, s.1675-1679].

Tədqiqatlar göstərir ki, Trastuzumaba rezistentlik hallarında yeni hədəf preparatı Lapatinibin qəbulu ilə bu tip xəstələrdə daha effektiv nəticələr əldə edilir. Lapatinib-EGFR (Her-1) və Her-2-nin intrasellular hissəsinə bağlanaraq reseptorun

fosforilizasiyasını və aktivləşməsinə blokada edən oral tirozinkinaza inhibitorudur. Her-2-yə qarşı işlədilən monoklonal anticisimlərdən fərqli olaraq ikili ingibə edir və eyni zamanda p95 Her-2 kimi adlandırılan ekstrasellular hissəsinə itirmiş reseptorun da aktivləşməsinə qarşısını almış olur [46, s.1124-1130].

Her-2 (+) metastatik süd vəzi xərçəngli xəstələrdə Lapatinibin Kapesitabinlə kombinasiyasını monoterapiya Kapesitabinlə müqayisə edən araşdırmada həm proqresə qədər olan müddət, həm də ümumi yaşama kombinasiya qrupunda daha uzunmüddətli olmuşdur [138, s.995-1002].

Trastuzumab daha böyük molekulyar quruluşa malik olduğuna görə hematoensefali bəyri keçə bilmir və beyin metastazlarına təsiri məhduddur. Lapatinib isə əksinə, molekulyar quruluş baxımından daha kiçik olduğundan hematoensefali bəyri keçə bilir [29, p.623-628]. Beyin metastazı olan, əvvəlcə Trastuzumab müalicəsi almış xəstələrdə monoterapiya Lapatinibin təsirini araşdıran tədqiqatda Lapatinibin təyininə sonra metastazların həcmə kiçildiyi göstərilmişdir. Müalicəyə Kapesitabinin əlavə olunması nəticələri daha 20% yaxşılaşdırmışdır [20, s.18-25].

Amma belə bir fikir də mövcuddur ki, proqress aşkar olunduqdan sonra da SVX hüceyrələrin bəzilərində Trastuzumaba qarşı həssaslıq saxlanılır [42, s.148-162].

Beləliklə, ədəbiyyatlarda çoxsaylı təcrübələrin nəticələri Lapatinibin qəbulu ilə Her-2 (+) SVX olan xəstələrin müalicəsində müsbət nəticələr əldə olunduğunu göstərsə də bəzi hallarda onun təyinin nə qədər effektiv olacağı hələ tam aydınlaşmamış və öz həllini gözləməkdədir. Məsələn, proqnozu hormonal statusu müsbət olan xəstələrinə daha pis olduğu hesab edilən Her-2 (+) ER (-) PR (-) metastatik SVX olan xəstələrdə müalicənin II xəttində Trastuzumab + Taksan, Trastuzumab + Antrasiklin tərkibli rejimlər (FEC), yoxsa Lapatinib + Kapesitabin kombinasiyasının daha effektiv ola biləcəyi kifayət qədər araşdırılmayıb.

Məhz bu sadalananlar qoyulmuş məqsədin aktuallığını təsdiq edir və həmçinin bu tədqiqatın aparılması üçün bizə bir əsas verir.

### **Tədqiqatın məqsədi:**

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

### **Tədqiqatın vəzifələri:**

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

2. I xətdə Kimyaterapiya + Trastuzumab qəbul etmiş metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrin proqressdən sonra FEC + Trastuzumabla müalicəsinin effektivliyinin öyrənilməsi

3. I xətdə Kimyaterapiya + Trastuzumab müalicəsi qəbul etmiş metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrin proqressdən sonra Kapesitabin + Lapatinib kombinasiyası ilə müalicəsinin effektivliyinin öyrənilməsi

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

5. Tədqiqatdakı hər üç qrup xəstələrin müalicə nəticələrinin müqayisəsi

### **Tədqiqat metodları:**

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



Xəstələr eyni zamanda müalicə nəticələrinə təsir edəcək prediktiv faktorlara (yaşa, proliferasiya indeksinə, bədləşmə dərəcəsinə, metastazların lokalizasiyasına) görə də mümkün qədər hər qrupa bərabər sayda bölünmüşdü.

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

### **Müdafiəyə təqdim olunan əsas müddəalar.**

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

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

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

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

### **Tədqiqatın elmi yeniliyi.**

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

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

II xətt terapiya zamanı Lapatinib+Kapesitoben protokolunun müalicə nəticələri (istər obyektiv effekt, istərsə də residivsiz müddət baxımından) Trastuzumab+kimyaterapiya kombinasiyasından üstün olduğu göstərilmişdir.

### **Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti.**

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

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

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

### **Dissertasiya işinin aprobasiyası**

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

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

### **Tədqiqatın tətbiqi**

Hazırkı işin nəticələri Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin praktiki işində, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun onkologiya kafedrasının tədris prosesində və müəhazirələrində tətbiq olunur.

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

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

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

**I FƏSİL**

**METASTATİK SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ VƏ ONUN**

**MÜASİR MÜALİCƏ ÜSULLARI**

**(ƏDƏBİYYAT İCMALI)**

Süd vəzi xərçəngi (SVX) bütün dünyada qadınlar arasında ən çox rast gəlinən xərçəng növüdür. GLOBACAN 2018 məlumatlarına görə artıq hər il 20000000-dan çox qadına bu xəstəliklə əlaqəli diaqnoz qoyulur. Eyni zamanda yarım milyondan çox qadın hər il bu xəstəlikdən dünyasını dəyişir. İnkişaf etmiş ölkələrdə bu xərçəng növü ilə xəstələnmə daha yüksək rəqəmlərlə ifadə olunur. Belə ki, bütün SVX ilə xəstələnmə hallarının yarısı, eləcə də ölüm hallarının 38 % -i inkişaf etmiş ölkələrin payına düşür. Araşdırmalar belə ölkələrdə qadın əhalinin gec yaşlarda ana olmalarını, uşaqlara daha az müddət ana südü verdiklərini, piylənməyə meyilli olduqlarını göstərir ki, bu sadalananlar da SVX üçün risk faktorları sayılır. Azərbaycanda da bu tendensiya davam etməkdədir. Təkcə 2018-ci ildə 1994 nəfər birincili SVX olan xəstə qeydiyyatda alınmışdır. Bir ildə bu xəstəlikdən dünyasını dəyişənlərin sayı isə 904 nəfər olmuşdur [73, s.365-387].

SVX-nin erkən mərhələlərində istər adyuvant, istərsə də neoadyuvant müalicə protokolları artıq bir standartla çevrilərək mütəxəssislər tərəfindən birmənalı qəbul olunmaqdadır. Amma metastatik SVX-nin I xətt müalicəsi əksəriyyət tərəfindən birmənalı qəbul edilsə də, sonrakı xətt müalicə ardıcılığı həmişə müzakirə predmeti olaraq qalmaqdadır. Burada seçim zamanı xəstənin ECOG statusuna, öncə aldıqları müalicələrə, bu müalicələrdən sonrakı remissiya müddətinə diqqət yetirilsə də, ən mühüm faktor kimi şişin bioloji xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqdadır [19, s.49-82].

İlk dəfə 2000-ci ildə Perou və d. 42 xəstədə 8102 insan genini araşdırdıqdan sonra SVX-ni gen ekspressiya profillərinə və normal süd vəzi hüceyrələrinə oxşamaqlarına görə 4 sinifə bölmüşlər. Bu siniflənməyə görə SVX-nin aşağıdakı növləri ayırd edilir [21, s.46-48].

Lüminal A- Bu tip şişlərdə ekspressiya edən genlər esterogen və progesteron resptorları ilə zəngindir. Orta və ya zəif digrensasiya dərəcəsinə malikdirlər. Ki-67 ilə zəif boyanır, profilerasiya indeksləri aşağı olur. Human epidermal growth factor receptor (Her- 2) neqativdir. CK 8/18 ilə qüvvətli boyanırlar. Hətta uzun müddət sonra sümük metastazları verməklərinə baxmayaraq hormonal müalicəyə həssas olub, yaxşı proqnoza malikdirlər. SVX-in təxminən 55%- i bu qrupa aiddir [20, s.18-25].

Lüminal B- Bu tip şişlərdə də ER (+) - dir, amma bu tip genlərin ekspressiyası daha azdır. Həm də Lüminal A qrupunda p53 geninin mutasiyasına yalnız 13% rast gəlinirsə, bu tipdə həmin rəqəm 67%-ə yaxındır. Her-2 pozitiv, Ki-67 isə daha yüksək olur. Belə şişlər hormon eləcə də kimyaterapi- yaya həssas olsalar da bütövlükdə proqnozları o qədər də qənaətbəxş deyil. Təxminən bütün SVX-in 15%- ni təşkil edir [100, s.52-62].

Üçlü (triple) neqativ- bu tip şişlər də özlüyündə aşağıdakı qruplara bölünür [ 117, s.68]:

- Bazala bənzər- bazal və myoepitelial sitokeratinlərlə (CK5/6, 14, 17) zəngin şişlərdir. EGFR-in ekspressiyası yüksəkdir. Anlayışları tam üst-üstə düşməsə də, bəzən məhz bu şişləri üçlü ( triple ) neqativ də adlandırırlar. Belə adlandırmaya səbəb ER (-), PR (-) və Her-2 (-) olmasıdır. Bu tip şişlərdə p53-ün mutasiyasına 75 – 80 % rast gəlinir, BRCA1- də də təmirçi genlərin defekti müəyyən edilir. Yüksək profilerasiyaya və çox pis proqnoza sahibdirlər. Aşağı differensasiyalı invaziv duktal karsinomalar, metaplastik karsinomalar, medulyar karsinomalar əksər hallarda bazala bənzər tipdə olurlar [118, s.26-35].

- Normal süd vəziyyə bənzər – bu tip şişlər də üçlü neqativin bir növü sayılsa da bazala bənzərlərdən fərqli olaraq bunlarda bazal keratinlər – sitokeratin 5/6, sitokeratin 14-də neqativ olur. Daha xoş proqnoza sahibdirlər.

- Claudin- low- bu şişlərdə xərçəng hüceyrəsi süd vəzin kök hüceyrəsinin xüsusiyyətlərini özündə daşıyır. Morfologiyası metaplastik şişin xüsusiyyətlərinə bənzəyir, əksər hallarda G-3, zəif digrensasiya dərəcəli olurlar [108, s.1595-608].

HER-2 pozitiv - bütün SVX-nin 15-20%-ni təşkil edir. Hormon reseptorları neqativ, Her-2 pozitivliyi isə Lüminal B qrupundan daha qüvvətlidir. GRB7, TOPO2A və GATA4 genləri ilə əlaqədirlər. Yüksək profilerasiya indeksinə sahib, nisbətən az differensasiya etmiş şişlər olurlar. Aqressiv gedişə və daha pis proqnoza malikdirlər [118, s.26-35].

Həm Lüminal B həm də Her-2 pozitiv tipli şişlərinin aqressivliyinin əsas səbəbi onlarda Her-2 reseptorunun yüksək ekspressiyasıdır. Hormonal müalicəyə həssaslıq göstərən Lüminal A qrup xəstələrdən fərqli olaraq, həm üçlü neqativ, həm də Her-2 (+) metastatik SVX olan xəstələrin müalicəsində kimyaterapiya üsulları mühüm yer tutur [87, s.59-69].

### **1.1. Süd vəzi xərçənginin epidemiologiyası və risk amilləri**

Artıq inkişaf dərəcəsindən asılı olmayaraq bütün dünya ölkələrində SVX qadınlar arasında rast gəlinən bəd xassəli şişlər arasında birinci yeri tutur [71, s.359-386]. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatına görə SVX qadınlarda il ərzində ilkin bəd xassəli şiş diaqnozu qoyulanların 25,1% - ni təşkil edir. Belə ki, artıq hər il 2,089 milyona qədər qadına bu diaqnoz qoyulur. Eyni zamanda bu rəqəm hər il 0,5% artmaqda davam edir. Xəstələnmə tempi dünyanın iqtisadi cəhətcə inkişaf etmiş ölkələrində daha yüksəkdir. Məsələn, xəstələnmə göstəricisini hər 100000 qadına görə hesabladıqda Şərqi və Orta Afrika ölkələrində bu rəqəm 27-ikən, Cənubi Afrikada 92-yə bərabərdir. Şimali Amerika və Qərbi Avropa ölkələrində də orta hesabla 8-10 qadınlardan biri öz həyatları boyu SVX ilə xəstələnirlər. Artıma əsas səbəb kimi dünya əhalisinin orta yaşama müddətinin uzanması sayılsa da, çox təəssüf ki, bu xəstəlik 40 yaşdan aşağı qadınlarda da sürətlə artmaqdadır. [66, s.374-381], [73, s.365-387].

Eyni zamanda bütün dünya üzrə bu xəstəlikdən ölüm sayı hələ də böyük rəqəmlərlə ifadə olunur. Bir ildə 627000 qadın bu xəstəlikdən dünyasını dəyişir. Beləliklə bu xəstəlik günümüzün ən aktual problemlərindən biri olaraq qalmaqdadır [72, s.1374-13403].

Əksər hallarda ölümün əsas səbəbi gecikmiş müraciət sayılır. Hətta ABŞ və Avropa birliyi dövlətlərində ilkin müraciət edən xəstələrin 15-20% - də şişin yerli yayılmış formasına və ya uzaq metastazlarına rast gəlinir. Afrika və Asiya dövlətlərinin bir çoxunda bu rəqəmlər 30 - 40%-ə qədər yüksəlir [72, s.1374-13403].

Amerika Birləşmiş Ştatlarında 2016 SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results) məlumatlarına görə; qadınlarda SVX ildə 246660 yeni xəstəlik qeydə alınmaqla yanaşı, 40450 xəstə ölümü ilə də qadınlar arasında ikinci yeri tutur. Eyni zamanda 2015- ci ildə 2300 kişi cinsindən olanlara da bu diaqnoz qoyulmuş və onlarda 440-ın bu xəstəlikdən dünyasını dəyişdiyi qeyd olunmuşdur. ABŞ statistikasına görə bu xəstəliyə rast gəlmə tezliyi 60 - 84 yaş arasındakı bəyaz irqə mənsub qadınlarda ən yüksəkdir. Əlavə olaraq o da bildirilir ki, qara irqə mənsub qadınlarda xəstələnmə halı aşağı olsa da ölüm riski daha yüksəkdir [7, s.1-7].

Xərçəng xəstəliyi ilə əlaqəli ölüm saylarına diqqət yetirdikdə isə inkişaf etməmiş ölkələrdə SVX ilk yeri tutursa, iqtisadiyyatı güclü dövlətlərdə hər iki cins arasında beşinci yeri tutur. İnkişaf etmiş ölkələrdə ölüm sayının azalmasına təsir edən əsas amil onların bu sahəyə daha çox maliyyə ayırması ilə əlaqədar xüsusi tədqiqat mərkəzlərində bu sahənin daha çox araşdırılması, yeni texnologiyaların inkişafı və dərman preparatlarının kəşfi ilə əlaqədardır [7, s.1-7].

Azərbaycanda qadınlar arasında bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda 1990-cu ildən indiyə qədər SVX üstünlük təşkil edir. Son 10 il ərzində xəstələnmə hallarının təhlili göstərir ki, Azərbaycan əhalisi arasında hər 10-cu qadın 40 yaşından sonra SVX ilə xəstələnmə, hər 3-cü qadın isə - şişönü hal olan fibroz-kistoz mastopatiyaya düçar olmaq təhlükəsi daşıyır. 2009-2014-ci illər ərzində Azərbaycanda SVX qadınlar arasında bədxassəli törəmələrinin xəstələnmə strukturunda birinci yerdə olub və onun ekstensiv göstəricisi 30,9-32,4% arasındakı təşkil edib [6, s.85], [12, s.76-79].

Ölüm göstəriciləri hələ ki yüksək inkişaf etmiş dövlətlərə nisbətən qənaətbəxş olmasa da, son illər müasir texnoloji avadanlıqların və dərman preparatlarının ölkəmizə gətirilməsi, eləcə də yüksək kadr potensialının inkişafı ilə əlaqədar bu sahədə böyük irəliləyişin olmasından xəbər verir .

SVX - nin risk amillərini bilməklə həmin qadınları daha erkən və tez-tez müayinələrə cəlb etmək və bununla da xəstəliyi erkən mərhələdə ikən aşkar etmək mümkündür. Məhz bu səbəbdən risk amilləri skrining proqramlarının əsasını təşkil edir. Bu xəstəliyin əsas risk amilləri aşağıda müvafiq ardıcılıqla verilmişdir: [26, p.2429-2436], [70, s.710-711.], [101, s.212]

1. Yaş və cinsiyyət. Artıq birmənalı olaraq qadınlarda yaşın artması ilə bərabər SVX riskinin də artdığı qəbul edilmişdir. 2011-2013 illər SEER- in araşdırmalarında bu xəstəliyə rast gəlmə tezliyi – 0 - 49 yaş arası 1/53, 50 - 69 yaşlar arası 1/44, 60 – 69 yaşlar arası 1/23, 70 yaşdan yuxarı qadınlarda isə 1/15 kimi göstərilmişdir. Eyni zamanda qadınlarda bu xəstəlik kişilərə nisbətən 100 dəfə daha artıq rast gəlinməkdədir [61, s.557-565], [89, s.1033-1044].

2. Piylənmə. Piylənmə (bədən kütlə indeksi > 30) ilə SVX ilə xəstələnmənin, eləcə də bu xəstəlikdən ölümün artması arasında düz mütənasiblik qeyd edilmişdir. Amma bu mütənasiblik qadınların menopauza dövrünə görə dəyişə bilər. Belə ki, perimenopauza və postmenopauza dövründə olan qadınlarda çəkinin artması ilə SVX riskinin artması göstərilir. Məhz bu dövrlərdə olan mindən çox tibb bacıları üzərində aparılan bir araşdırmada çəkili 10 kg-dan çox artarlarda, çəkili dərəcədən saxlayanlara nisbətən SVX riski 1,8 dəfə artmışdır. Bu əlaqə əsasən piy toxumalarında daha çox estrogen hormonun yaranması ilə izah oluna bilər. Əksinə, araşdırmalar göstərir ki, perimenopauza dövründə olan gənc qadınlarda bədən kütlə indeksinin artması heç bir xərçəng riskini artırmır [83, s.635-648], [91, s.1218-1226], [116, s.129-133].

3. Bəyaz irq. ABŞ - da SEER - in məlumatlarına əsasən SVX avropoid irqli qadınlarda neqroid tipli qadınlara nisbətən daha çox rast gəlinir. Belə ki, hər 100000 avropoid qadının 122- sində bu xəstəliyə rast gəlinibsə, neqroidlərdə bu rəqəm 107- dir. Bu əsasən hər bir irqdə özünəməxsus qidalanmanın, həyat tərzinin, səhiyyə sisteminin, eləcə də genetik amillərin olması ilə əlaqələndirilir [44, s.1671-1679].

4. Esterogen səviyyəsi. Yüksək endogen estoregenin səviyyəsi həm premenopauza, həm də postmenopauzada olan xəstələrdə SVX-nin, xüsusi ilə də hormon pozitiv növünün yaranma riskini artırdığı bir çox araşdırmalarda öz əksini



tapmışdır. Premenopauza dövründə olan xəstələrdə bu məlumatlar nisbətən azlıq təşkil etsə də postmenopauzada olan qadınlarda bu əlaqə tam və qəti surətdə sübut olunmuşdur. Eyni zamanda bu hormonu dərman preparatlarının tərkibində uzun müddət qəbul edilməsi də SVX riskini artırdığı da bir sıra ədəbiyyatlarda qeyd edilir [83, s.635-648 ], [91, s.1033-1044].

5. Reproduksiya ilə əlaqəli amillər. Daha erkən yaşlarda menustrasiyanın başlaması, həmçinin daha gec yaşlarda menopauzaya girmək də SVX riskini artırır. On üç yaşından tez menustrasiya qeyd olunan qadınlarla hormon pozitiv SVX riski on beş yaşdan sonra başlayanlara nisbətən qat - qat yüksəkdir. Eyni zamanda on beş yaşından sonra menustrasiya qeyd olunan qadınlarda SVX- nin meydana çıxma riski 16 % digərlərindən azdır. Həmçinin əlli beş yaşdan sonra menopauzaya girmək də hər gecikən il üçün SVX riskinin 1,03 dəfə artırdığı qeyd edilir [24, s.1-10], [61, s.557-565], [68, s.193-201], [92, s.302-308].

Sonsuz qadınlarda da bu risk digərlərinə nisbətən daha yüksəkdir. Bununla yanaşı ilk hamiləliyini 35 yaşdan sonra keçirənlərdə də SVX riski təxminən sonsuz qadınlarkına yaxındır. Uşağını ana südü ilə bəsləməyən qadınlarda da bu risk artmaqdadır [49, s.227-236], [78, s.1369-1374]

6. İrsi və genetik amillər. Anamnezində duktal karsinoma in situ və ya invaziv SVX qeyd edilən xəstələrin digər süd vəzilərində də xəstələnmə riski yüksək olur. SEER- in 2010-cu ildə apardığı araşdırmaya bu məqsədlə 34000 birincili xəstə qadın cəlb olunmuş və onlar 7,5 il müşahidə altında olmuşlar. Nəticələr açıqlananda anoloji xəstələrdə bu rəqəm 4% qeyd edilmişdir. Eyni zamanda bu risk diaqnozun ilk dəfə qoyulduğu vaxt xəstənin yaşına və xəstəliyin hormonal statusuna görə də fərqlilik göstərir. Məsələn, hormon pozitiv 30 yaşdan erkən SVX diaqnozu qoyulan xəstələrdə daha gec yaşlarda diaqnoz qoyulanlarla nisbətən bu risk daha yüksəkdir. Eyni zamanda xəstələrin ailə anamnezi də burada mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Əgər qadının birinci dərəcəli qohumlarının birində bu xəstəlik qeyd olunursa bu risk iki dəfə, ikisində qeyd olunursa risk üç dəfə yüksək olur. Qeyd olunan qohumlarda bu xəstəlik 30 yaşdan erkən qeyd edilibsə bu risk daha da yüksəlmiş olur [25, p.11-19], [59, s.12540-12541], [146, 321-345].

Bütün SVX olan xəstələrin 5- 6 %-ində, eləcə də ailəsində bu xəstəlik qeyd olunanların 15 %- ində genetik mutasiyalar qeyd edilir. Əsasən bu xəstəlikdə BRCA1 və BRCA2 genlərinin mutasiyaya uğradığı qeyd edilsə də, p53, ATM, PTEN kimi genlərin mutasiyası da bəzi hallarda bu xəstəliyə gətirib çıxarır [129, s.99], [145, s.344-350].

7. Zərərli vərdişlər və həyat tərz. Siqaret çəkmək və alkoqoldan istifadə digər xərçəng xəstəliklərinə nisbətən yüksək risk amili sayılmasa da onların da təsiri bu xəstəliyin yaranmasına təsiri istisna deyildir. Gecə növbəsində işləyən qadınlarda, həmçinin bu və ya digər səbəbdən döş qəfəsi şüalanmaya məruz qalanlarda bu xəstəliyin daha çox rast gəlməsi barəsində ədəbiyyatlarda kifayət qədər məlumatlar vardır [156, s.667-676].

## **1.2. Metastatik süd vəzi xərçənginin müalicəsində cərrahiyyə və radioterapiya**

Adyuvant terapiyadan fərqli olaraq metastatik SVX-nin müalicəsində cərrahiyyənin və şüa müalicəsinin imkanları çox aşağı hesab olunur.

Cərrahiyyə - Uzun illər metastatik SVX – in müalicəsində cərrahi əməliyyatlar yalnız palliativ məqsədlə aparılmışdır. Bu zaman əməliyyat yalnız gigiyenik məqsədlə və ya qanaxmanı dayandırılması üçün aparılırdı. Amma 2019 –cu ilin dekabrında yayımlanan 12 illik “Türk çalışması” bu sahəyə də bir yenilik gətirmiş oldu. Bu araşdırmanın nəticələrinə görə məlum oldu ki, sümük metastazı olan xəstələrdə aparılan mastektomiya əməliyyatının da müəyyən hallarda müsbət effekti var. Həmin tədqiqatda cərrahiyyə əməliyyatı aparılmış sümük metastazı olan xəstələrin ümumi yaşama müddəti (OS) izlənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, əməliyyat aparılan və aparılmayan xəstələrin ümumi yaşama müddətlərində heç bir fərq yoxdur. Amma üzərində cərrahiyyə əməliyyatı aparılan xəstələrdə yerli residivlərə digərlərindən üç dəfə az rast gəlinmişdir [5, s.708-720], [8, s.23-30]. Bu çalışmanın nəticələri çox güman ki, yaxın zamanlarda bu tip xəstələrin müalicəsi üçün hazırlanan beynəlxalq rəhbər vəsaitlərdə də öz əksini tapacaqdır.

Radioterapiya – Metastatik SVX-in müalicəsində şüa müalicəsi palliativ və simptomatik müalicə məqsədilə aparılır [4, s.520-574].

Palliativ şüa müalicəsi kursunu aparmaqda məqsəd şiş toxumasının ölçülərinin kiçildilməsi, inkişafının saxlanılması və ya zəiflədilməsi, nəticədə xəstələrin yaşama müddətinin uzadılmasıdır. Bu müalicə SVX – nin gecikmiş mərhələlərində, şişin ətraf toxuma və orqanlara sirayəti zamanı, ümumi vəziyyəti onkolji patologiya və ya yanaşı gedən xəstəliklər nəticəsində ağır olan xəstələrdə aparılır. Bu zaman CMD və şüalanan toxumaların ümumi həcmi, əsasən regional nəhiyyələr hesabına xeyli azaldılır. Bir çox hallarda palliativ kurs qurtardıqdan sonra müalicənin yaxşı terapeutik nəticələri qeyd olunursa, müalicə kursu radikal doza ilə də tamamlana bilər [111, s.555-558].

Simptomatik şüa müalicə kursunu aparmaqda məqsəd şiş prosesinə deyil, ancaq xəstələrə çox əziyyət verən müəyyən klinik əlamətlərin aradan götürülməsinə yönəlmişdir. Göstərilən müalicə kursunda şüalanma nəinki şiş toxumasına, eyni zamanda, kənar orqan və sistemlərə təyin edilir. Məsələn fəqərələrə metastazı olan SVX–in 1 seansda CMD 8Qr doza olmaqla fəqərə şüalandırılır. Eləcə də baş beyinin, limfa düyünlərində böyük şiş kütləsi olduqda ağrıların azalması üçün CMD 20 Qr 5 fraksiyada BMD 4 Qr 1 həftə müalicə aparılır [4, s.520-574].

Çox zəif xəstələrdə birincili şiş CMD 36 Qr 6 fraksiyada BMD 6 Qr həftədə 1 və ya 2 dəfə aparıla bilər.

### **1.3. Metastatik süd vəzi xərçənginin müasir kimyaterapiya müalicə üsulları**

Hormon neqativ metastatik SVX– nin əsas müalicəsi kimyəvi preparatlarladır. Bu zaman müalicə planı tərtib edərkən əsas məqsəd xəstələrin ümumi yaşama müddətini uzatmaq, simptomları azaltmaq və həyat keyfiyyətini artırmaqdan ibarətdir. Birbaşa kimyaterapiya tətbiq edilən xəstələrdən başqa, eləcə də öncə hormon həssas şiş kimi qəbul edilən, amma sonradan zaman keçdikcə progressivləşən xəstələrə də kimyaterapiya tətbiq etmək məqsədə uyğun sayılır [18, s.44-47]. Yeni

preparatların və müasir yanaşma metodların tətbiqi ilə əlaqədar bu tip xəstələrin yaşama müddətləri uzanmaqdadır. Bu səbəbdən metastatik SVX olan xəstələrin müalicəsini planlaşdırarkən mövcud preparatları, əlavə təsirlərini, hansı xəstələrə hansı müalicənin daha uyğun olacağını bilmək çox mühüm əhəmiyyət daşıyır [14, s.43-47]. Hazırda metastatik SVX diaqnozu olan xəstələr metastaz ocaqlarının harada olması ilə əlaqədar iki qrupa bölünür: Sümük, yumşaq toxuma, limfa düyünlərinə metastazı olanlar və digər orqanlara metastazı olanlar. Visseral orqan metastazı olmayan ilk qrupda hormon reseptoru pozitiv, Her-2 neqativ olan xəstələr ilkin olaraq anti hormonal dərmanlarla müalicə edirlər. Eyni zamanda sümük metastazları olan xəstələrdə müalicəyə dayaq - hərəkət sistemində yarana biləcək patoloji sınıqların qarşısını almaq üçün biofosfanatlar və ya denosumab əlavə olunmalıdır. Her-2 pozitiv və yalnız sümük, limfa düyünü, yumşaq toxuma metastazı olan xəstələrdə hormonal müalicəyə Trastuzumab da əlavə edilir [18, s.44-47], [21, s.46-48], [81, s.628].

Visseral orqan metastazı olan və yaxud hormon reseptorları neqativ sümük və ya yumşaq toxuma metastazı olan xəstələrdə ilk seçim kimi müalicəyə kimyaterapiya ilə başlamaq daha məqbul sayılır [82, s.694-700]. Burada da əyər Her-2 pozitivdirsə kimyaterapiya + Trastuzumab protokolları seçilməlidir. Endokrin müalicəyə həssas xəstələrdə ilk seçim- kimyaterapiya kurslarını bitirdikdən sonra xəstənin menopauza durumuna görə tamoksifen və ya aromataza inhibitorları ilə müalicəyə başlanmalı və növbəti proqresə qədər davam etdirilməlidir. Kimyaterapiya verilməsi lazım bilinən başqa bir xəstə qrupu isə hormon reseptorları pozitiv olmasına baxmayaraq endokrin müalicəyə rezistent olanlardır [27, s.1089-1100], [28, s.16-32 ].

Kimyaterapiya olaraq müxtəlif sitostatik preparatlar məsləhət görülmə bilər. SVX-də ən effektiv sitostatiklər antrasiklinlər (doksorubisin, epirubisin, liposomal doksorubisin) və taksanlardır (paklitaksel, dosetaksel, albuminlə bağlı paklitaksel). Bunlardan başqa antimetabolitlər (kapesitabin, gemesitabin), digər mikrotubulin inhibitorları (vinorelbin, eribulin) və alkillaşdırıcı preparatlar (siklofosfamid, platinlər) da metastatik SVX-in müalicəsində geniş istifadə olunmaqdadır. Cochrane SVX Qrupunda metastatik SVX-nin müalicəsində kimyaterapiya preparatlarının effektivliyini öyrənmək məqsədilə bir neçə meta-analiz aparılmışdır. Sadəcə taksan

qrupunun digər taksansız qruplara nisbətən ümumi yaşamanı daha çox uzatdığı müəyyən edilmişdir. Proqresə qədər olan müddət də taksanlı rejimlərin lehlinə olmuşdur. Antrasiklin və platin tərkibli sxemlərdə sağ qalmada elə bir fərqlilik olmamışdır. Amma bu qrupların hər ikisində əlavə təsirlər və toksiklik özünü daha çox biruzə vermişdir [37, s.729-737], [38, s.35-41].

Ümumiyyətlə hal-hazırda SVX-in kimyəvi dərman müalicəsində ən çox istifadə olunan FEC/FAC, CEF/CAF, EC/AC, ET/AT, Dosetaksel+Kapesitabin, Gemsitabin +Sisplatin, Paklitaksel + Karboplatin sxemləridir [79, s.2078-2099].

Mono rejimlərlə müqayisədə PKT rejimləri ilə daha çox cavab effektivliyinə və uzun proqressivləşmədən yaşama müddətinə nail olmaq mümkündür. Amma kombinasiyalı rejimlərdə əlavə təsirlər daha çoxdur və bir çox hallarda doza azaldılması labüd olur. Mütəxəssislərin əksəriyyətinin fikrincə müalicəyə ilkin olaraq PKT ilə başlamaq, daha sonrakı proqresslərdə MKT ilə davam etmək daha düzgün yanaşmadır [96, s.5878-5887], [110, s.269-280].

Metastatik SVX müalicəsində kimyaterapiyaya Bevasizumabın əlavə edilməsinin effektivliyi 3 randomizə çalışmada (E2100, AVADO, RIBBON1) və bunların birləşdirildiyi bir meta-analizdə araşdırılmışdır. Nəticə olaraq bu əlavənin proqressivləşmədən yaşama müddətini artırması qeyd edilmişdir. Amma buna baxmayaraq ümumi yaşama müddətinə təsiri olmadığı, əlavə təsirlərin meydana çıxması, həyat keyfiyyətini atırmadığı və ən nəhayət maliyyətinin çox baha olması səbəbindən rutin olaraq istifadə edilməsi məqsədəuyğun hesab olunmamışdır [150, s.1999-2006], [154, s.1075-1082]

İlkin seçim olaraq neçə kurs PKT-in aparılmasının daha effektiv olacağını dəyərləndirən araşdırmalarda parsial effekt alınmayan xəstələrdə 6 kursdan artıq aparılmaması məsləhət görülmüşdür. Metastatik SVX-də birinci seçim kimyaterapiyanın hansı müddətə qədər uzadılmalı sualına cavab tapmaq məqsədilə aparılan meta-analizdə 11 randomizə çalışmaya cəlb olunan 2269 xəstədən toplanan məlumatlar dəyərləndirilmişdir. Bu analizdə median 6 kursdan (3-8) daha çox verilən ilkin seçim kimyaterapiya kurslarının həm ümumi yaşama müddətini həm də proqressivləşmədən yaşama müddətini azacıq da olsa uzatdığı göstərilmişdir. Amma

bunlara baxmayaraq toksikliyin artması səbəbindən NCCN rəhbərliyində də müalicənin 6 kursdan artıq aparılmaması məsləhət görülmüşdür [136, s.637-680], [149, s.153.].

**Proqressivləşən xəstələrdə 2-ci və 3-cü seçim müalicələr.** Nab-paklitakselin Paklitaksellə müqayisə olunduğu 3-cü faza çalışmada ən azı ardıcıl kurslarla bir tam protokolu bitirən 460 metastatik SVX olan xəstələrdə yeni preparatın istifadəsinin proqresə qədər olan müddəti 6 həftəyə qədər uzatması və cavab nisbətini 14%-ə qədər artırdığı göstərilmişdir. Preparatların əlavə təsirləri qiymətləndiriləndə nab-paklitaksel qolunda neyropatiya və hipersensitivliyin azalması, əksinə neytropeniya hallarının artması diqqət çəkmişdir [62, s.24-32], [121, s. 2603-2616]. Bu araşdırmadan sonra FDA tərəfindən təsdiq olunan nabpaklitakselin digər preparatlarla kombinasiyalarda istifadəsi öyrənilməyə başlamışdır.

İxabepilone - epothilone B-nin yarımsintetik analoqudur. Metastatik SVX-nə aid aparılan 2 ayrı - ayrı 3-cü faza araşdırmada daha öncə antrasiklin və taksan istifadə edən xəstələrdə ixabepilone  $40 \text{ mg/m}^2$ / I gün və kapesitabin  $2000 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  x 14 gün (3 həftədən bir) ilə kapesitabin mono rejimdə müqayisə olunmuşdur. Kombinasiya qolunda həm proqressivləşmədən yaşama müddətində (4,2 aya qarşı 5,8 ay) həm də müalicəyə cavab nisbətində (18%-ə qarşı 35%) daha müsbət nəticələr əldə edilmişdir. Bu eyni zamanda ümumi yaşama müddətində də özünü göstərdi. 11,3 aya qarşı 14 ay. Bu nəticələrdən bu preparatın istifadəsinə sonra metastatik SVX-də antrasiklin və taksanlardan sonra kapesitabinlə kombinasiya şəklində və ya bu üç preparatdan sonra monoterapiyada istifadəsinə FDA tərəfindən icazə verildi [128, s.505-515], [153, s.163-171].

Öncə taksanlarla daha çox stabilizasiya alınan xəstələrdə sonrakı xəttlərdə Eribulin və hormon pozitiv şişlərdə Everolimus klinisistlərin ən çox müraciət etdiyi preparatlar siyahısındadır [76, s.643-650], [103, s.73-79], [114, s.589-600].

Metastatik SVX xəstələrində ardıcıl 3 kimyaterapiya protokollarının heç birinə cavab alınmadıqda və ya ECOG durumu 3 və ya daha yuxarı olduqda sadəcə simptomatik müalicəyə keçmək uyğun görülür.

Metastatik SVX olan xəstələrin müalicələrinin gedişatı zamanı və ya müşahidə altında olduqları zaman bəzən palliativ məqsədlə şüa müalicəsinə və cərrahiyyə əməliyyatına da ehtiyac duyulmaqdadır.

#### **1.4. Her-2 (+) SVX- nin müasir Hədəf müalicə üsulları**

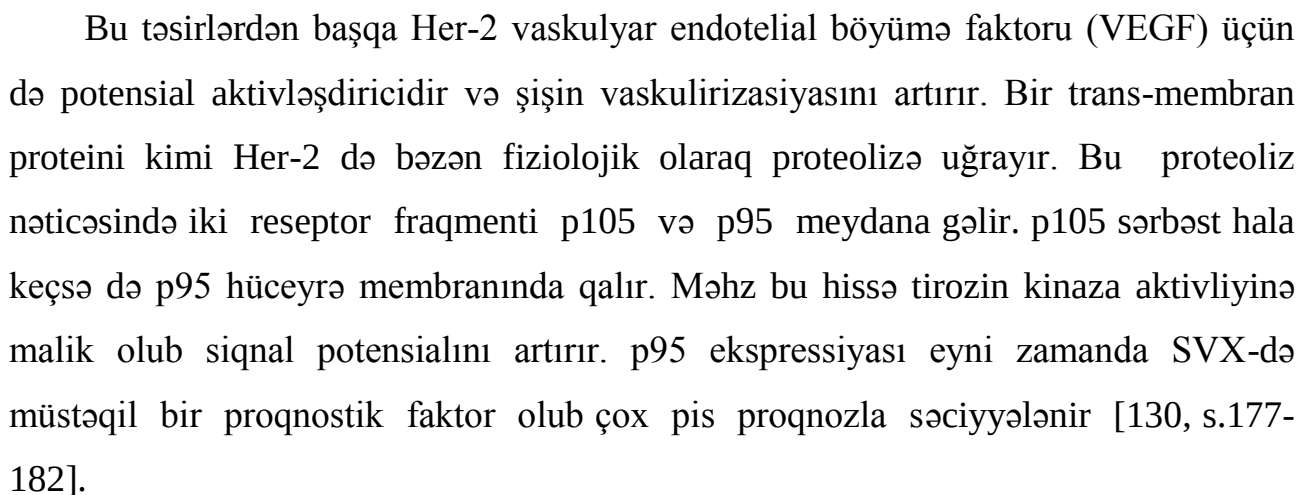
Her-2-nin biologiyası:

Her-2, 17-ci xromosomun uzun qolunda yerləşən Her-2 neu (c-erbB-2) protoonkogen tərəfindən kodlanan molekulyar kütləsi 185 kD olan və 1255 amin turşudan ibarət bir transmembran qlikoproteindir. Her-2 əslində HER ailəsinin dörd üzvündən biridir:

Her-1 (ECFR, erbB1), Her-2 (erbB2, Her-2 neu), Her-3 (erbB3), Her-4 (erbB4). Bunların dördü də hüceyrə membranında monomerlər şəklində yerləşən transmembran reseptorlardır [84, s.1204-1214 ]. Quruluşlarına görə sisteinlə zəngin 2 ekstarsellulyar domendən (liqanda bağlanan və reseptor dimerizasiya qabiliyyətinə malik domenlər) 1 lipofil transmembran domendən və karboksil-terminal sahəyə malik 1 intrasellulyar tirozinkinaza domenindən təşkil olunmuşlar. Liqand ekstrasellular domenə bağlandığı zaman Her proteinləri homodimerizasiya (məs Her1-Her1) və ya heterodimerizasiya (Her1- Her2) əmələ gətirir, intrasellulyar domenlər isə transfosforilizasiyaya uğrayarlar. İndiyə kimi Her-2-nin spesifik bir liqandı aşkar edilməsə də onun digər Her reseptorlarla heterodimer əmələ gətirərək siqnal ötürülməsinin başlanğıcında koreseptor kimi çox mühüm fəaliyyət göstərdiyi müəyyən edilmişdir. Her-3-ün kinaz aktivliyi yoxdur. Onun homodimerləri heç bir siqnal ötürə bilməsə də Her-2 - Her-3 heterodimeri SVX-də ən güclü siqnal ötürücüsü sayılır. Her-1 üçün müəyyən edilən liqandlar - EGF, TGF $\alpha$ , amfiregulin (AR), heparin-bağlayıcı EGF-ə bənzər böyümə faktoru (HB-EGF), betasellülin və epiregülin (şək. 1.1). Her-3 və Her-4-ün əsas liqandlarına hergülini və neu differensasiya faktorlarını (NDF) aid etmək olar [48, s.281-288], [94, s.689-699].

Avto və transfosforilizasiya yolu ilə də karsinogenezdə bir çox mühüm yollar aktiv hala gəlmiş olur. Bunlardan ən önəmliləri fosfoditil 3 kinaz (PI3K) - Akt və

**Şəkil 1.3.1** Her - reseptorları və onların hüceyrə daxili signal yolları ilə əlaqəsi





Bütün bu protoonkogen xarakteristkalar Her-2-ni şiş əleyhinə müalicə üçün ideal bir hədəf halına gətirmişdir [63, s.9-18].

Hal-hazırda Her-2 statusunu dəyərləndirmək üçün istifadə olunan müayinə metodları aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir [80, s.312-317].

### Cədvəl 1.3.1

#### Her-2 statusunun təyini

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>I) DNT səviyyəsində qiymətləndirmə</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Floresan in situ hibridizasiya (FISH), xromogen in situ hibridizasiya (CISH), silver in situ hibridizasiya (SISH)</li> <li>- Southern Blot</li> <li>- Polimeraz zəncirvari reaksiya (PCR)</li> </ul> |
| <p>II) RNT səviyyəsində qiymətləndirmə</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Northern Blot</li> </ul>                                                                                                                                                                            |
| <p>III) Protein səviyyəsində qiymətləndirmə</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Enzimlərlə əlaqəli immun test</li> <li>- Western Blot</li> <li>- İmmunohistokimyəvi</li> </ul>                                                                                                  |

Praktikada ən çox formalinlə fiksə olunmuş parafinli toxumalarda aparılan maaliyyəti aşağı olan immunhistokimyəvi metoda üstünlük verilir.

İHK- protein əsaslı bir testdir və hüceyrə səthindəki Her-2 protein reseptorlarının ümumi miqdarını təyin etmək üçün nəzərdə tutulub. Bunun üçün hüceyrənin səthi Her-2-nin intrasellular və ya ekstrasellular domeninə uyğun bir anticisimlə örtülür. Patoloq hüceyrədəki rəng dəyişikliyinə görə Her-2 protein səviyyəsini 0, 1+, 2+, 3 + kimi qiymətləndirə bilər [80, s.312-317 ], [135, s.628-635]

- 0 (neqativ) - şiş hüceyrələrində boyanma ya heç yoxdur, yaxud da yalnız 10%- ə qədər zəif membranoz boyanma müəyyən edilir.

- 1+ (neqativ) - şiş hüceyrələrində 10%-dən çox, amma çox çətinliklə sezilə bilən membranoz boyanma müəyyən edilir.

- 2+ (borderline) - şiş hüceyrələrinin 10%-dən çox amma zəif-orta dərəcəli boyanma təyin olunur.

- 3+ (pozitiv) - şiş hüceyrələrinin 10%-dən çoxunda şiddətli tam membranoz boyanma müəyyən edilir.

Praktikada 2+ şişlər təkrarən DNT səviyyəsində amplifikasiyanın olub olmamasını müəyyənləşdirmək üçün FISH, CISH, SISH metodları ilə qiymətləndirilir. Orta hesabla adətən 20-25% hallarda 2 (+) şişlər Her-2 pozitiv kimi qiymətləndirilir [109, s.532-538].

Hazırkı dövrdə İHK metodu ilə Her-2 - 3 (+) kimi qiymətləndirilən və ya gen amplifikasiyası pozitiv olan xəstələrə xüsusi anti – Her-2 müalicə geniş tətbiq olunur [80, s.312-317 ].

Her-2 reseptorunu hədəfə alan preparatlar iki əsas qrupa bölünür: Monoklonal anticisimlər və tirozinkinaza inhibitorları [110, s.269-280].

Monoklonal anticisimlər (MKA) və Tirozinkinaza inhibitorları (TKI) farmakoloji olaraq bir-birindən fərqli xüsusiyyətlərə malikdirlər. MKA-lar venadaxilinə yeridilir, yarımparçalanma dövrü 3-4 həftə olub, böyük molekulyar quruluşa sahib olduqlarından hematoensefalitik baryeri keçə bilmirlər. Olduqca spesifik preparatlar olduğundan yan təsirləri çox azdır [112, s.121-136], [131, s.783-792].

TKİ- lər oral yolla qəbul edilir. Yarımparçalanma müddətləri 24-48 saat olur və kiçik molekulyar quruluşa sahib olduqlarından hematoensefalitik baryeri asanlıqla keçirlər. Klinik araşdırmalarda Lapatinib, Afatinib, Poziotinib, Neratinib, Tucatinib, Pyrotinib kimi preparatların effektivliyi sübut edilsə də beynəlxalq rəhbər tövsiyyələrdə yalnız Lapatiniblə bağlı protokollar öz əksini tapır [97, s.1993-1999], [113, s.1-12].

**Trastuzumab.** Trastuzumab Her-2-yə qarşı ilk bioloji preparat olub reseptorun ekstrasellular hissəsinə təsir edən monoklonal anticisimdir. O, Her-2-nin ekstrasellular hissəsinə bağlanaraq dimerizasiyasını və siqnal göndərilməsini

bloklayır, məhz reseptorun həmin hissəsinin proteolitik ayrılmasını eləcə də angiogenezi ingibə edir [86, s.160-166], [148, s.1783-1791].

**Metastatik SVX-nin müalicəsində - Trastuzumab.** 1998-ci ildən Trastuzumabın istifadəsinə mono rejimdə məhz metastatik SVX-nin müalicəsinə FDA tərəfindən icazə verilmişdir. Onun istifadəsi zamanı obyektiv cavab nisbəti 15-26%, median cavab müddəti təxminən 9 aya qədər olmuşdur. Preklinik çalışmalarda Trastuzumabın kimyaterapevtik maddələrin xərçəng hüceyrələrində sitotoksikliyi artıraraq apaptozu sürətləndirdiyi müəyyən edilmişdir [53, s.186-195]. Bu da sonradan Trastuzumabla kimyaterapevtik maddələrlə kombinasiya şəklində işlənməsinə rəvac verdi. Aparılan bir sıra tədqiqatlara görə metastatik SVX-nin müalicəsində kimyaterapiya ilə kombinasiya Trastuzumabın mono rejimdə istifadəsinə nisbətən həm cavab effektində (61% - 34%), həm də ümumi yaşamada (31-23ay) üstün olduğu görülmüşdür. Ən ideal kombinasiya rejimi bilinməsə də Taksanlar və Vinorelbirlə (45-86%) cavab effekti və 7-17 ay proqressiz yaşama müddəti daha effektiv olduğu hesab edilir. Müşahidələr göstərir ki Her-2-nin yüksək ekspresiyası hallarında xəstələr antihormonal müalicəyə daha çox rezistent olurlar [67, s.607-614], [142, s.212-217.]. Məhz aromataza inhibitorlarının Trastuzumab ilə kombina-siyada istifadə edildikdə şiş hüceyrələrində bu rezistenliyin azalması eləcə də sitotoksikliyin artması müəyyən olunmuşdur. Trastuzumabı bu tip xəstələrin nə qədər müddət qəbul etməli olduqları barədə yekun fikir olmasa da əksər klinsistlər növbəti proqresə qədər davam edilməsi fikrindədirlər [39, s.2162.], [85, s.39-51], [133, s.2111-2117]

**Pertuzumab.** Pertuzumab MKA quruluşlu olub Her-2-nin hüceyrə xarici hissəsinə Trastuzumabın bağlandığı yerdən fərqli bir nöqtəyə bağlanıb. Her-2 reseptorunun homo və heterodimerizasiyanın (Her-3 ilə) qarşısını alır. Bununla da hüceyrə daxilinə keçməkdə olan güclü siqnal ötürücülüüyünün qarşısını almış olur [77, s.25-32], [102, s.1491-1502]. Neoadyuvant müalicədə araşdırılan Neosphera tədqiqatının nəticəsinə görə Trastuzumab + Pertuzumab + Dosetaxel rejimi pCR-i 45.8%-ə qədər yüksəltmişdir. Halbuki bu rəqəm Trastuzumab + Dosetaxel rejimində 29%-dən artıq deyildi. Eyni zamanda metastatik xəstələrdə CLEOPATRA araşdırmasında

Trastuzumab + Dosetaxel kombinasiyasına Pertuzumabı əlavə edilməsi ümumi yaşama müddətini (OS) 18.5 aya qədər artırdığı təsdiq olunmuşdur [139, s.461-471], [140, s.724-734]. Daha öncə Trastuzumab qəbul edənlər xəstələrdə Pertuzumabın effektivliyi PHEREXA araşdırmasında öz əksini tapmışdır. Bu zaman Trastuzumab + Kapesitabin + Pertuzumab qolu Trastuzumab + Kapesitabin qolu ilə qarşılaşdırılmışdır. Pertuzumabın əlavəsi xəstəliksiz sağ qalmanı 1,1 ay, ümumi sağ qalmanı - isə 8 aya qədər uzatmışdır [40, s.1138-1144]. [141, s.1116-1121]

**TDM- 1 (Kadcyla).** TDM-1 Sabit linkerdən istifadə edərək reseptora bağlanan anticisim-trastuzumab və sitotoksik antitubulin DM-dən ibarət bir konyuqatdır. TDM-1 HER-2 reseptoruna bağlanır və hüceyrə daxilinə keçərək orada yüksək səviyyədə sitotoksik təsir göstərir. [115, s.202-209] Aparılan 3-cü faza çalışmalarının birində TDM-1 ilə Trastuzumab + Dosetaksel kombinasiyası qarşılaşdırılmışdır. Müalicəyə cavab nisbəti TDM-1 qolunda 47,8% olduğu halda kombinasiya qolunda 41,4% olmuşdur. Həmçinin TDM-1 ilə demək olarkı kardiotoxiklik halına rast gəlinməmişdir. 2013-cü ildən istifadəsi FDA tərəfindən təsdiqlənmiş, gələcək üçün çox böyük perspektivlər vəd edən bir preparatdır. [34, s.132-142],[90, s.43-46]

**Trastuzumaba rezistentlik.** Metastatik SVX olan xəstələrin çoxunda müalicənin başlanğıcında Trastuzumabla çox gözəl effekt alınsa da sonradan orta hesabla 9 aydan sonra xəstəliyin proqressivləşməsi müşahidə edilir [33, s.304]. Trastuzumab müalicəsinə dirəncin əmələ gəlməsilə bağlı bir sıra fikirlər irəli sürülmüşdür. Bunlar: Trastuzumabın Her-2-yə bağlanmasının pozulması, Her-2 signal yolundakı aktivliyin artması, alternativ signal yollarının meydana çıxması, immun sistem ilə əlaqəli müalicəyə cavab verməmək kimi qruplaşdırıla bilər [47, ss.1026-1031]. Her-2-nin ekstrasellular hissəsinin itməsi və p95 Her-2-nin əmələ gəlməsi, Her-2-nin ekstrasellular hissəsinin membran əlaqəli qlipoproteinlər (MUC4) tərəfindən maskalanması Trastuzumabın Her-2-yə bağlanmasının qarşısını alaraq Trastuzumab dirəncinə səbəb olur [65, s.611-623]. Her-2 signal ötürülmə istiqamətlərində ən önəmli yollardan biri olan PI3K/Akt yolunda PTEN (fosfotaz və tensin homoloqu) itməsi, PI3K mutasiyaları vasitəsilə artmış aktivlik Trastuzumab

dirəncinə gətirib çıxardır. Her-2 signal yolunun Her ailəsinin digər üzvləri, insulinə bənzər böyümə faktoru, digər bir tirozinkinaza reseptoru c-Met reseptoru kimi alternativ yollar vasitəsilə daim aktiv vəziyyətdə qalması da, Trastuzumab dirəncinə səbəb olur [32, s.772-775]. Trastuzumab effektivliyinə səbəb əsas xüsusiyyətlərdən biri olan anti-cisimdən asılı sitotoksistenin pozulması da bu preparata qarşı rezistentliyin əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər [60, s.187-201].

Trastuzumaba rezistentliyin molekulyar səviyyədə daha aydın araşdırılmasına baxmayaraq klinisistlər tərəfindən birmənalı qəbul edilməmişdir. Kimyaterapevtlərin ümumi yanaşması Trastuzumab daxil olan protokollarda müalicə əsnasında proqress baş verərsə Trastuzumabı protokolda saxlayaraq kombinə olunan kimyəvi preparatın dəyişdirilməsidir [134, s.4226-4235]. Bunlarda xəstənin elə ilk proqresdəcə Trastuzumab rezistent kimi qəbul edilməsi, əgər proqresə baxmayaraq Trastuzumaba davam ediləcəksə neçə kursdan və ya vaxtdan sonra artıq rezistent kimi qəbul ediləcəyi müzakirə mövzusu olaraq qalmaqdadır [144, s.295-300].

Hal hazırda bu problemi aradan qaldırmaq üçün daha iki preklinik araşdırma aparılmaqdadır. Bunlardan birincisi PLK-1 inhibitoru olan Volasertibin TDM-1 preparatı ilə kombinasiyada tətbiqidir. İn vivo aparılan bu çalışmada bu preparatların sinergist təsirə malik olduqları aşkara çıxmış və gələcəkdə praktikada bu problemin qismən də olsa həll edə biləcəyi ümidini yaratmışdır.

Lu Yang, Yun Li, Arup Bhattacharya və Yuesheng Zhang 23 yanvar 2019-cu ildə "Science Translational Medicine" jurnalında bu problemi demək olar ki, bütövlüklə həll edə biləcək bir araşdırma apardıqlarını dərc etdirdilər [154]. Məlum oldu ki, Dr Yang və onun komandası bu problemi həll etməyin alternativ variantlarını axtararkən peptidaz D adlanan bir proteinin Her 2 və epidermal böyümə faktoru reseptorunu (EGFR-i) hədəfləyə bildiyini aşkara çıxarmışlar. Məhz bundan sonra digər alimlər HER2 və EGFR- i blokada edən, ancaq digər şəkildə aktiv olmayan, enzimatik olaraq inaktiv peptidaza D formulunu təsdiqlədilər. Məhz bundan sonra yeni PEPDG278D molekulunun mövcud anti - Her 2 preparatlarına qarşı yaranmış rezistentliyi aradan qaldıra biləcəyi ehtimallı araşdırmalar böyük vüsət aldı. Məlum oldu ki, PEPD278D insanda peptidaza D- nin enzimatik olaraq inaktiv bir mutanı

olub xərçəng hüceyrələrinin ekstrasellular hissəsinə bağlanaraq Her 2-ni güclü bir şəkildə blokada edir. Eyni zamanda qeyd olundu ki, PEPDG278D digər Her 2 inhibitorlarında müşahidə edilməyən digər təsir mexanizmləri də nümayiş elətdirir:

- Kimyaterapevtik preparat olan Paklitakselin effektivliyini artırır.
- Her 2 reseptorunun Muc 4 tərəfindən maskalanmasının qarşısını alır.
- Her 2 reseptorunun digər Her reseptorları ilə birləşib daha güclü siqnal ötürmənin qabağını alır.
- Epidermal böyümə faktoru reseptorunun istehsalını azaldır

Labarotoriya şəraitində əldə edilmiş bu nəticələrə əsaslanaraq, alimlər yaxın gələcəkdə klinik araşdırmalara başlayacaqlar. Artıq bu elmi iş 2019-cu ildə Amerika Milli Xərçəng İnstitutu tərəfindən də qrant almışdır [154.]

**II xətdə Trastuzumabın istifadəsi.** Belə bir fikir də mövcuddur ki, proqress aşkar olunduqdan sonra da SVX hüceyrələrinin bəzilərində Trastuzumaba qarşı həssaslıq saxlanılır [20, s.18-25]. Aparılan preklinik araşdırmalarda Trastuzumaba rezistent xərçəng hüceyrələrində Trastuzumabla müalicə davam etdirildikdə böyümənin üç dəfə aşağı sürətlə getdiyi məlum olub [35, s.367]. Trastuzumaba rezistent xərçəng hüceyrələrinə sahib siçanlarda Paklitakselə və ya Dosetakselə Trastuzumabın əlavə olunması ilə yalnız taksanlarla aparılan müalicədən daha yaxşı anti-tumor aktivlik əldə olunmuşdur [132, s.5838-5847].

German Breast Group (GBG) və Breast International Group- un (BIG) birgə apardığı 03-05 sayılı tədqiqat məhz Trastuzumabın proqressdən sonrakı istifadəsini araşdıran bir tədqiqatdır. Bu tədqiqatda öncə Trastuzumab qəbul etmiş Her-2 (+) yerli yayılmış və metastatik SVX-nin monoterapiya Kapesitabin qrupu ilə Kapesitabin+Trastuzumab kombinasiya qrupunun müqayisəsidir. Araşdırmada Kapesitabin + Trastuzumab kombinasiyası ilə proqressiz yaşama müddəti - 8,2 ay, tək Kapesitabin qrupunda 5,6 ay;

müalicəyə cavab nisbəti- kombinasiyan qrupunda 48,1%, Kapesitabin qrupunda 27%; klinik yaxşılaşma əldə edənlərin nisbəti- kombinasiya qrupunda 75,3% Kapesitabin qrupunda 54,1% olmuşdur [93. s.113-119]. Amma tədqiqatçılar kombinasiya qrupunda paralel olaraq toksikliyin də artmasını xüsusi vurğulayırlar

[127, s.897-902].

Məhz buna görə də Trastuzumabın uzun müddət qəbulu zamanı kardiotoxikliyin artması onun hər zaman protokolda qalması fikrindən daşınmağa məcbur edir [126, s.1015-1024].

Bartsch və d-i öz tədqiqatlarında Trastuzumaba cavabın prediktor amillərini araşdırmışlar. Bu zaman xəstələrin yaşının, diaqnoz qoyulan zamandakı xəstəliyin mərhələsinin, şişin bədləşmə dərəcəsinin, histoloji subtipinin, hormon reseptor vəziyyətinin, metastaz bölgələrinin, müalicədən sonrakı proqresə qədər olan zaman müddətinin Trastuzumaba cavab arasında hansısa bir əlaqənin olmadığı qənaətinə gəlinmişdir [37, s.729-737].

**Nüvə təbabəti və anti - Her 2 müalicə.** Son illər ədəbiyyatlarda anti Her 2 müalicənin nə qədər effektiv ola biləcəyi PET-KT müayinəsində Trastuzumab molekuluna bağlanan Zirconium<sup>89</sup> izotopu ilə təyin etməyin mümkünlüyü barədə məlumatlar yayılmaqdadır. Araşdırması hələ də davam edən ZEPHİR çalışmasında FDG PET-KT və Zirconium<sup>89</sup> ilə PET-KT müayinəsi qarşılaşdırılır. İlk məlumatlar onu göstərir ki, metastaz ocaqlarında nə qədər çox Zirconium sıx toplanarsa TDM-1 ilə müalicə bir o qədər effektiv olur. Bu gələcəkdə həmin müayinənin anti Her -2 müalicəyə başlanması üçün əsas faktor olacağından xəbər verir [143, 1869-1875].

**Neratinib.** Neratinib Her1-4 ailəsini, geri dönməsi qeyri mümkün olaraq ingibə edən oral tirozinkinaza inhibitorlarındanır. Həm erkən həm də metastatik SVX-də effektiv olduğu qeyd edilmişdir [123, s.3626-3633].

Erkən mərhələdə Neratinibin effektivliyini araşdıran EXTENET çalışmasında adyuvant Trastuzumab müalicəsi bitdikdən sonra plasebo və Neratinib qollarına ayrılmışdır. Əlavə olaraq 12 ay Neratinib qəbul edən xəstələrdə nəticələr daha yaxşı olmuşdur. Belə ki, plasebo qolunda PFS 91 % qeyd edildiyi halda Neratinib qəbul edənlərdə bu 93,9 % ( $p=0,0017$ ) qeyd olunmuşdur. Alt qrupları analiz etdikdə hormon pozitiv xəstələrdə, hormon neqativ xəstələrlə müqayisədə Neratinib xəstəliksiz sağ qalmanı daha çox artırmışdır. Amma Neratinib qəbul edən xəstələrdə daha çox yüksək dərəcəli diareya toksikliyi özünü büruzə vermişdir. Həmçinin Neratinibin istifadəsi klinik araşdırmalar istisna olmaqla digər beynəlxalq tövsiyyələrdə

öz əksini tapmamışdır [123, s.3626-3633].

**Lapatinib.** Lapatinib- EGFR (Her-1) və Her-2-nin intrasellular hissəsinə tərsinə bağlanaraq reseptorların fosforilizasiyasını və aktivləşməsinə blokada edən oral tirozinkinaza inhibitorudur. Reseptorun fosforilizasiyasının və aktivləşməsinin ingibə olunması Her-2 vasitəsilə aktivləşən PI3K/Akt və MAPK yollarını da həmçinin ingibə edərək hüceyrənin böyümə və proliferasiyasını dayandırır, apaptozun artmasına səbəb olur. Her-2-yə qarşı istifadə olunan monoklonal anticisimlərdən fərqli olaraq ikili ingibə edir və eyni zamanda p95 Her-2 kimi adlandırılan ekstrasellular hissəsinə itirmiş reseptorun da aktivləşməsinə qarşısını almış olur [125, s.122-129].

Preklinik çalışmalarda Trastuzumaba rezistent Her-2 (+) SVX hüceyrə-lərində Lapatinibin hüceyrə tsiklini dayandırdığı, apaptozu yüksəltməsi göstərilir [124, s.803-814].

Her-2 (+), daha əvvəl Trastuzumab qəbul etmiş metastatik SVX olan xəstələrdə Lapatiniblə monoterapiyaya cavab nisbəti 5.1%, orta progressiv yaşama 15.3 həftə, ümumi yaşama müddəti 79 həftə kimi göstərilmişdir [98, s.1452-1459].

Her-2 (+) daha öncə antrasiklin, taksan və Trastuzumabla müalicə almış metastatik SVX xəstələrdə Lapatinibin Kapesitabinlə kombinasiyasını monoterapiya Kapesitabinlə müqayisə edən araşdırmada proqresə qədər olan müddət kombinasiya qrupunda 6,2 ay, monoterapiya qrupunda 4,3 aydır. Müalicəyə cavab nisbəti Lapatinib + Kapesitabin qrupunda 23,7%, tək Kapesitabin qrupunda 13,9 % müəyyən edilmişdir. Eyni zamanda ümumi yaşama müddəti də Lapatinib qrupundakı xəstələrdə daha uzun olmuşdur. Lapatinibin erkən müalicə proqramında Lapatinib + Kapesitabin ilə proqresə qədər olan müddət 21,1 həftə, ümumi yaşama müddəti isə 39,6 həftə olmuşdur. Daha əvvəl Kapesitabin qəbul etməyənlərdə Lapatinib + Kapesitabin ilə proqresə qədər olan müddət 23,9 həftə və ümumi yaşama 41,7 həftə və daha uzun müddət müəyyən edilmişdir [104, s.525-630], [120, s.322]

Bir başqa araşdırmada isə Lapatinibin müalicə protokoluna daxil olması həmin kateqoriyalı beyin metastazlı xəstələrdə xəstəliyin daha ləng progressivləşdiyi müəyyən olunub. Belə ki, Her-2-nin ekspressiyasının artması beyin metastazlarının



inkişafı üçün bir risk faktorudur. Trastuzumabla müalicə müddətində proqnostik cəhətcə yaxşı nəticələr əldə edilsə də, çox təəssüf bu həmin xəstələrdə beyin metastazının inkişafını azaltmamışdır [122, s.2180-2182]. Məsələn, Trastuzumabla müalicə getdiyi müddətdə xəstələrin təxminən üçdə birində beyin metastazı meydana çıxmışdır, halbuki, həmin xəstələrin tən yarısında ekstrakranial ya sabillik, ya da reqress mövcud idi. Bu nəticələrə əsasən Trastuzumabın molekulyar quruluşuna görə hematogen sefalatik baryeri keçmədiyindən beyin metastazlarına təsirinin məhdud olduğu qənaətinə gəlinmişdir [119, s.2100-2108].

Lapatinib - molekulyar quruluş baxımından daha kiçik olduğundan hematoensefalatik baryeri keçə bilir. Beyin metastazı olan, əvvəlcə Trastuzumab müalicəsi almış xəstələrdə monoterapiya Lapatinibin təsirini araşdıran iki ayrı-ayrı tədqiqat aparılıb. Bu tədqiqatlarda Lapatinibin təyinindən sonra metastazların həcmcə kiçildiyi göstərilmişdir. Müalicəyə Kapesitabinin əlavə olunması nəticələri daha 20% yaxşılaşdırmışdır. Bir başqa araşdırma isə intrakranial metastazı olan xəstələrdə Trastuzumabın davam etdirilməsi qrupu ilə, Trastuzumabı kəsib, müalicəni Lapatinib + Kapesitabin ilə aparılan qrupun nəticələrinin müqayisəsindən ibarət olmuşdur. Burda da nəticələr ikinci qrupda aparılan müalicənin daha effektiv olduğunu göstərmişdir. Belə ki, ümumi yaşama müddəti Trastuzumabın davam etdirilməsi qrupunda 16,7 ay, Lapatinib + Kapesitabin qrupunda 27,9 ay olmuşdur [56. s.533-543], [57.s.512-520] Lapatinibin istifadəsinə aid aparılan tədqiqatlardan biri də NEALTTO tədqiqatıdır. Bu tədqiqatın nəticələri 2013-cü il San Antonio SVX simpoziumunda təqdim olunmuşdur. Həmin tədqiqatda törəmənin ölçüsü 2 sm-dən böyük olan Her-2 pozitiv SVX xəstələrində nedoadyuvant rejimdə Lapatinib, Trastuzumab və Lapatinib/Trastuzumab kombinasiyasının Paklitaksel ilə birgə istifadəsi öyrənilmişdir. Tədqiqatda öyrənilən son nöqtə patoloji tam cavab idi (pCR). Tədqiqatın nəticəsinə əsasən Lapatinib + Trastuzumab qolunda pCR daha çox əldə edildi. (51.3% Lap+Tras, 29.5% Tras, 24.7% Lap) Lakin xəstəliksiz yaşama göstəricisi (PFS) və ümumi yaşam göstəricisində (OS) hər 3 qrupda heç bir fərq qeyd edilmədi [75, s.1574-1583], [99, s.1004-1010].

Lapatinib ilə əlaqədar digər diqqət cəlb edən tədqiqatlardan biri də ALLTO trialıdır. Bu tədqiqatın nəticələri 2014-ci ildə ASCO-nun (Amerika Klinik Onkologiya Cəmiyyəti) illik konfransında təqdim olunmuşdur. Bu tədqiqatda Her-2 (+) ilkin SVX xəstələrində bir illik HER əleyhinə müalicənin effektivliyi müxtəlif qruplarda öyrənilmişdir. Tədqiqata əsasən Lapatinib, Trastuzumab, Lapatinib + Trastuzumab kombinasiyası və Trastuzumab ilə Lapatinibin fasiləli istifadəsi yoxlanılmışdır. Bu tədqiqatda da istər Lapatinib + Trastuzumab kombinasiyasında istərsə də Trastuzumabla Lapatinib fasiləli istifadəsində monrejimdə Trastuzumabla müqayisədə xəstəliksiz yaşama göstəricisində (PFS) fərq qeyd edilməmişdir [75, s.1574-1583], [95, s.720-727]

Bir sıra ədəbiyyatlarda yerli yayılmış və metastatik Her-2 (+), ER (+), PR (+) xəstələrin müalicəsinin hətta I xəttində Lapatinib + Letrazol kombinasiyasının istifadəsinin klinik effektivliyi göstərilmişdir. EGF 30008 adlı III faza araşdırmasında bu tip xəstələrin Lapatinib qəbulundan sonra proqressiz yaşama müddəti qiymətləndirilmişdir. Məlum olmuşdur ki, bu müddət təkcə aromataza inhibitoru (Letrozol) qəbul edən xəstələrdə 3,0 ay Lapatinib + Aromataz inhibitor kombinasiyasında isə 8,2 aydır (təxminən üç dəfə artıq müddət) [88, s.5538-5546], [125, s.122-129].

Her 2 (+) metastatik SVX-nin II xətt müalicəsində Lapatiniblə bağlı son illərdə üç əsas tədqiqat aparılmışdır: CEREBEL, EGF 104900, TRASTYVERE tədqiqatları.

CEREBEL tədqiqatında metastatik SVX olan xəstələrin müalicəsində Trastuzumab + Kapesitabin protokolu Lapatinib + Kapesitabin ilə qarşılaşdırılmışdır. Öncə Trastuzumab qəbul etməyən xəstələrdə proqressə qədər olan müddət (PFS) Trastuzumab + Kapesitabin qolunda daha yüksək qeyd edilmişdir. 6,3 aya qarşı - 10,9 ay. Əksinə daha əvvəl Trastuzumab qəbul edən xəstələrdə Lapatinib + Kapesitabin qolu daha effektiv hesab edilmişdir. 6,6 aya qarşı 6,1 ay [31, s.64-71].

Digər iki tədqiqat isə Lapatinib və Trastuzumabın birgə təyinin nəticələri araşdırılmışdır.

EGF - 104900 tədqiqatında metastatik SVX olan xəstələrdə Lapatinib +

Trastuzumab kombinasiyası tək Lapatinib ilə müqayisə olunmuşdur. Ümumi yaşama müddəti (OS) kombinasiya qolunda 14 ay olduğu halda, tək Lapatinibdə bu 9,5 ay qeyd edilmişdir. Eyni zamanda Lapatinib + Trastuzumab kombinasiyasının daha çox hormon pozitiv şişlərdə effektiv olduğu vurğulanmışdır [45, s.2585-2592].

TRASTYVERE tədqiqatında isə Lapatinib + Trastuzumab kombinasiyasının effektivliyi öncə Lapatinib qəbul edən və etməyən xəstələr üzərində retrospektiv araşdırılmışdır. Proqresə qədər olan müddət (PFS) öncə Lapatinib qəbul edənlərdə 3,68 ay olduğu halda, qəbul etməyənlərdə bu müddət 4,83 ay olaraq qiymətləndirilmişdir.

**Lapatiniblə müalicədə prediktiv amillər.** Lapatinib- Her-1 və Her-2- ni ikili blok edən bir tirozinkinaza inhibitorudur. Her-1 və Her-2- nin eyni zamanda bərabər yüksək ekspressiyası SVX-nin 10-36%-ində rast gəlinir və bu reseptorların tək başlarına artmış ekspressiyalarına görə daha pis proqnoza malikdirlər [98, S.1452-1459]. Her-1-in tək yüksək ekspressiyası Lapatinib cavabı üçün bir prediktor amil sayılmamışdır. Amma Her-2 və Her-3-ün fosforlaşmış formalarının (pHer-2, pHer-3) eyni zamanda yüksək ekspressiyası olan şişlərdə Lapatinibə cavab reaksiyasının daha yüksək olduğu göstərilmişdir.

Her-2 siqnal yolunda çox mühüm əhəmiyyətə malik PI3K mutasiyalarının Trastuzumaba cavab ilə əlaqəsinin olduğu artıq sübut olunsada eyni fikri Lapatiniblə müalicəyə də aid edəcək konkret bir elmi ədəbiyyat yoxdur [60, s.187-201].

Dave və d-i zəif PTEN səviyyəsinin Lapatinibə cavabın bir prediktor amili olduğunu göstərsə də sonrakı araşdırmalarda bu öz əksini tapmamışdır [64, s.166-173]. Başqa bir sıra tədqiqatçılar hormon reseptor statusun Lapatiniblə müalicədə prediktiv amil ola biləcəyini düşünmüşlər. Finn və d-i Her-2 statusu bilinməyən və ya Her-2 (-) metastatik SVX xəstələrində Lapatinib + Paklitaksel kombinasiyasını mono paklitaksel ilə qarşılaşdırmışlar. Daha sonra aparılan analizdə tədqiqata salınan 493 xəstənin 86-sında Her-2 (+) olduğu meydana çıxmışdır. Subqrup analizlərində Her-2 (+) qrupda müalicəyə Lapatinibin əlavə edilməsi ilə proqressivləşmədən yaşamada daha effektiv nəticə verdiyi göstərilmişdir. Həm də

bu effektiv nəticə Her-2 (+), ER (-), Pr (-) olan qrupda, Her-2 (+), ER və ya PR (+) olan qrupa nisbətən daha qabarıq şəkildə özünü göstərmişdir [75, s.3908-3915].

Göründüyü kimi Lapatinibə cavabın bir çox prediktiv amilləri olan molekulyar faktorlar araşdırılsa da bunların heç biri praktikada istifadə olunmamışdır.

## II FƏSİL

### KLİNİK MATERIALLARIN, XƏSTƏLƏRİN MÜAYİNƏ METODLARININ VƏ MÜALİCƏ PROSEDURALARININ XARAKTERİSTİKASI

Hazırkı tədqiqat Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində 2012-2018-ci illərdə II xətt müalicə alan ER (-), PR (-), Her-2 (+) metastatik SVX olan 186 xəstənin məlumatlarını özündə əks etdirir.

#### 2.1. Tədqiqata daxil olan xəstələrin klinik xarakteristikası

Bütün xəstələrdə II xətt müalicə ərzində 6 kurs Kimyaterapiya və Hədəf müalicə (Trastuzumab və ya Lapatinib ilə) aparılmışdı. Bu xəstələr tədqiqata daxil edilməzdən öncə kimyaterapiya (AC, FAC, FEC, AT, TC və ya mono Taksan protokolları ilə 6-8 kurs) + bir il müddətində Hədəf müalicə (Trastuzumab 8 mg/kg yükləmə dozası ilə başlayıb sonradan fasiləsiz hər 21 gündən bir 6 mg/kg doza ilə) qəbul etmişdilər. Tədqiqatın şərtlərinə uyğun bu eyni zamanda həmin xəstələr idi ki, onlarda I xətt müalicədən ən tezi 6 ay sonra xəstəliklərində (ağ ciyər, sümük, baş beyin və ya bu orqanlarda müştərək metastaz ocaqlarının artması) progress aşkarlanmışdı.

Həmin xəstələrdə metastaz ocağından mümkün qədər biopsiya materialı götürülür, öncəki İHK müayinələri ilə uyğun olurdusa həmin xəstələr tədqiqata daxil edilirdi.

İlkin olaraq bu kateqoriyaya uyğun 212 xəstə tədqiqata cəlb olunsada, sonradan 26 xəstə qeyri tibbi səbəblərdən müalicəni tam sona qədər davam etdirməmişdir. Bu səbəbdən həmin xəstələrin müalicə nəticələri tədqiqata daxil edilmədi. Təklif edilən müalicə kursunu tam bitirən tədqiqata daxil edilmiş xəstələrdən yalnız 68-inin I xətt müalicəsinin nəticələri retrospektiv, digər 118 xəstənininki isə prospektiv araşdırılmışdır. Bütün 186 xəstənin II xətt müalicəsi tədqiqat müddəti ərzində prospektiv analiz edilərək araşdırmaya daxil edilmişdir.

Tədqiqatın yerinə yetirilməsi zamanı protokola daxil olan xəstələr üçün ümumi kriteriyalar müəyyənləşdirilmişdir.

- Diaqnozun histoloji təsdiqlənməsi;
- Şişin molekulyar xarakteristikasının (Her2 reseptor və hormonal statusun, Ki-67 və şişin diferensasiya dərəcəsinin) İHK ilə təyini
- Her-2 score 2 reseptor statusa malik olan xəstələrin FISH, SISH və ya CISH metodları ilə gen amplifikasiyasının təsdiqi;
- Xəstələrin yaşının 70-ə qədər olması;
- Karnovski şkalasına görə 50%-dən yuxarı qiymətləndirilən və ya ECOG şkalasına görə subyektiv statusu 1 və 2 olanlar;
- Periferik qanın ümumi və biokimyəvi göstəricilərinin norma daxilində olması.
- Ağ ciyər, sümük, beyin metastazı olan, eləcə də bu orqanların müştərək metastazı olan xəstələr.

Tədqiqata aşağıdakı kriteriyalara uyğun xəstələr daxil edilmirdi

- I xətdə anoloji müalicəni qəbul etməyənlər
- Ürək qan-damar sistemində ağır patologiyası (III dərəcə hipertoniya xəstəliyi olanlar, anamnezində son bir ildə miokard infarktı keçirənlər) olanlar
- Ağ ciyər çatmamazlığı əlamətləri (bronxial astma, ağ ciyərlərin nəzərə çarpacaq emfizeması) olan xəstələr
- Böyrək və qaraciyər çatmamazlığı olan xəstələr
- Kaxeksiya əlaməti olan xəstələr
- Anamnezində yüksək dərəcədə allergiya qeyd olunan xəstələr
- I xətt kimyaterapiyadan sonra baş beyinə və ya digər orqanlara şüa müalicəsi almış xəstələr.
- Ağ ciyər, sümük və beyindən başqa digər orqanında da metastazı olan xəstələr.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə uyğun olaraq Her-2 reseptorunun intrasellular hissəsinə bağlanaraq onu ingibə edən oral tirozinkinaza ingibitoru Lapatinibin effektivliyini və toksiki təzahürlərini öyrənilməsi şərti ilə II xətt

müalicə alan Her-2 (+) metastatik SVX xəstələrindən ibarət 3 qrup formalaşdırılmışdır:

I qrup D + T

II qrup FEC + T

III qrup Cap + Lap

İlk iki qrupda xəstələr öncə aldıkları kimyaterapiya protoklunu dəyişərək Trastuzumabla müalicəni davam etdirmiş, əsas qrupda isə müalicə Lapatinib + Kapesitabin protokolu ilə aparılmışdır.

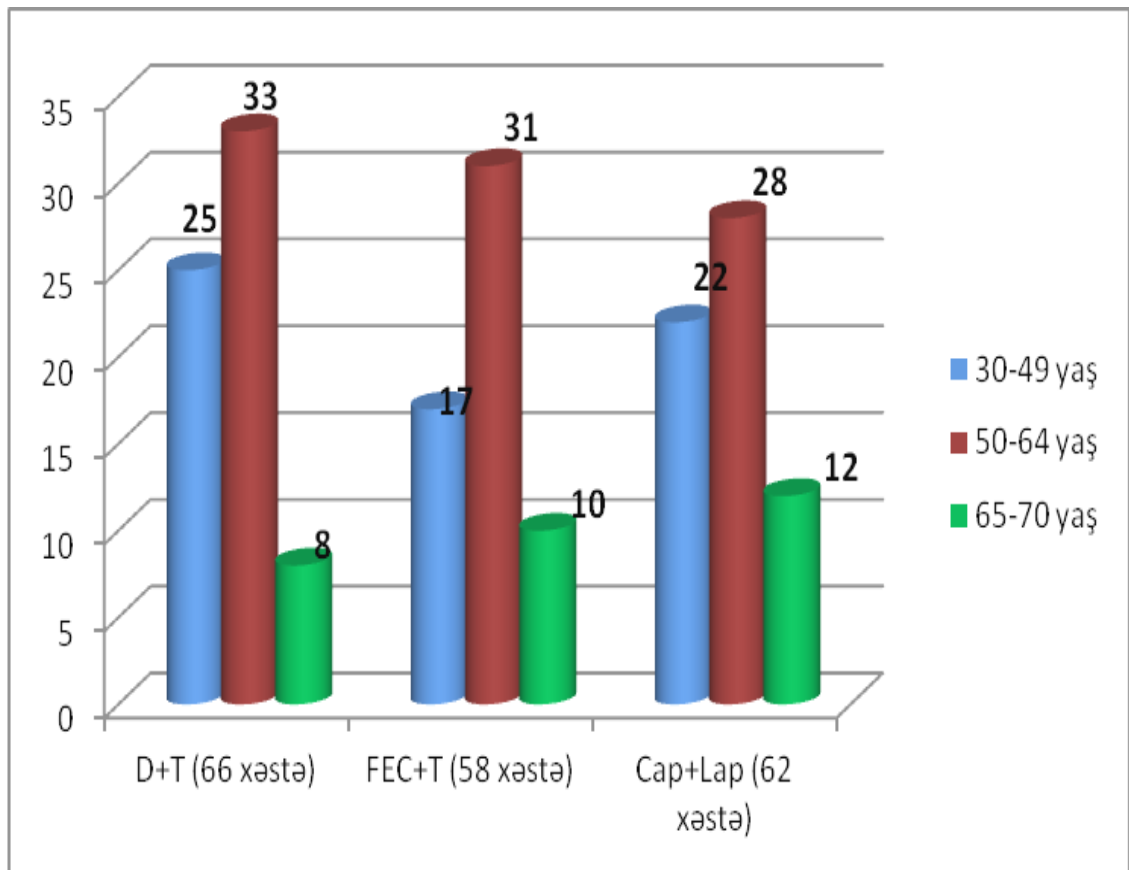
**Cədvəl 2.1.1**

**Xəstələrin tədqiqat qruplarına bölünməsi**

| <b>Tədqiqat qrupu</b> | <b>Xəstələrin sayı</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|------------------------|----------|
| D + T                 | 66 xəstə               | 35,5 %   |
| FEC + T               | 58 xəstə               | 31,2 %   |
| Cap+Lap               | 62 xəstə               | 33,3 %   |
| Cəmi                  | 186 xəstə              | 100,0 %  |

Müalicənin nəticələrinə təsir edə biləcək prediktiv və proqnostik faktorlar öncədən məlum olduğundan xəstələri qruplara bölərkən onların yaşı, metastaz ocaqlarının lokalizasiyası, Grade (bədlilik dərəcəsi) və Ki-67 (proliferasiya indeksi) də nəzərə alınır. Aşağıda bu faktorlara görə xəstələrin qruplara necə bölünməsi göstərilmişdir :

Tədqiqata daxil olan xəstələr üç yaş qrupuna bölünmüşdü: 30 – 49 yaş - 64 xəstə (34,4%), 50 – 64 yaş - 92 xəstə (49,5%), 65 – 70 yaş- 30 xəstə (16,1%). D+T qrupuna aid olan 66 xəstədən 25 xəstə 30-49 yaş qrupuna, 33 xəstə 50-64 yaş qrupuna, 8 xəstə isə 65-70 yaş qrupuna daxil edilmişdir. FEC+T qrupunda 58 xəstədən 17 xəstə 30-49 yaş qrupuna, 31 xəstə 50-64 yaş qrupuna, 10 xəstə isə 65-70 yaş qrupuna daxil edilmişdir . Cap+Lap ilə müalicə olunan 62 xəstə isə yaş qrupuna görə bu cür bölünmüşdü: 30-49 yaş-22 xəstə, 50-64 yaş 28 xəstə, 65-70 yaş-12 xəstə (diaqram 2.1.1).



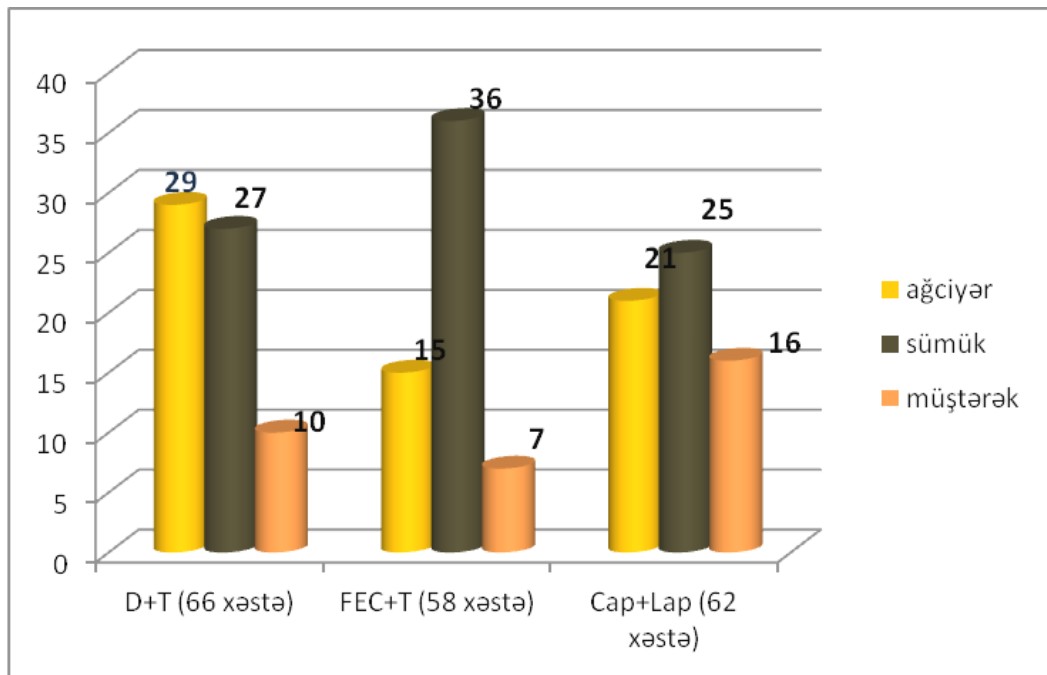
**Diagram 2.1.1 Xəstələrin yaşlara görə qruplara bölünməsi**

Orqanlarda metastaz ocaqlarının olmasına görə də xəstələr 3 qrupa bölünmüşdü.

- Yalnız ağ ciyər metastazı olanlar - 65 xəstə (34,9 %)
- Yalnız sümük metastazı olanlar - 88 xəstə (47,3 %)
- Ağ ciyər, sümük və baş beyin orqanlarında müştərək metastazı olanlar 33 xəstə - (17,8 %)

Yalnız ağciyər metastazı olan 65 xəstədən 29 xəstə D+T protokolu ilə, 15 xəstə FEC+T protokolu ilə, 21 xəstə isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə almışdı. Sümük metastazı olan 88 xəstədən 27-si D+T protokolu ilə, 36 xəstə FEC+T protokolu ilə, 25 xəstə isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə almışdı. Ağ ciyər, sümük və baş beyin orqanlarında müştərək metastazı olanlar 33 xəstədən 10-u D+T protokolu ilə, 7 xəstə FEC+T protokolu ilə, 16 xəstə isə Cap+Lap protokolu ilə müalicə almışdı (diagram 2.1.2).





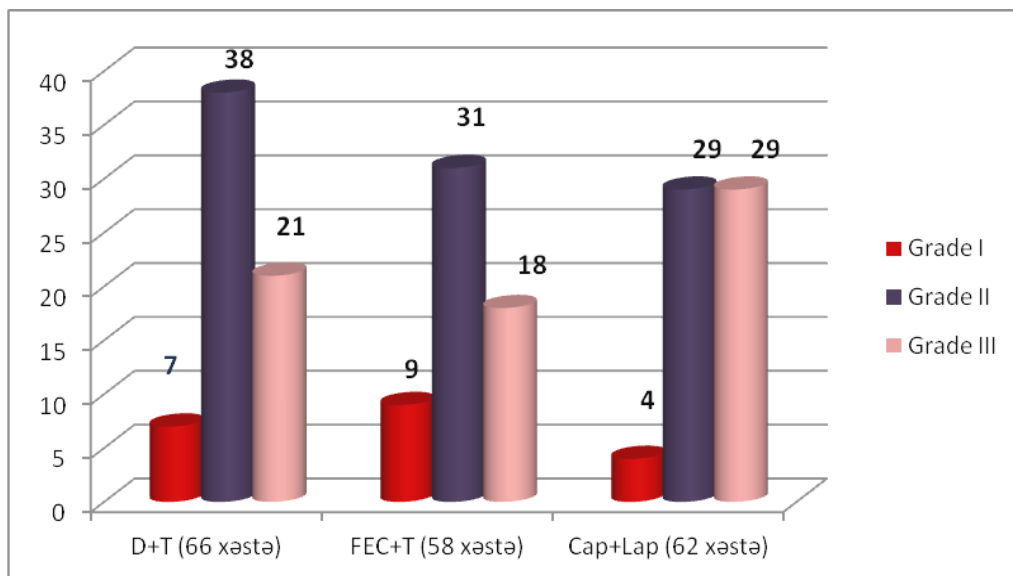
**Diagram 2.1.2 Xəstələrin metastazların lokalizasiyasına görə bölünməsi**

**G (grade)** - histoloji bədlilik dərəcəsi önəmli bir proqnostik faktordur. Amma subyektiv bir parametrdir. Bir şişin üç morfoloji xüsusiyyətini dəyərləndirərək bədlilik dərəcəsini qiymətləndirirlər. Bunlar - tubul formasiyonu, nüvə pleomorfizmi və mitozların sayıdır. Qiymətləndirmə 1 dən 9-a qədər aparılır: Grade I (yaxşı) 3 - 5 bal, Grade II (orta) 6 - 7 bal, Grade III (pis) 8 - 9 bal. Tədqiqat zamanı bədlilik dərəcəsinə görə də xəstələr üç qrupa bölünmüşdülər: Grade I - 20 xəstə (10,8 %), Grade II - 98 xəstə (52,7 %), Grade III 68 xəstə (36,5 %).

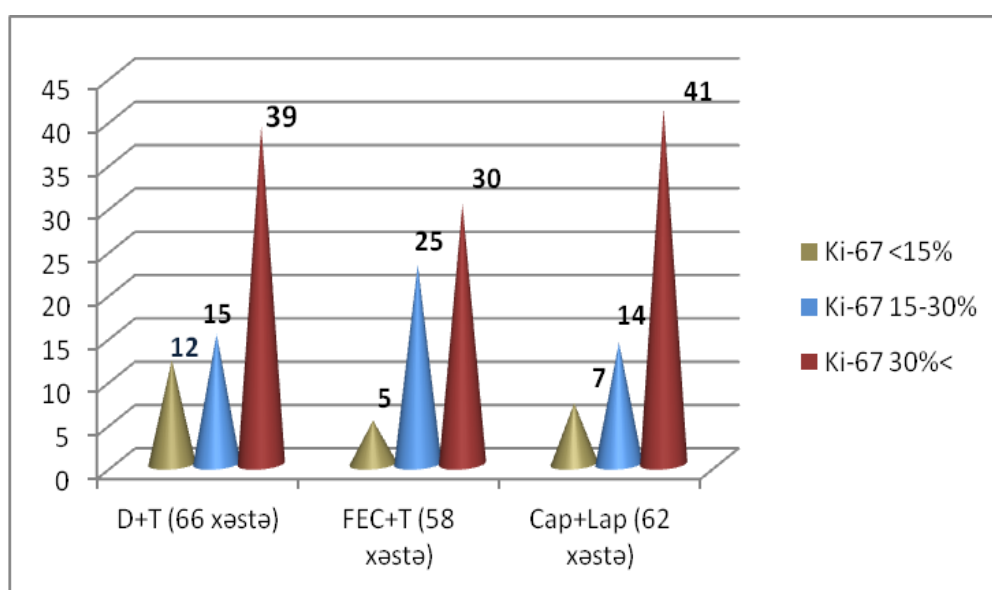
D+T protokolu ilə müalicə olunan 66 xəstədən 7 xəstədə Grade I, 38 xəstədə Grade 2, 21 xəstədə isə Grade III qeydə alınıb. FEC+T protokolu ilə müalicə olunan 58 xəstədən Grade I- 9 xəstədə, Grade II - 31 xəstədə, Grade III isə 18 xəstədə müşahidə olunub. Cap+Lap qrupuna daxil olunan xəstələrdə Grade I - 4 xəstədə, Grade II-29 xəstədə, Grade III isə müvafiq olaraq 29 xəstədə qeyd olunub (diagram 2.1.3).

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

risk qrupu (110 xəstə) kimi dəyərləndirilirdi (diaqram 2.1.4).



**Diaqram 2.1.3 Xəstələrin bədlilik dərəcəsinə görə qruplara bölünməsi**



**Diaqram 2.1.4 Xəstələrin proliferasiya indeksinə uyğun bölünməsi**

Eyni zamanda xəstələr tədqiqat qruplarına paylanmazdan öncə onların I xətt hansı protokollarla kimyəvi dərman müalicəsi qəbul etməsi və müalicədən sonra proqresə qədərki müddət araşdırılırdı. Belə ki, I xətt ən azı 6 kurs antrasiklin tərkibli kimyəvi dərman müalicəsi qəbul etmiş xəstələr kumulyativ dozanı aşmamaq məqsədilə FEC+T tədqiqat qrupuna daxil edilmirdi. Eyni zamanda xəstəliyi daha erkən (6-12 ay) progressivləşən xəstələrə Trastuzumabın az effektiv ola biləcəyini ehtimal edərək Cap+Lap protokolu ilə müalicə tətbiq edilirdi.

Ümumilikdə tədqiqatdakı 186 xəstənin I xətt müalicəsi zamanı Trastuzumabla yanaşı aşağıdakı kimyəvi dərman protokollarından istifadə edilmişdi:

92 xəstədə - 4 AC+4 Tak

31 xəstədə - 6 FAC/FEC

25 xəstədə - 6 Tak

18 xəstədə - 6 AT

14 xəstədə - 3 FEC+3 Tak

6 xəstədə - 6 TC

Xəstələr tədqiqat qruplarına paylanması zamanı onların I xətdə qəbul etdikləri kimyəvi dərman protokolları müvafiq olaraq aşağıdakı kimi olmuşdu.

**Cədvəl 2.1.2**

**Xəstələrin I xətt müalicə zamanı qəbul etdikləri protokollar**

| <b>Tədqiqat qrupu</b> | <b>I xətt müalicə protokolu</b> |          |                 |          |             |          |            |          |                  |          |            |          |
|-----------------------|---------------------------------|----------|-----------------|----------|-------------|----------|------------|----------|------------------|----------|------------|----------|
|                       | <b>4AC+4Tak</b>                 | <b>%</b> | <b>6FAC/FEC</b> | <b>%</b> | <b>6Tak</b> | <b>%</b> | <b>6AT</b> | <b>%</b> | <b>3FEC+3Tak</b> | <b>%</b> | <b>6TC</b> | <b>%</b> |
| D + T                 | 34                              | 36,7     | 23              | 74,2     | -           | -        | 3          | 16,7     | 6                | 42,9     | -          | -        |
| FEC + T               | 27                              | 29,3     | -               | -        | 19          | 76,0     |            |          | 8                | 57,1     | 4          | 66,7     |
| Cap + Lap             | 31                              | 33,7     | 8               | 25,8     | 6           | 24,0     | 15         | 83,3     | -                | -        | 2          | 33,3     |
| Cəmi                  | 92                              | 100      | 31              | 100      | 25          | 100      | 18         | 100      | 14               | 100      | 6          | 100      |

D + T qrupuna 66 xəstə daxil edilmişdi ki, onların da I xətdə qəbul etdikləri kimyəvi dərman protokolları belə idi:

34 xəstə 4 AC+4 Tak; 23 xəstə 6 FAC/FEC; 6 xəstə 3 FEC+3 Tak; 3 xəstə isə 6 AT protokolu ilə müalicə qəbul etmişdi.

FEC + T qrupuna 58 xəstə daxil edilmişdi ki, onların da I xətdə qəbul etdikləri kimyəvi dərman protokolları belə idi:

27 xəstə 4 AC+4 Tak; 19 xəstə 6 Tak; 8 xəstə 3 FEC+3 Tak; 4 xəstə isə 6 TC protokolu ilə müalicə qəbul etmişdi.

Cap + Lap qrupuna 62 xəstə daxil edilmişdi ki, onların da I xətdə qəbul etdikləri kimyəvi dərman protokolları belə idi:

31 xəstə 4 AC+4 Tak; 15 xəstə 6 AT; 6 xəstə 6 Tak; 8 xəstə 6 FAC/FEC; 2 xəstə isə 6 TC protokolu ilə müalicə qəbul etmişdi.

Bütün bunlara ümumilikdə nəzər salsaq görürük ki, göstərilən faktorlar üzrə xəstələr demək olar ki, hər üç qrupa bərabər qaydada paylanmışdı. Bu da əldə edilən nəticələrin etibarlılığına şübhə yeri qoymur.

## **2.2. Tədqiqata daxil olan xəstələrin müayinə və müalicə metodlarının ümumi xarakteristikası**

Hər kursun əvvəlində qanın ümumi və biokimyəvi analizləri (ALT, AST, şəkər, ümumi zülal, bilirubinlər, kalsium, kreatininin təyini) aparılır, EKQ müayinəsi tətbiq edilirdi.

III və VI kurslardan sonra, tək Hədəf müalicə zamanı isə hər 3 kursdan sonra xəstələr müvafiq (USM, KT, MRT, EXO kardioqrafiya) müayinələrdən keçib, nəticələri dəyərləndirilirdi. Sümük metastazları olan xəstələr isə hər altı aydan bir osteossintiqrafiya, eyni zamanda ildə bir dəfə sümük densitometriyası müayinələrindən keçirdilər.

Eyni zamanda kurslar arasındakı müddətdə bu və ya digər şikayətlərlə müraciət edən xəstələr zərurət yarandığı hallarda göstərilən müayinələrdən növbəti müayinə müddətini gözləmədən daha erkən keçirdilər.

Aşağıdakı cədvəl 2.2.1-də tədqiqat aparılan Lapatinib + Kapesitabin protokolu, eləcə də randomizə qrup hesab edilən hər üç müalicə protokolu xarakterizə olunmuşdur.

I qrupda Dosetaksel + Trastuzumab protokolu üzrə 66 xəstədə müalicə aparılırdı. Bu zaman Dostetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> doza ilə 21 gündən bir, Trastuzumab 8 mg/kg yükləmə dozası ilə başlayıb sonrakı kurslardan 6 mg/kg doza ilə 21 gündən bir təyin edilirdi. Bu zaman Dosetaksel 400 ml 0,9%-li NaCl məhlulunda həll edilib 1 saat müddətinə damcı üsulu ilə vena daxilinə, Trastuzumab isə 500 ml 0,9%-li

NaCl məhlulunda həll edilib 90 dəqiqə müddətində damcı üsulu ilə vena daxilinə yeridilirdi. Dosetakselin qəbulundan 12 saat öncə 8 mg Deksametazon ə/d və 150 mg Ranitidin per os, 1 saat öncə isə 50 mg Ranitidin damcı üsulu ilə vena daxilinə yeridilirdi. Eyni zamanda kimyaterapiyanın aparılmasından 30 dəqiqə əvvəl 500 ml 0,9%-li NaCl məhlulunda 8 mg Deksametazon, 20 mg difeniramin və 8 mg Ondansetron damcı şəkilində premedikasiya məqsədilə vena daxilinə yeridilirdi. Bundan sonra postmedikasiya məqsədilə 8 mg Deksametazon 12 saatdan bir 3 gün ərzində ə/d qəbul edilirdi. Toplam 6 kursdan sonra Dosetakselin qəbulu dayandırılır, Trastuzumabın qəbulu isə növbəti proqressivləşməyə qədər davam etdirilirdi.

**Cədvəl 2.2.1**

**Tədqiqat daxil olan xəstələrin müalicə protokolları**

| Müalicə sxemləri tərkibi | Dərmanların dozaları və qəbul qaydası        | Qəbul günləri | Kurs arası müddət | Xəstə sayı |
|--------------------------|----------------------------------------------|---------------|-------------------|------------|
| Dosetaksel               | 75 mg/m <sup>2</sup> V/d                     | I gün         | 21 gün            | 66         |
| Trastuzumab              | I kurs 8 mg/kg sonrakı kurslarda 6 mg/kg V/d | I gün         |                   |            |
| Epirubisin               | 100 mg/m <sup>2</sup> V/d                    | I gün         | 21 gün            | 58         |
| Siklofosfan              | 500 mg/m <sup>2</sup> V/d                    | I gün         |                   |            |
| 5-Flüorurasil            | 500 mg/m <sup>2</sup> V/d                    | I gün         |                   |            |
| Trastuzumab              | I kurs 8 mg/kg sonrakı kurslarda 6 mg/kg V/d | I gün         |                   |            |
| Kapesitabin              | 1000mg/m <sup>2</sup> gündə 2 dəfə p.o       | I-XIV günlər  | 21 gün            | 62         |
| Lapatinib                | 1250 mg p.o                                  | Hər gün       |                   |            |

II qrupda isə FEC+Trastuzumab protokolu üzrə 58 xəstədə müalicə aparılırdı. Bu zaman 5-Flüorurasil 500 mg/m<sup>2</sup> doza ilə 21 gündən bir, Epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup> doza ilə 21 gündən bir, Siklofosfan 500 mg/m<sup>2</sup> doza ilə 21 gündən bir təyin edilirdi. Bu zaman 5-Flüorurasil 500 ml 0,9%-li NaCl məhlulunda 1 saat müddətində damcı üsulu ilə vena daxilinə, Epirubisin və Siklofosfan hər biri ayrı-ayrılıqda 200 ml 0,9%-li NaCl məhlulunda həll edilib 30 dəqiqə müddətində damcı üsulu ilə vena

daxilinə yeridilirdi. Trastuzumab isə 500 ml 0,9%-li NaCl məhlulunda həll edilib 90 dəqiqə müddətində damcı üsulu ilə vena daxilinə yeridilirdi. Pre- və postmedikasiya tədbirləri eyni ilə Dosetaksel + Trastuzumab protokolundakı kimi aparılırdı. Toplam 6 kursdan sonra FEC sxemilə PKT-ın qəbulu dayandırılır, Trastuzumabın qəbulu isə digər protokolda olduğu kimi növbəti proqressivləşməyə qədər davam etdirilirdi.

III əsas qrupda isə Lapatinib + Kapesitabin protokolu ilə 62 xəstədə müalicə aparılırdı. Bu zaman Kapesitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> doza ilə gündə 2 dəfə səhər və axşam yeməkdən 30 dəqiqə keçməmiş 1 stəkan su ilə daxilə 14 gün ərzində qəbul edilirdi. 7 gün fasilədən sonra eyni rejim yenidən davam etdirilirdi.

Lapatinib isə 250 mg dozadan günorta yeməkdən 30 dəqiqə sonra bol maye ilə 5 tablet daxilə qəbul edilirdi. Heç bir pre- və postmedikasiya tədbirləri aparılmırdı, yalnız xəstəyə bol maye qəbul etməsi tövsiyyə olunurdu. Bu protokolda da, 6 kursdan sonra Kapesitabinin qəbulu dayandırılır, Lapatinibin qəbulu isə növbəti proqressivləşməyə qədər davam etdirilirdi.

Sümük metastazları olan 34 xəstəyə aparılan protokollardakı müalicə ilə yanaşı 21 gündən bir Zoledon turşusu 4 mg v/d təyin olunurdu.

Ümumiyyətlə adı çəkilən protokollar üzrə xəstələr kimyaterapiya preparatlarını yalnız 6 kurs, bifosfanat ilə müalicəni isə bir ilə qədər qəbul edirdilər. Hədəf preparatlar Trastuzumab və Lapatinibin təyini isə fasiləsiz növbəti proqresə qədər davam etdirilmişdir.

### **2.3. Dəstəkləyici terapiyada istifadə olunan preparatların qısa xarakteristikası**

Leykopeniyanın korreksiyası üçün Filqrastimdən istifadə olunurdu.

Filqrastim (Neypogen) – rekombinant kolonostimululedici faktor olaraq funksional aktiv neytrofillərin əmələ gəlməsini və onların sümük iliyindən qana keçməsinə tənzimləyir. Preparatın yeridilməsindən keçən ilk 24 saat ərzində periferik qanda neytrofillərin sayının əsaslı sürətdə artması müşahidə olunur. Preparat 30 mln

B.V bir dəfəlik dozada 3-5 gün ərzində yeridilirdi. Əlavə təsiri kimi sümük və əzələ ağrıları qeyd edilirdi.

Anemiyanın aradan qaldırmaq üçün Epoeitin beta- dan istifadə olunurdu.

Epoetin beta – (Rekormon) Rekombinat insanın endogen eritropoetin molekulunun ekvivalentidir. Eritrositlərin sələf hüceyrələrini stimullaşdıraraq yeni eritrositlərin formalaşmasını sürətləndirir. Bununla da qandakı hemoqlabinin səviyyəsini optimal səviyyədə kontrol etməyə imkan verir. Hemotransfuziyaya təlabatı azaltmaqla onkoloji xəstələrin həyat keyfiyyətini artırır. Preparat 150 - 300 ME/ kg doza ilə həftədə 3 dəfə olmaqla 6 həftəyə qədər yeridilirdi. Əlavə təsir kimi baş ağrıları, A/T-in azacıq yüksəlməsi və çox az halda dəridə allergik reaksiyalar qeyd edilmişdi.

Ondansetron (Zofran) – Serotonin antoqanisti olan qusma əleyhinə preparatdır. Sitostatik müalicə zamanı meydana çıxan ürəkbulanma və qusma nazik bağırsağın selikli qişasındakı enteroxromaffinə bənzər hüceyrələrdə serotoninin (5-hidroksitriptamin) atılması ilə əlaqədardır. Nəticədə azan sinirin afferent lifləri aktivləşir və ürəkbulanma və qusma meydana çıxır. Preparat inyeksiya şəkilində 8 mg doza ilə bütün xəstələrə premedikasiya zamanı yeridilirdi. Daha sonrakı 3 gün ərzində simptomlara uyğun xəstələr gündə 2-3 dəfə tablet şəklində per.os qəbul edirdilər.

Əlavə təsir kimi keçici xarakterli baş ağrısı, zəiflik, qarında ağrılar qeyd edilmişdi.

Aprepitant (Emend) – Mərkəzi sinir sistemi səviyyəsində selektiv NK1 (neyrokinin 1) blokatorudur. Digər antiemetik müalicə fonunda qusma hələ də özünü ifadə olunmuş şəkildə biruzə verirdisə növbəti kursda premedikasiya zamanı müalicəyə Emend də əlavə edilirdi. Preparat qıdadan asılı olmadan kimyaterapiyanın 1-ci günü sitostatik preparatların yeridilməsindən 1 saat öncə 125 mg per.os qəbul edilirdi. Sonrakı 2-ci və 3-cü günlərdə eyni vaxtda 80 mg per.os qəbul edilirdi.

Preparatın əlavə təsiri kimi keçici xarakterli ümumi zəiflik, yorğunluq, baş ağrısı və qəbizlik qeyd edilmişdi.

## 2.4. Əldə edilən nəticələrin riyazi hesablanma qaydaları

Tədqiqatdakı mütləq rəqəmlərdə əksini tapan nəticələr Styudent əmsalının istifadəsilə ənənəvi statistik parametrik üsulla hesablanırdı. Əldə edilən nəticələrin normal paylaşdırma həddlərində olması əminliyi yarandıqda məhz bu üsuldən istifadə edilirdi. Bu cür verifikasiya Vesterşard qaydasının köməkliyi ilə həyata keçirilirdi: əgər rəqəmlərin paylaşdırılması dürüstdürsə, onda bütün nəzarətlərin 99% -i “ $m \pm 3C$ ” intervalında, 50% nəzarət vahidi – “ $m \pm 0,7 C$ ” intervalında olmalıdır ( $C$  – orta kvadratik yayınmadır).

Bu zaman ilk öncə orta arifmetik rəqəm ( $M$ ) və orta kvadratik yayınma –  $C$  (ümumi saydan çıxış edərək) hesablanırdı. Sonra orta arifmetik xəta ( $m$ ) hesablanırdı.  $\sqrt{M(100 - M/n)}$  formulundan istifadə olunur.  $M_1$  və  $M_2$  eyni iki qrup arasındakı fərqin dürüstlüyünü ( $n$ ) hesablamaq üçün  $T_m = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1 + m_2}$  formulundan istifadə edilirdi.

Fərq o zaman dürüst hesab edilirdi ki,  $T+2,0$  -ə bərabər və ya artıq olsun.



### III FƏSİL

## HER 2 (+) METASTATİK SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRİN II XƏTT MÜALİCƏSİNİN NƏTİCƏLƏRİ

### 3.1. Tədqiqatdakı hər üç protokol üzrə aparılmış müalicənin ümumi nəticələri

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

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

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

RECİST şkalasına görə aşağıdakı effektivlik kriteriyaları müəyyən edilir.

- Tam effekt - Ən azı 4 həftə müddət ərzində müalicə nəticəsində bütün zədələnmiş ocaqların itməsi
- Hissəvi effekt - Ölçülən zədələnmiş ocaqların 30 %-dən çox kiçilməsi
- Proqressivləşmə - Müayinə olunan zədələnmə ocaqlarının ölçülərinin 20%-ə qədər böyüməsi və ya yeni metastaz ocaqlarının meydana çıxması

- Stabilizasiya- Müalicə əsnasında zədələnmə oclarında heç bir dəyişiklik olmadığı hallar, eləcə də ölçülərdə 30%-dən aşağı kiçilmə və ya 20 %-ə qədər böyümə qeyd olunduğu hallar

Tədqiqatımızda tam effekt və hissəvi effekt əldə edilən xəstələri bir ad altında- obyektiv effekt əldə edilənlər- birləşdirmişdi.

İlk üç kursdan sonra birinci etap dəyərləndirilməsi aparılırdı. Bu zaman müalicənin nəticəsi xəstəliyin proqressivləşməsi kimi qiymətləndirilirdisə, həmin xəstələr tədqiqatdan çıxarılır və digər protokollarla müalicə tətbiq edilirdi. Əgər müalicənin nəticəsi stabilizasiya və ya obyektiv effekt kimi qiymətləndirilirdisə, o zaman müvafiq protokollar üzrə müalicə davam etdirilirdi.

Altı kursdan sonra isə ikinci etap dəyərləndirilmə aparılırdı. Bu zaman müalicənin nəticələri tam araşdırılaraq tədqiqatda qeyd edilirdi.

Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə sonradan yalnız Hədəf müalicə davam etdirilirdi. Bütün Hədəf müalicə qəbul edən xəstələr diqqətlə izlənilir və növbəti proqresə qədər olan müddət təyin edilirdi.

#### **Cədvəl 3.1.1**

##### **Dosetaksel + Trastuzumab protoklu ilə müalicə alan xəstələrin ümumi xarakteristikası və müalicənin nəticələri**

| <b>Protokolun adı</b> | <b>Xəstə sayı</b> | <b>Obyektiv effekt əldə edilənlər</b> | <b>%</b> | <b>Stabilizasiya qeyd olunanlar</b> | <b>%</b> | <b>Proqress qeyd olunanlar</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|-------------------|---------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
| D + T                 | 66                | 20                                    | 30,3±5,6 | 34                                  | 51,5     | 12                             | 18,2     |

Bu protokolla müalicə 73 xəstəyə tətbiq olunmuşdu. Müalicə əsnasında 3 xəstə müalicədən imtina etmiş, 3 xəstə müalicəyə qeyri requlyar gəldiyindən, 1 xəstə isə avtomobil qəzasında vəfat etdiyindən müalicənin nəticələri 66 xəstəyə görə hesablanmışdı. Müalicənin I xəttində 34 xəstə 4 AC + 4 T, 20 xəstə 6 kurs FAC, 6 xəstə 3 FEC + 3 T, 3 xəstə 6 FEC, 3 xəstə isə 6 kurs AT protokolu ilə kimyaterapiya qəbul etmişdi. Bütün xəstələr bir il müddətində 8 mg/kg yükləmə dozası ilə başlayıb, sonradan 6 mg/kg dozadan Trastuzumabla hədəf müalicə qəbul etmişdilər. I xətt müalicə bitdikdən 6-12 ay ərzində 22 xəstədə, 12-24 ay ərzində 38 xəstədə, 24-48 ay ərzində isə 6 xəstədə xəstəliyin proqressivləşməsi meydana çıxmışdı.

Tədqiqatın kriteriyalarına uyğun gələn 66 xəstənin D+T protokolu ilə müalicəsinin nəticələri aşağıdakı kimi olmuşdur:

- 20 xəstədə (30,3%) müalicə obyektiv effekt kimi dəyərləndirilmişdir. Bunlardan 8 (12,1%) xəstədə tam effekt, 12 (18,2%) xəstədə isə hissəvi effekt əldə edilmişdir.

- 34 (51,5%) xəstənin müalicə nəticələri stabilizasiya kimi qiymətləndirilmişdi.

- 12 (18,2 %) xəstənin müalicə nəticələri isə proqressivləşmə kimi qiymətləndirilmişdir.

Kimyaterapiya + Hədəf müalicə aldığı müddətdə müalicə nəticələri obyektiv effekt kimi qiymətləndirilən 20 xəstə sonradan yalnız 21 gündən bir 6 mg/kg dozada Trastuzumab qəbul etmişdir. Bütün xəstələr hər 3 aydan bir (xüsusi şikayətləri olduğu təqdirdə daha erkən) müvafiq müayinələrdən keçmiş və növbəti proqressə qədərki müddət izlənilmişdir. Proqress qeyd edilən andan etibarən remisiya müddəti hesablanır və tədqiqatda daxil edilirdi. Ən erkən proqressivləşmə qeyd edilən müddət 2,2 ay, ən uzun isə 27,0 ay qeyd edilmişdir. Ümumilikdə D+T protokolu ilə müalicə almış, sonradan tək Trastuzumab qəbul edən 20 xəstədə proqressivləşməyə qədər olan median müddət 7,8 ay  $\pm$  6,6 hesab edilmişdir (cədvəl 3.1.2 ).

**Cədvəl 3.1.2**

**Dosetaksel + Trastuzumab protokolu ilə müalicə zamanı obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin remisiya müddəti**

| Protokolun adı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D + T          | 20                                          | 7,8 ay $\pm$ 6,6                              |

FEC+T protokol ilə müalicə 68 xəstəyə tətbiq olunmuşdu. Müalicə əsnasında 6 xəstə müalicədən imtina etmiş, 4 xəstə isə müalicəyə qeyri rəqulyar gəlmişdir və buna görə də müalicənin nəticələri 58 xəstəyə görə hesablanmışdı. I xətt müalicə zamanı 27 xəstə 4 AC+4 T, 19 xəstə 6 T, 8 xəstə 3 FEC+3 T, 4 xəstə isə 6 TC protokolu ilə müalicə qəbul etmişdilər. D + T protokolunda olduğu kimi burada da bütün xəstələr bir il müddətində birinci kursu 8 mg/kg yükləmə dozası ilə

başlayıb, sonradan 6 mg/kg dozadan Trastuzumabla hədəf müalicə qəbul etmişdilər. I xətt müalicə bitdikdən 6-12 ay ərzində 24 xəstədə, 12-24 ay ərzində 24 xəstədə, 24-48 ay ərzində isə 10 xəstədə xəstəliyin proqressivləşməsi qeyd edilmişdi (cədvəl 3.1.3).

### Cədvəl 3.1.3

#### FEC + Trastuzumab protokolu ilə müalicə alan xəstələrin ümumi xarakteristikası və müalicə nəticələri

| Protokolun adı | Xəstə sayı | Obyektiv effekt əldə edilənlər | %    | Stabilizasiya qeyd olunanlar | %    | Proqress qeyd olunanlar | %    |
|----------------|------------|--------------------------------|------|------------------------------|------|-------------------------|------|
| FEC + T        | 58         | 18                             | 31,0 | 31                           | 53,4 | 9                       | 15,6 |

Tədqiqatın kriteriyalarına uyğun gələn 58 xəstənin FEC+T protokolu ilə müalicəsinin nəticələri aşağıdakı kimi olmuşdur:

- 18 xəstədə (31,0%) müalicə obyektiv effekt kimi dəyərləndirilmişdir. Bunlardan 6 (10,3%) xəstədə tam effekt, 12 (20,6%) xəstədə isə hissəvi effekt əldə edilmişdir.

- 31 (53,4%) xəstənin müalicə nəticələri stabilizasiya kimi qiymətləndirilmişdi.

- 9 (15,5%) xəstənin müalicə nəticələri isə proqressivləşmə kimi qiymətləndirilmişdir.

Kimyaterapiya + Hədəf müalicə aldığı müddətdə müalicə nəticələri obyektiv effekt kimi qiymətləndirilən 18 xəstə sonradan yalnız 21 gündən bir 6 mg/kg dozada Trastuzumab qəbul etmişdir. Bütün xəstələr hər 3 aydan bir (xüsusi şikayətləri olduğu təqdirdə daha erkən) müvafiq müayinələrdən keçmiş və növbəti proqressə qədərki müddət izlənilmişdir. Proqress qeyd edilən andan etibarən remisiya müddəti hesablanmış və tədqiqatda qeyd edilmişdir. Ən qısa remissiya müddəti 2,0 ay, ən uzun proqressivləşməyə qədərki müddət isə 30,5 ay kimi hesablanmışdı. Ümumilikdə FEC+T protokolu ilə müalicə almış, sonradan Tək Trastuzumab qəbul edən 18 xəstədə proqressivləşməyə qədər olan median müddət 8,2 ay hesab edilmişdir (cədvəl 3.1.4).

**Cədvəl 3.1.4****FEC + Trastuzumab protoklu ilə müalicə zamanı obyektiv əldə edilən xəstələrin remissiya müddəti**

| Protokolun adı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələr in sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| FEC + T        | 18                                           | 8,2 ay ± 6,1                                  |

Kapesitabin + Lapatinib protokol ilə müalicə öncədən 71 xəstəyə tətbiqi nəzərdə tutulmuşdu. Daha sonra 2 xəstə qeyri-müəyyən səbəblərdən müalicəni davam etdirmədiyindən və 3 xəstə müalicəyə qeyri requlyar gəldiyindən müalicənin nəticələri 66 xəstəyə görə hesablandı. Öncəki I xətt müalicə zamanı 31 xəstə 4 AC+4 T, 15 xəstə 6 AT, 6 xəstə 6 T, 5 xəstə 6 FEC, 3 xəstə 6 FAC, 2 xəstə isə TC protokolu ilə müalicə qəbul etmişdi. Trastuzumabın qəbulu da öncəki prokollarda olduğu kimi aparılmışdı. I xətt müalicə bitdikdən 6-12 ay ərzində 34 xəstədə, 12-24 ay ərzində 20 xəstədə, 24-48 ay ərzində isə 8 xəstədə yenidən xəstəliyin proqressivləşməsi qeyd olunmuşdu (cədvəl 3.1.5)

**Cədvəl 3.1.5****Kapesitabin+Lapatinib protoklolu ilə müalicə alan xəstələrin ümumi xarakteristikası və müalicə nəticələri**

| Protokolun adı | Xəstə sayı | Obyektiv effekt əldə edilənlər | % ± m    | Stabilizasiya qeyd olunanlar | %    | Proqress qeyd olunanlar | %   |
|----------------|------------|--------------------------------|----------|------------------------------|------|-------------------------|-----|
| Cap + Lap      | 62         | 36                             | 58,0±6,2 | 22                           | 35,5 | 4                       | 6,5 |

Tədqiqata cəlb edilən 62 xəstənin Cap+Lap protokolu ilə müalicəsinin nəticələri aşağıdakı kimi olmuşdur :

- 36 xəstədə (58,0%) müalicə obyektiv effekt kimi dəyərləndirilmişdir. Bunlardan 16 (25,8%) xəstədə tam effekt, 20 (32,2%) xəstədə isə hissəvi effekt əldə edilmişdir.

- 22 (35,5%) xəstənin müalicə nəticələri stabilizasiya kimi qiymətləndirilmişdi.

- 4 (6,5%) xəstənin müalicə nəticələri isə proqressivləşmə kimi qiymətləndirilmişdir.

Kapesitabinlə birlikdə müalicə aldığı müddətdə müalicə nəticələri obyektiv effekt kimi qiymətləndirilən 36 xəstə sonradan hər gün fasiləsiz 5 tablet (1250 mg) Lapatinib qəbul etmişdir. Bütün xəstələr hər 3 aydan bir (xüsusi şikayətləri olduğu təqdirdə isə daha erkən) müvafiq müayinələrdən keçmiş və növbəti proqresə qədərki müddət izlənilmişdir. Proqress qeyd edilən andan etibarən remisiya müddəti hesablanmış və tədqiqatda qeyd edilmişdir. Tədqiqat ərzində ən tez proqressivləşməyə qədərki müddət 3,0 ay, ən uzun remissiya müddəti isə 44,5 ay kimi hesablanmışdı. Ümumilikdə Cap+Lap protokolu ilə müalicə almış, sonradan tək Lapatinib qəbul edən 36 xəstədə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $11,5 \text{ ay} \pm 5,3$  hesab edilmişdir (cədvəl 3.1.6 ).

**Cədvəl 3.1.6**

**Kapesitabin + Lapatinib protokolu ilə müalicə zamanı obyektiv əldə edilən xəstələrin remissiya müddəti**

| Protokolun adı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Cap + Lap      | 36                                          | $11,5 \text{ ay} \pm 5,3$                     |

Qeyd etdiyimiz kimi tədqiq olunan qruplarda iki meyar əsas götürülürdü:

1. Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı
2. Obyektiv effekt əldə edilmiş xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət

Hər üç tədqiqat qrupunda 6 kursdan sonra müalicə nəticələri aşağıdakı cədvəldə verilmişdir.

**Cədvəl 3.1.7**

**Tədqiqata daxil olan bütün xəstələrin ümumi xarakteristikası və müalicə nəticələri**

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

Cədvəl 3.1.7-dən göründüyü kimi D + T və FEC + T protokolları ilə müalicə zamanı obyektiv effekt əldə edilənlərin faizləri demək olar ki, bir birinə çox yaxındır. Müvafiq olaraq  $30,3 \pm 5,7\%$  və  $31,0 \pm 6,1\%$ . Cap + Lap protokolu ilə müalicə zamanı əldə edilən nəticə  $58,0 \pm 6,3\%$  olmaqla hər iki protokolu kifayət qədər üstələyir.

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

Müalicə nəticəsi obyektiv effekt kimi qiymətləndirilən xəstələrdə xəstəliyin növbəti proqressivləşməsinə qədərki müddət isə aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl 3.1.8).

Bu cədvələ də nəzər saldıqda görünür ki, Cap + Lap protokolu ilə müalicəsini davam etdirən xəstələrdə xəstələrdə növbəti proqressivləşməyə qədərki müddət digər iki qrupla müqayisədə daha uzundur. Müvafiq olaraq  $11,5 \text{ ay} \pm 5,3$  qarşı  $7,8 \text{ ay} \pm 6,6$  və  $8,2 \text{ ay} \pm 6,1$

**Cədvəl 3.1.8**

**Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin remissiya müddəti**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D + T            | 66                    | 20                                          | $7,8 \text{ ay} \pm 6,6$                      |
| FEC + T          | 58                    | 18                                          | $8,2 \text{ ay} \pm 6,1$                      |
| Cap + Lap        | 62                    | 36                                          | $11,5 \text{ ay} \pm 5,3$                     |
| Cəmi             | 186                   | 74                                          | $9,7 \text{ ay} \pm 5,8$                      |

### **3.2. Müalicənin effektivliyinə təsir edə biləcək prediktiv və proqnostik faktorlara uyğun əldə edilən nəticələr**

Müalicənin nəticələrinə təsir edə biləcək prediktiv və proqnostik faktorlar – Yaş, Ki-67, Grade, metastaz ocaqlarının lokalizasiyası ayrı-ayrılıqda öyrənilib, xüsusi qeyd edilmişdir.

#### **3.2.1. Tədqiq olunan protokollarda xəstələrin yaşlarına uyğun effektivliyin öyrənilməsi**

Artıq uzun illərdir məlumdur ki, 50 - 55 yaşlar SVX üçün pik yaş intervalı sayılır. Amma son illərdə xəstəliyin cavanlaşması bütün qitələr üzrə qeyd edilməkdədir. Bunu da səbəbləri kimi ekologiyaanın çirklənməsi, qidalanmada GMO qidaların faizinin artması göstərilə də, əsas səbəb kimi qadınların daha gec yaşlarda ana olmağı planlaşdırmaları durur. Qadınların cəmiyyətdə daha aktiv fəaliyyət göstərdiyi inkişaf etmiş dövlətlərdə bu özünü daha qabarıq göstərməkdədir.

Eyni zamanda bütün xəstələrin 15-20%-nin anamnezində birinci dərəcəli qohumlarında SVX-in olması qeyd edilir. Gənc xəstələrdə xəstəliyin daha çox irsi meyilliyyətin olması özünü daha bariz göstərməkdədir.

Bütün SVX olan xəstələrin 70%-dən çoxunu hormon pozitiv qrup təşkil etdiyindən bunu əsasən klimaks dövrü ilə əlaqədar baş verən hormonal dəyişikliklə əlaqəli olduğu düşünülür. Amma hormonal statusundan asılı olmayaraq gənc xəstələrdə xəstəliyin daha aqressiv gedişi birmənalı olaraq artıq hər kəs tərəfindən qəbul edilmişdir. Məhz bunu şərtləndirən amillərə şişin daha aşağı diferensasiya dərəcəsinə malik olması (G-3), limfa-vaskulyar invaziyasının olması, eləcə də yüksək proliferasiya indeksi aiddir.

Daha yaşlı xəstələrdə isə əsasən yanaşı digər xəstəliklərinin olması müalicənin tam həcmdə aparıla bilinməməsinə gətirib çıxarır. Belə ki, aparılan şiş ələyhinə müalicədə istifadə olunan preparatların yanaşı gedən xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunan preparatlarla uyuşmaya bilər. Eyni zamanda toksiki təzahürlərin



qabarıq meydana çıxması ilə əlaqədar məcburi müalicəvi dozaların reduksiyları yaşlı xəstələrdə ən çox təsadüf edilən hallardandır.

Tədqiqatda xəstələr üç yaş qrupu üzrə (30-49 yaş; 50-65 yaş; 65-70 yaş) bölünmüş və ayrı-ayrılıqda tədqiq edilmişdir. Xəstələrin ən gəncinin 30, ən yaşlısının isə 69 yaşı var idi. Median yaş 54-ə bərabər idi. Bu qeyd edilən yaşlar xəstələrin II xətt müalicəyə başladıkları anda xəstələrin malik olduqlarıdır. İlk diaqnoz qoyulub I xətt müalicəyə başlayan zaman isə hazırkı yaşlarından maksimum 6 - 36 ay gənc olmuşlar. Biz bunun nəticələrə bir o qədər təsir etməyəcəyini hesab etmişik (cədvəl 3.2.1)

**Cədvəl 3.2.1**

**30-49 yaş arası xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |             | Stabilizasiya |             | Proqressivləşmə |            |
|------------------|------------|-----------------|-------------|---------------|-------------|-----------------|------------|
|                  |            | n               | % ± m       | n             | % ± m       | n               | % ± m      |
| D+T              | 25         | 7               | 28,0 ± 8,9  | 14            | 56,0 ± 9,9  | 4               | 16,0 ± 7,3 |
| FEC+T            | 17         | 5               | 29,4 ± 11,0 | 9             | 52,9 ± 12,1 | 3               | 17,7 ± 9,3 |
| Cap+Lap          | 22         | 10              | 45,5 ± 12,1 | 11            | 50,0 ± 10,7 | 1               | 4,5 ± 4,4  |
| Cəmi             | 64         | 22              | 34,4 ± 5,9  | 34            | 53,1 ± 6,2  | 8               | 12,5 ± 4,1 |

Cədvəldən göründüyü kimi nisbətən daha gənc olan 64 xəstənin 22-sində obyektiv effekt əldə edilmişdir. D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 28%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 29,4%-ində, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 45,5%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur. Eyni zamanda D+T protokolu ilə 16%, FEC+T protokolu ilə 17,7%, Cap+Lap protokolu ilə 4,5% xəstədə proqressivləşmə qeyd olunmuş və onların müalicə protokolunu dəyişdirmək zərurəti yaranmışdır.

Orta yaş qrupuna daxil etdiyimiz 92 xəstənin 44-ündə obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Protokollar üzrə effektivlik aşağıdakı kimi olmuşdur: D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 39,4%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 38,7%-ində, Cap+Lap sxemilə müalicə alan xəstələrin isə 47,8%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur. Eyni zamanda D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 15,1%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin

9,7 %-ində, Cap+Lap protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin isə 10,9%-ində proqressivləşmə qeyd edildiyindən müalicə taktikasını dəyişmək zərurəti meydana çıxmışdı (cədvəl 3.2.2)

**Cədvəl 3.2.2**

**50-64 yaş arası xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |          | Stabilizasiya |          | Proqressivləşmə |          |
|------------------|------------|-----------------|----------|---------------|----------|-----------------|----------|
|                  |            | n               | % ± m    | n             | % ± m    | n               | % ± m    |
| D+T              | 33         | 13              | 39,4±8,5 | 15            | 45,5±8,7 | 5               | 15,1±6,2 |
| FEC+T            | 31         | 12              | 38,7±8,7 | 16            | 51,6±9,0 | 3               | 9,7±5,3  |
| Cap+Lap          | 28         | 19              | 67,9±8,8 | 7             | 25,0±8,2 | 2               | 7,1± 4,9 |
| Cəmi             | 92         | 44              | 47,8±5,2 | 38            | 41,3±5,1 | 10              | 10,9±3,2 |

Daha yaşlı qrupa (65-70 yaş) 30 xəstə daxil idi ki, bunlardan da yalnız 8-ində (26,7%) obyektiv effekt əldə edilmişdir. Protokollar üzrə effektivlik isə aşağıdakı kimi idi. Təəssüf ki, D+T protokolu ilə müalicə alan 8 xəstənin heç birində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmadı. FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 10%-ində, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 58,3%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur (cədvəl 3.2.3). Digər yaş qruplarla nisbətən daha yaşlı qruplarda Cap+Lap protokolunun üstünlüyü özünü daha qabarıq göstərirdi.

**Cədvəl 3.2.3**

**65 - 70 yaş arası xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |           | Stabilizasiya |           | Proqressivləşmə |           |
|------------------|------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
|                  |            | n               | % ± m     | n             | % ± m     | n               | % ± m     |
| D+T              | 8          | -               | -         | 5             | 62,5±17,1 | 3               | 37,5±17,1 |
| FEC+T            | 10         | 1               | 10,0±9,5  | 6             | 60±15,5   | 3               | 30±14,5   |
| Cap+Lap          | 12         | 7               | 58,3±14,2 | 4             | 33,3±13,6 | 1               | 8,4±8,0   |
| Cəmi             | 30         | 8               | 26,7±8,1  | 15            | 50±9,1    | 7               | 23,3±7,7  |

Cədvəl 3.2.4-də göründüyü kimi daha gənc yaş qrupuna daxil olan 64 xəstənin 22-sində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi:

- D+T protokolu üzrə 7 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $7,3 \text{ ay} \pm 5,8$ ;
- FEC+T protokolu ilə 5 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $9,0 \text{ ay} \pm 2,1$ ;
- Cap+Lap protokolu ilə 10 xəstədə obyektiv effekt əldə olundu ki, burada da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $12,1 \text{ ay} \pm 5,3$  idi.

**Cədvəl 3.2.4**

**30-49 yaş arası obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti proqresə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 25                    | 7                                           | $7,3 \text{ ay} \pm 5,8$                      |
| FEC+T            | 17                    | 5                                           | $9,0 \text{ ay} \pm 2,1$                      |
| Cap+Lap          | 22                    | 10                                          | $12,1 \text{ ay} \pm 5,3$                     |
| Cəmi             | 64                    | 22                                          | $10,6 \pm 5,8$                                |

Orta yaş qrupuna (50-64 yaş) daxil olan 92 xəstənin 44-ündə obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi (cədvəl 3.2.5)

- D+T protokolu üzrə 13 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $8,1 \text{ ay} \pm 4,8$ ;
- FEC+T protokolu ilə 12 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $8,0 \text{ ay} \pm 3,0$ ;

- Cap+Lap protokolu ilə 19 xəstədə obyektiv effekt əldə olundu ki, burada da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $11,9 \text{ ay} \pm 3,2$  idi.

**Cədvəl 3.2.5**

**50 - 64 yaş arası obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti proqressə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 33                    | 13                                          | $8,1 \text{ ay} \pm 4,8$                      |
| FEC+T            | 31                    | 12                                          | $8,0 \text{ ay} \pm 3,0$                      |
| Cap+Lap          | 28                    | 19                                          | $11,9 \text{ ay} \pm 3,2$                     |
| Cəmi             | 92                    | 44                                          | $9,7 \text{ ay} \pm 3,6$                      |

Daha yaşlı qrupa (65-70 yaş) daxil olan 30 xəstənin yalnız 8-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi (cədvəl 3.2.6). Qeyd olunan yaş qrupunda D+T protokolu üzrə heç bir xəstədə obyektiv effekt əldə edilməmişdir.

FEC+T protokolu ilə 1 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 6,0 ay Cap+Lap protokolu ilə 10 xəstədə obyektiv effekt əldə olundu ki, burada da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $9,3 \text{ ay} \pm 5,7$  idi.

**Cədvəl 3.2.6**

**65-70 yaş arası obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti proqressə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 8                     | -                                           | -                                             |
| FEC+T            | 10                    | 1                                           | 6,0 ay                                        |
| Cap+Lap          | 12                    | 7                                           | $9,8 \text{ ay} \pm 6,2$                      |
| Cəmi             | 30                    | 8                                           | $9,3 \text{ ay} \pm 5,7$                      |

### 3.2.2. Tədqiq olunan protokollarda Ki-67 proliferasiya indeksinə uyğun effektivliyin öyrənilməsi

Ki-67 - hüceyrə siklinin qiymətləndirilməsində universal marker rolu oynayan bir göstəricidir. Ki-67 zülalının ekspressiyası ilə hüceyrənin proliferativ aktivliyini müəyyən etmək olur. Belə ki, hüceyrə siklinin müxtəlif fazalarında proliferasiya edən hüceyrələrdə Ki-67-yə qarşı anticisimlər meydana çıxır. Eyni zamanda müəyyən edilib ki, Ki-67 yalnız bölünməkdə olan hüceyrələrdə aşkar edilir. Məhz buna görə də insan orqanizmdə şiş proseslərində o proliferasiyanın ən etibarlı və dəqiq markeri kimi qəbul edilir.

Tədqiqatımızda Ki-67 <15% olan xəstələri aşağı risk qrupu, 15-30% olan hallar orta risk qrupu, 30% < - hallar isə yüksək risk qrupu kimi dəyərləndirilirdi.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin yalnız 24- ində Ki-67 indeksi 15%-dən aşağı olmuşdur. D+T protoklu ilə müalicə alan xəstələrin 41,7%-də, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 60,0%-də, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 57,1%-də obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Eyni zamanda D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 25%-də proqressivləşmə qeyd edilmiş və müalicə taktikasını dəyişdirmək zərurəti yaranmışdı. Ki-67 indeksi 15%-dən aşağı olan xəstələrdə toplam 50%-ində obyektiv effekt, 12,5%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilmişdi (cədvəl 3.15)

**Cədvəl 3.2.7**

**Ki-67 <15% - ə malik xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |            | Stabilizasiya |           | Proqressivləşmə |            |
|------------------|------------|-----------------|------------|---------------|-----------|-----------------|------------|
|                  |            | n               | % ± m      | n             | % ± m     | n               | % ± m      |
| D+T              | 12         | 5               | 41,7±26,4  | 4             | 33,3±13,6 | 3               | 25,0 ±12,5 |
| FEC+T            | 5          | 3               | 60,0 ±21,9 | 2             | 40 ±21,9  | -               | -          |
| Cap+Lap          | 7          | 4               | 57,1 ±18,7 | 3             | 42,9±18,7 | -               | -          |
| Cəmi             | 24         | 12              | 50 ±10,2   | 9             | 37,5±9,9  | 3               | 12,5±6,8   |

Tədqiqat zamanı 52 xəstədə Ki-67 indeksi 15-30% civarında olmuşdur. D+T protoklu ilə müalicə alan xəstələrin 26,7%-də, FEC+T protoklu ilə müalicə alan xəstələrin 43,5%-də, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 78,6%-də obyektiv effekt əldə edilmişdi. Eyni zamanda D+T protokolu ilə xəstələrin 6,7%-ində, FEC+T protoklu ilə xəstələrin 17,4%-ində, Cap+Lap protoklu ilə isə xəstələrin 7,1 %-ində proqressivləşmə qeyd edildi. Kİ-67 indeksi 15-30% civarında olan xəstələrdə toplam 48,1%-ində obyektiv effekt, 11,5%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilirdi (cədvəl 3.2.8)

**Cədvəl 3.2.8**

**Ki-67 15-30%-ə malik xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |           | Stabilizasiya |           | Proqressivləşmə |           |
|------------------|------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
|                  |            | n               | % ± m     | n             | % ± m     | n               | % ± m     |
| D+T              | 15         | 4               | 26,7±11,4 | 10            | 66,6±12,2 | 1               | 6,7±6,5   |
| FEC+T            | 23         | 10              | 43,5±10,3 | 9             | 39,1±10,2 | 4               | 17,4±7,9  |
| Cap+Lap          | 14         | 11              | 78,6±10,9 | 2             | 14,3±9,4  | 1               | 7,1±6,9   |
| Cəmi             | 52         | 25              | 48,1±6,9  | 21            | 40,4±6,8  | 6               | 11,5 ±4,4 |

Tədqiqatdakı 110 xəstədə Ki-67 indeksi 30%-dən yuxarı qeyd olunmuşdu. Burada da D+T protoklu ilə müalicə alan xəstələrin 28,2%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 16,7%-ində, Cap+Lap protoklu ilə müalicə alan xəstələrin 51,2%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Amma D+T protoklu ilə xəstələrin 20,5%-ində, FEC+T protoklu ilə xəstələrin 16,6%-ində, Cap+Lap protoklu ilə müalicə olunan xəstələrin isə 14,5%-ində proqressivləşmə qeyd olundu. Yüksək proliferasiya indeksi olan xəstələrin 33,6%-də obyektiv effekt 14,5%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilirdi (cədvəl 3.2.9)

Cədvəl 3.2.9

**Ki- 67 > 30% - ə malik xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |          | Stabilizasiya |          | Proqressivləşmə |          |
|------------------|------------|-----------------|----------|---------------|----------|-----------------|----------|
|                  |            | n               | % ± m    | n             | % ± m    | n               | % ± m    |
| D+T              | 39         | 11              | 28,2±7,2 | 20            | 51,3±8,0 | 8               | 20,5±6,5 |
| FEC+T            | 30         | 5               | 16,7±6,8 | 20            | 66,7±8,6 | 5               | 16,6±6,8 |
| Cap+Lap          | 41         | 21              | 51,2±7,8 | 17            | 41,5±7,7 | 3               | 7,3±4,1  |
| Cəmi             | 110        | 37              | 33,6±4,5 | 57            | 51,9±6,7 | 16              | 14,5±3,4 |

Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbə proqresə qədər olan müddətin təyini edilməsi zamanı, Ki-67 indeksi 15 %-dən aşağı olan xəstələrdən 24 xəstənin 12-sində obyektiv effekt əldə edilmişdir. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi olmuşdur:

- D+T protokolu üzrə 5 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 10,5 ay ± 7,4 olmuşdur.

- FEC+T protokolu üzrə 3 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 13,9 ay ± 3,0 olmuşdur.

- Cap+Lap protokolu üzrə 4 xəstədə obyektiv effekt əldə edilirdi ki, bu xəstələrdə də proqressivləşməyə qədər olan müddət 14,9 ay ± 3,2 hesablanmışdı (cədvəl 3.2.10)

Cədvəl 3.2.10

**Ki- 67 < 15%- ə malik obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbə proqresə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 12                    | 5                                           | 10,5 ay ± 7,4                                 |
| FEC+T            | 5                     | 3                                           | 13,9 ay ± 3,0                                 |
| Cap+Lap          | 7                     | 4                                           | 14,9 ay ± 3,2                                 |
| Cəmi             | 24                    | 12                                          | 12,8 ± 4,9                                    |

Ki-67 indeksi 15-30% olan xəstələrdən 52 xəstənin 25-ində obyektiv effekt əldə edilmişdir. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi olmuşdur:

D+T protokolu üzrə 4 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $9,8 \text{ ay} \pm 3,7$  olmuşdur.

FEC+T protokolu üzrə 10 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $7,6 \text{ ay} \pm 6,9$  olmuşdur.

Cap+Lap protokolu üzrə 11 xəstədə obyektiv effekt əldə edilirdi ki, bu xəstələrdə də proqressivləşməyə qədər olan müddət  $12,1 \text{ ay} \pm 5,6$  hesablanmışdı (cədvəl 3.2.11)

**Cədvəl 3.2.11**

**Ki- 67 15- 30%-ə malik obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti proqressə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 15                    | 4                                           | $9,8 \text{ ay} \pm 3,7$                      |
| FEC+T            | 23                    | 10                                          | $7,6 \text{ ay} \pm 6,9$                      |
| Cap+Lap          | 14                    | 11                                          | $12,1 \text{ ay} \pm 5,0$                     |
| Cəmi             | 52                    | 25                                          | $9,9 \text{ ay} \pm 5,6$                      |

Ki-67 indeksi 30%-dən yuxarı olan xəstələrdən 110 xəstənin 37-sində obyektiv effekt əldə edilmişdir. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi olmuşdur: (cədvəl 3.2.12)

**Cədvəl 3.2.12**

**Ki- 67 > 30% - ə malik obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti proqressə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 39                    | 11                                          | $5,8 \text{ ay} \pm 3,8$                      |
| FEC+T            | 30                    | 5                                           | $6,1 \text{ ay} \pm 2,1$                      |
| Cap+Lap          | 41                    | 21                                          | $10,6 \text{ ay} \pm 5,3$                     |
| Cəmi             | 110                   | 37                                          | $8,6 \pm 4,4$                                 |



- D+T protokolu üzrə 11 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $5,8 \text{ ay} \pm 3,8$  olmuşdur.

- FEC+T protokolu üzrə 5 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $6,1 \text{ ay} \pm 2,1$  olmuşdur

- Cap+Lap protokolu üzrə 21 xəstədə obyektiv effekt əldə edilirdi ki, bu xəstələrdə də proqressivləşməyə qədər olan müddət  $8,6 \text{ ay} \pm 4,4$  hesablanmışdı.

### **3.2.3. Tədqiq olunan protokollarda G (grade) –Bədlilik dərəcəsinə uyğun effektivliyin öyrənilməsi**

G (grade) - histoloji bədlilik dərəcəsi önəmli bir proqnostik faktordur. Amma subyektiv bir parametrdir. Dərəcələndirmədə AJCC mərhələləndirmə sistemi tərəfindən Bloom-Scarff-Richardson-un Elston-Ellis modifikasiyası məsləhət görülür. Bir şişin üç morfoloji xüsusiyyətini dəyərləndirərək bədlilik dərəcəsinə qiymətləndirirlər. Bunlar- tubul forması, nüvə pleomorfizmi və mitozların sayıdır. Qiymətləndirmə 1-dən 9-a qədər aparılır: Grade I (yaxşı) - 3-5 bal, Grade II (orta) - 6-7 bal, Grade III (pis) - 8-9 bal. Bədlilik dərəcəsi yüksəldikcə proqnoz pisləşir.

Cədvəl 3.2.13-dən göründüyü kimi tədqiqata daxil olan xəstələrin yalnız 20-sində Grade I olmuşdur. Eyni zamanda D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 28,6%-də, FEC+T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 44,5%-də, Cap+Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə tən yarısında, yəni 50%-ində obyektiv effekt əldə edilmişdir. Amma bununla yanaşı D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 14,3%-ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 22,2%-ində proqressivləşmə qeyd edilmiş və müalicə protokolu dəyişdirilərək başqa sxemlər seçilmişdi. Ümumilikdə Grade I olan xəstələrin toplam 40%-ində obyektiv effekt, 15%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilmişdi.

**Cədvəl 3.2.13****GRADE I uyğun xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |            | Stabilizasiya |            | Proqressivləşmə |           |
|------------------|------------|-----------------|------------|---------------|------------|-----------------|-----------|
|                  |            | n               | % ± m      | n             | % ± m      | n               | % ± m     |
| D+T              | 7          | 2               | 28,6±17,1  | 4             | 57,1±18,7  | 1               | 14,3±13,2 |
| FEC+T            | 9          | 4               | 44,5m=16,6 | 3             | 33,3m=15,7 | 2               | 22,2±13,9 |
| Cap+Lap          | 4          | 2               | 50,0±25,0  | 2             | 50,0±25,0  | -               | -         |
| Cəmi             | 20         | 8               | 40,0±10,9  | 9             | 45,0±11,1  | 3               | 15m=8,0   |

Cədvəl 3.2.14-dən göründüyü kimi xəstələrin böyük bir əksəriyyəti yəni 98 xəstədə bədlilik dərəcəsi Grade II olmuşdur. D+T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 36,8%-ində FEC + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 35,5%-ində Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 44,9%-ində obyektiv effekt əldə edilmişdi. Həmçinin D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 15,8% -ində, FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 6,4%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 9,2%-ində proqress qeyd olundu. Grade II olan xəstələrin ümumilikdə 44,9%-ində obyektiv effekt, 9,2%-ində isə proqressivləşmə qeyd edilmişdir.

**Cədvəl 3.2.14****GRADE II uyğun xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |          | Stabilizasiya |           | Proqressivləşmə |          |
|------------------|------------|-----------------|----------|---------------|-----------|-----------------|----------|
|                  |            | n               | % ± m    | n             | % ± m     | n               | % ± m    |
| D+T              | 38         | 14              | 36,8±7,8 | 18            | 47,4±8,1  | 6               | 15,8±5,9 |
| FEC+T            | 31         | 11              | 35,5±8,6 | 18            | 58,1±8,9  | 2               | 6,4±4,4  |
| Cap+Lap          | 29         | 19              | 65,5±8,8 | 9             | 31,0± 8,6 | 1               | 3,5±3,4  |
| Cəmi             | 98         | 44              | 44,9±5,0 | 45            | 45,9±5,0  | 9               | 9,2±2,9  |

Bədlilik dərəcəsi Grade III olan 68 xəstə tədqiqata daxil edilmişdir. D+T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 19%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 16,7%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin isə

32,4%-ində obyektiv effekt əldə olunmuşdur. Eyni zamanda da D + T protoklu ilə müalicə olunan xəstələrin 23,8%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin 27,8%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə olunan xəstələrin isə 19,1%-ində progressivləşmə qeyd edilmiş, protokolu dəyişmək zərurəti meydana çıxmışdır. Grade III olan xəstələrin toplam 32,4%-ində obyektiv effekt əldə edilmiş, 19,1% xəstələrdə isə progressivləşmə qeyd edilmişdir (cədvəl 3.2.15).

**Cədvəl 3.2.15**

**GRADE III - ə uyğun xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |          | Stabilizasiya |           | Progressivləşmə |           |
|------------------|------------|-----------------|----------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
|                  |            | n               | % ± m    | n             | % ± m     | n               | % ± m     |
| D + T            | 21         | 4               | 19,0±8,6 | 12            | 57,2±10,8 | 5               | 23,8±9,3  |
| FEC + T          | 18         | 3               | 16,7±8,8 | 10            | 55,5±11,7 | 5               | 27,8±10,6 |
| Cap+Lap          | 29         | 15              | 51,7±9,3 | 11            | 37,9±9,0  | 3               | 10,4±5,7  |
| Cəmi             | 68         | 22              | 32,4±5,7 | 33            | 48,5±6,1  | 13              | 19,1±4,8  |

Tədqiqat zamanı Grade I olan 20 xəstənin yalnız 8-ində obyektiv effekt əldə edilmişdir. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi olmuşdur:

D+T protokolu üzrə müalicə olunan 7 xəstənin 2-sində obyektiv effekt əldə edilmiş, progressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,8 ay± 6,8;

FEC+T protokolu ilə müalicə olunan 9 xəstənin 4-ində obyektiv effekt əldə edilmiş, progressivləşməyə qədər olan müddət 9,6 ay±7,1; Cap+Lap protokolu ilə müalicə olunan 4 xəstənin 2-sində obyektiv effekt əldə edilmiş, progressivləşməyə qədər olan müddət isə 14,5 ay ± 6,3 olmuşdur (cədvəl 3.2.16).

**Cədvəl 3.2.16**

**Grade I - ə uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə növbəti progressə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Progressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 7                     | 2                                           | 8,8 ay ± 6,8                                  |
| FEC+T            | 9                     | 4                                           | 9,6 ay ± 7,1                                  |
| Cap+Lap          | 4                     | 2                                           | 14,5 ay ± 6,3                                 |
| Cəmi             | 20                    | 8                                           | 10,6 ± 6,8                                    |

Grade II olan 98 xəstənin 44-ündə obyektiv effekt əldə edilmişdir ki, bunlar da protokollara uyğun aşağıdakı qaydada olmuşdur:

D+T protokolu ilə müalicə olunan 38 xəstənin 14-ündə obyektiv effekt əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $8,0 \text{ ay} \pm 6,7$ ;

FEC+T protokolu ilə müalicə olunan 31 xəstənin 11-ində obyektiv effekt əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $8,3 \text{ ay} \pm 5,5$ ;

Cap+Lap protokolu ilə müalicə olunan 29 xəstənin 19-unda obyektiv effekt əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət isə orta hesabla  $11,6 \text{ ay} \pm 5,0$ ; kimi qiymətləndirilmişdir (cədvəl 3.2.17).

Tədqiqat zamanı GRADE III kimi qəbul olunan 68 xəstənin 22-sində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur ki, bunlar da protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi (cədvəl 3.2.18).

**Cədvəl 3.2.17**

**GRADE II - ə uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə  
növbəti proqresə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 38                    | 14                                          | $8,0 \text{ ay} \pm 6,7$                      |
| FEC+T            | 31                    | 11                                          | $8,3 \text{ ay} \pm 5,5$                      |
| Cap+Lap          | 29                    | 19                                          | $11,6 \text{ ay} \pm 5,0$                     |
| Cəmi             | 98                    | 44                                          | $9,6 \pm 5,7$                                 |

**Cədvəl 3.2.18**

**Grade III –ə uyğun obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə  
növbəti proqresə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 21                    | 4                                           | $6,6 \text{ ay} \pm 5,9$                      |
| FEC+T            | 18                    | 3                                           | $6,2 \text{ ay} \pm 6,8$                      |
| Cap+Lap          | 29                    | 15                                          | $10,9 \text{ ay} \pm 5,6$                     |
| Cəmi             | 68                    | 22                                          | $9,4 \pm 5,8$                                 |

Cədvəl 3.218-dən göründüyü kimi D+T protokolu ilə müalicə olunan 21 xəstənin 4-ündə obyektiv effekt əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $6,6 \text{ ay} \pm 5,9$ . FEC+T protokolu ilə müalicə olunan 18 xəstənin 3-ündə obyektiv effekt əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $6,2 \text{ ay} \pm 6,8$ . Cap+Lap protokolu ilə müalicə olunan 29 xəstənin 15-ində obyektiv effekt əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət isə orta hesabla  $10,9 \text{ ay} \pm 5,6$  kimi qiymətləndirilmişdir.

### **3.2.4 Tədqiq olunan protokollarda metastazların lokalizasiyasına uyğun effektivliyin öyrənilməsi**

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

Cəmi 6 xəstədə (3,2%) fərqli immunohistokimyəvi müayinə cavabı müəyyən edildi və həmin xəstələr tədqiqata daxil edilmədi.

Tədqiqat zamanı 65 xəstədə yalnız ağciyər metastazına rast gəlinmişdi. Xəstələrdə III və VI kurslardan sonra, eləcə də yalnız hədəf müalicə aldıkları müddətdə hər üç aydan bir xəstələrin ağciyərlərinin mütləq komputer tomoqrafiya müayinəsi aparılırdı. Müayinələrin nəticələri öncəkilərlə müqayisə olunaraq xəstəliyin dinamikası barədə rəy formalaşdırırdı (cədvəl 3.2.19).

**Yalnız Ağciyər metastazı olan xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |           | Stabilizasiya |           | Proqressivləşmə |           |
|------------------|------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
|                  |            | n               | % ± m     | n             | % ± m     | n               | % ± m     |
| D+T              | 29         | 7               | 24,1±7,9  | 17            | 58,6±9,1  | 5               | 17,3±7,0  |
| FEC+T            | 15         | 3               | 20,0±10,3 | 9             | 60,0±12,6 | 3               | 20,0±10,3 |
| Cap+Lap          | 21         | 9               | 42,9±10,8 | 10            | 47,6±10,9 | 2               | 9,5±6,4   |
| Cəmi             | 65         | 19              | 29,2±5,6  | 36            | 55,4±6,2  | 10              | 15,4±4,5  |

12 xəstədə tədqiqata daxil edildiyi zaman yanaşı olaraq plevrit də aşkar edilmişdi. Həmin xəstələrin 3-ünə yalnız simptomatik müalicə aparıldı, 9-unda isə invaziv radiologiya şöbəsində plevranın katerizasiyası əməliyyatı icra edilməsi zərurəti yarandı. Müalicə əsnasında proqressivləşən 2 xəstə istisna olmaqla bütün xəstələrdə kimyaterapiya müalicəsinin sonunda ağciyərlərdə plevral maye aşkar edilmədi. Katerizasiya olunmuş xəstələrdə drenajlar çıxarıldı. Bu lokalizasiyada metastazı olan xəstələrdə aparılan müalicənin nəticələri bütövlükdə aşağıdakı kimi oldu:

D + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 24,1%-ində, FEC + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin 20,0%-ində, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 42,9%-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün oldu. Amma D + T protokolu ilə 17,3%, FEC + T protokolu ilə 20,0%, Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin isə 15,4%-ində proqressivləşmə qeyd edildi və müalicə protokolunu dəyişdirmək zərurəti yarandı.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin ən böyük qrupunu yalnız sümük metastazı olan xəstələr təşkil edirdi. 88 xəstədə yalnız sümük metastazı meydana çıxmışdı. Bu xəstələrdə sümük metastazları hələ I xətt müalicə zamanı osteossintiqrafiya müayinəsi ilə təsdiq edilmişdi. II xətt müalicəyə başlamazdan öncə də xəstələr həmin müayinədən keçir, daha sonra metastaz zonalarında MRT müayinəsi aparılırdı. Kimyaterapiya aparılan müddətdə III və VI kursun sonunda, yalnız hədəf müalicə aparıldıqda isə hər üç aydan bir metastaz ocaqları MRT müayinəsindən keçirilirdi.

Hər altı aydan bir isə xəstələrdə təkrar osteossintiqrafiya müayinəsi aparılırdı. Müayinələrin nəticələri öncəkilərlə müqayisə olunaraq xəstəliyin dinamikası barədə rəy formalaşdırırdı (cədvəl 3.2.20)

**Cədvəl 3.2.20**

**Yalnız sümük metastazı olan xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |          | Stabilizasiya |          | Proqressivləşmə |         |
|------------------|------------|-----------------|----------|---------------|----------|-----------------|---------|
|                  |            | n               | % ± m    | n             | % ± m    | n               | % ± m   |
| D+T              | 27         | 12              | 44,4±9,5 | 13            | 48,2±9,6 | 2               | 7,4±5,0 |
| FEC+T            | 36         | 15              | 41,7±8,2 | 19            | 52,8±8,3 | 2               | 5,5±3,8 |
| Cap+Lap          | 25         | 18              | 72,0±8,9 | 6             | 24,0±8,5 | 1               | 4,0±3,9 |
| Cəmi             | 88         | 45              | 51,1±5,4 | 38            | 43,2±5,3 | 5               | 5,7±2,5 |

I xətt müalicə zamanı bisfosanat istifadə olunmayan 16 xəstədə 1 il müddətinə 21-28 gündən bir, 2-ci il isə hər 3 aydan bir Zoledron turşusu 4 mg v/d təyin edilirdi. Öncə Zoledron turşusu təyin olunmuş və bisfosfanatların təyinatı davam edən 62 xəstədə isə müalicə göstərilən ardıcılıq üzrə 2 ilə qədər aparılırdı.

Tədqiqata daxil olan 33 xəstədə ağciyər və sümük orqanlarından başqa baş beyin metastazı da aşkar edilirdi. Bu xəstələrin I xətt müalicədən öncə 20-sində ağciyər, 12-sində sümük, 1-ində isə hər iki orqana metastaz aşkar edilmişdi. Tədqiqat zamanı isə 16 xəstədə ağciyər və baş beyin, 9 xəstədə sümük və baş beyin, 8 xəstədə isə hər üç orqana-ağciyər, sümük və baş beyinə müştərək metastazlara rast gəlinirdi (cədvəl 3.2.21)

**Cədvəl 3.2.21**

**Müştərək (ağciyər, sümük, baş beyin) metastazı olan xəstələrin 6 kurs müddətindəki müalicə nəticələri**

| Müalicə sxemləri | Xəstə sayı | Obyektiv effekt |           | Stabilizasiya |           | Proqressivləşmə |           |
|------------------|------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
|                  |            | n               | % ± m     | n             | % ± m     | n               | % ± m     |
| D+T              | 10         | 1               | 10,0±9,5  | 4             | 40,0±15,5 | 5               | 50,0±15,8 |
| FEC+T            | 7          | -               | -         | 3             | 42,9±18,7 | 4               | 57,1±18,7 |
| Cap+Lap          | 16         | 9               | 56,3±12,4 | 6             | 37,5±12,1 | 1               | 6,2±6,0   |
| Cəmi             | 33         | 10              | 30,3±8,0  | 13            | 39,4±8,5  | 10              | 30,3±8,0  |

Tədqiqata daxil edilməzdən öncə bütün baş beyin metastazı olan xəstələr şüa terapiya və nevropatoloqla konsultasiya olunurdu. İlk etapda şüa müalicəsinin aparılması qərarına gəlinirdisə həmin xəstələr tədqiqata daxil edilmirdi.

Eyni zamanda ağciyər metastazı olan 20 xəstədən 3-ündə plevrit də aşkar edilmişdi ki, onlar da müvafiq qaydada invaziv radioloqlar tərəfindən müalicə əsnasında katektizasiya olundular.

Sümük metastazı olan 12 xəstədə də müvafiq olaraq bisfosfanat müalicəsi qəbul olunmuş qayda üzrə aparılırdı.

Tədqiqat ərzində III və VI kurslardan sonra, eləcə də yalnız hədəf müalicə aldıkları müddətdə hər üç aydan bir baş beyinin MRT müayinəsi aparılırdı. Ağciyərlər və sümüklərdəki metastaz ocaqları isə bu orqanların ayrı-ayrılıqda metastazlarının müayinə prinsipinə uyğun aparılırdı.

Baş beyindəki metastaz ocaqlarının ölçüləri 25%-dən çox kiçildiyi, ağciyər və sümüklərdəki ocaqlarda isə progressivləşmə qeyd edilmədiyi halda müalicə obyektiv effekt kimi dəyərləndirilirdi.

Cədvəl 3.2.22-dən göründüyü kimi yalnız ağciyər metastazı olan 65 xəstənin 19-unda obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi :

-D+T protokolu üzrə 7 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Progressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,1 ay  $\pm$  6,8;

**Cədvəl 3.2.22**

**Yalnız ağciyər metastazı olan obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə progressivləşməyə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Progressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 29                    | 7                                           | 8,1 ay $\pm$ 6,8                              |
| FEC+T            | 15                    | 3                                           | 7,6 ay $\pm$ 5,1                              |
| Cap+Lap          | 21                    | 9                                           | 10,5 ay $\pm$ 6,3                             |
| Cəmi             | 65                    | 19                                          | 9,2 $\pm$ 6,3                                 |



- FEC+T protokolu ilə 3 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $7,6 \text{ ay} \pm 5,1$ ;

- Cap+Lap protokolu ilə 9 xəstədə obyektiv effekt əldə olundu ki, burada da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $10,5 \text{ ay} \pm 6,3$  idi.

Tədqiqat zamanı yalnız sümük metastazı olan 88 xəstənin 45-ində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdu. Effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi: (cədvəl 3.2.23)

D+T protokolu üzrə 12 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $8,9 \text{ ay} \pm 5,8$ ;

FEC+T protokolu ilə 15 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $11,2 \text{ ay} \pm 7,1$ ;

Cap+Lap protokolu ilə 18 xəstədə obyektiv effekt əldə olundu ki, burada da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $14,4 \text{ ay} \pm 6,6$  idi.

**Cədvəl 3.2.23**

**Yalnız sümük metastazı olan obyektiv effekt əldə edilən xəstələrdə  
proqresə qədər olan müddətin təyini**

| Müalicə sxemləri | Xəstələrin ümumi sayı | Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı | Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla) |
|------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| D+T              | 27                    | 12                                          | $8,9 \text{ ay} \pm 5,8$                      |
| FEC+T            | 36                    | 15                                          | $11,2 \text{ ay} \pm 7,1$                     |
| Cap+Lap          | 25                    | 18                                          | $14,4 \text{ ay} \pm 6,6$                     |
| Cəmi             | 88                    | 45                                          | $10,6 \pm 5,8$                                |

Cədvəl 3. 2.24-dən göründüyü kimi metastaz ocaqları iki və ya üç orqanda olduğu zaman bütün protokollar üzrə effektivlik aşağı olmuşdur. Bu xəstələrin əksəriyyətində Gr-3 və Ki-67>30% olduğu üçün prosess daha aqressiv kimi qiymətləndirilirdi.

**Müştərək (ağciyər, sümük, beyin) metastazı olan obyektiv effekt əldə edilən  
xəstələrdə proqresə qədər olan müddətin təyini**

| <b>Müalicə sxemləri</b> | <b>Xəstələrin ümumi sayı</b> | <b>Obyektiv effekt əldə edilən xəstələrin sayı</b> | <b>Proqressivləşməyə qədər olan müddət (aylarla )</b> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| D+T                     | 10                           | 1                                                  | 6,0 ay                                                |
| FEC+T                   | 7                            | 0                                                  | -                                                     |
| Cap+Lap                 | 16                           | 9                                                  | 8,2 ay ± 6,3                                          |
| Cəmi                    | 33                           | 10                                                 | 7,9 ay ± 5,7                                          |

Müştərək orqan metastazı olan 33 xəstənin yalnız 10-unda obyektiv effekt əldə etmək mümkün oldu ki, burada da effektivlik müvafiq protokollar üzrə aşağıdakı kimi idi:

D+T protokolu üzrə 10 xəstədə obyektiv effekt əldə edilmişdir. Proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 6,0 ay ;

FEC+T protokolu ilə müalicə alan 7 xəstənin heç birində obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmamışdır.

Cap+Lap protokolu ilə 9 xəstədə obyektiv effekt əldə olunmuşdu ki, burada da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,2 ay ± 6,3 idi.

## İV FƏSİL

### APARILAN MÜALİCƏ ZAMANI MEYDANA ÇIXAN TOKSİKİ TƏZAHÜRLƏR

Şiş əleyhinə preparatların istifadəsi zamanı demək olar hər zaman əlavə təsirlər meydana çıxır. Bu, əsasən daha sürətlə yenilənən qanyaradıcı hüceyrələrin və sümük iliyinin zədələnməsi hesabına baş verir. Bundan başqa şiş əleyhinə preparatlar orqanizmdə müxtəlif tezlikdə demək olar bütün strukturlara zədələyici təsir göstərir. Rast gəlmə tezliyinə görə daha çox- 90% hallarda qastrointestinal, 85-90% halda hematoloji sistemdə, daha az hallarda isə – 40-50% qaraciyər, böyrək və kardiovaskulyar sistem, 20-25% hallarda isə sinir-əzələ və respirator sistemdə toksiki zədələnmə müşahidə edilir.

Son illər klinik praktikada onkoloqlar daha məqsədyönlü hədəf preparatlardan istifadə etməyə başlamışlar. Bu preparatlar spesifik təsir göstərdikləri üçün sitostaiklərə nisbətən qanyaranmanı daha az tormozlayır, toksiki təzahürlər daha az meydana çıxır. Amma bununla belə hər bir hədəf preparatın az da olsa özünəməxsus əlavə təsirləri mövcuddur. Ədəbiyyatlarda tədqiqatımızda istifadə edilən Trastuzumabın kardiotoxik təsir göstərməsi, Lapatinibin istifadəsi zamanı isə dəri səpgilərinin meydana çıxması barədə çoxsaylı informasiyalar var.

Ümumiyyətlə toksiklik dərəcəsini təyin etmək üçün ÜST və ya NCI-nin klassifikasiyalarından istifadə edilir. (biz tədqiqatımızda NCI-nin 2010-cu ildə tövsiyyə etdiyi klassifikasiyadan istifadə etmişik) Sitostatiklərin toksiki effektinin qabarıq təzahür etməsi onun Karnovski və ECOG şkalası ilə ölçülən xəstənin ümumi vəziyyətinə də təsir etmiş olur. Adətən belə hallarda sitostaiklərin protokoldakı bədən səthinin sahəsinə uyğun hesablanmış dozası reduksiya olunur və yaxud simptomatik müalicə təyin edilərək növbəti kurs iki həftəyə qədər təxirə salınır.

Tədqiqat aparılan müddətdə hər bir xəstədə müalicə əsnasında meydana çıxan toksiki təzahürlər dəyərləndirilərək qeydiyyatı aparılır və müvafiq önleyici tədbirlər görülürdü.

Bütövlükdə xəstələr toplam 1116 kurs PKT qəbul etmişdilər. Heç bir halda dərman preparatlarının dozaları reduksiya olunmamışdır. Yalnız 84 halda toksiki ağrılaşmalar çox qabarıq meydana çıxdığından növbəti kurs iki həftəyə qədər uzadılmışdı. Əksər halda belə ağrılaşma bədən səthinin sahəsi yüksək olan və daha yaşlı xəstələrdə qeydə alınmışdı.

#### **4.1. Müalicə zamanı baş verən toksiki ağrılaşmalar**

Bütün yuxarıda sadalananlarla yanaşı apardığımız tədqiqat çərçivəsində qarşımıza qoyduğumuz vəzifələrdən biri də Her 2 (+) MSVX xəstələrinin II xətt müalicəsi zamanı həm sitostatiklərlə, həm də hədəf müalicəsinin toksiki təzahürlərinin qeydiyyat tezliyinin və ifadə dərəcələrinin öyrənilməsi olmuşdur.

4.1.1 sayılı cədvəldə isə Dosetaksel+Trastuzumab protokolu ilə müalicə alan xəstələrin müalicəsi zamanı baş verən toksiki təzahürlərin nəticələri qeyd olunmuşdur.

Bu protokol ilə 396 kurs PKT aparılıb. Baş verən toksiki təzahürləri analiz edərkən aşağıdakıların şahidi oluruq:

Mielosupressiyaya FEC+T protokoluna nisbətən daha az halda rast gəlsə də ümumilikdə bu protokol ilə müalicə alan xəstələrdə də ən çox rast gəlinən ağrılaşmalardan sayılırdı.

Anemiya 150 (37,9%) halda aşkar olunurdu. 33 (8,3%) halda bu ağrılaşma III-IV dərəcəyə uyğun inkişaf etmişdi ki, bu hallarda da eritrositar kütlə köçürmə zərurəti yaranmışdı.

Leykopeniya demək olar bütün hallarda neytropeniya fonunda meydana çıxırdı ki, bu da 228 (57,6%) halda rast gəlinirdi. 192 (48,5%) halda bu daha yüngül I-II dərəcəli neytropeniya kimi qeydə alınmışdısa, 36 (9,1%) halda bu daha ağır III-IV dərəcəli leykopeniya kimi meydana çıxmışdı. Eyni zamanda 5 (1,3%) halda febril neytropeniya qeydə alınmışdı ki, bu zaman antibiotiklərin təyini labüd olmuşdu və növbəti kursun qəbulu üç halda iki həftəyə qədər uzadılmışdı.

**D + T sxemilə müalicə alan xəstələrdə meydana çıxan toksiki təzahürlərin cədvəli**

|                   | <b>I-II dərəcəli ağırlaşma qeyd olunan hallar<br/>(cəmi 396 kurs)</b> | <b>III-IV dərəcəli ağırlaşma qeyd olunan hallar<br/>(cəmi 396 kurs)</b> |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Anemiya           | 150 (37,9%)                                                           | 33 (8,3%)                                                               |
| Neytropeniya      | 192 (48,5%)                                                           | 36 (9,1%)                                                               |
| Trombositopeniya  | 108 (27,2%)                                                           | 24 (6,1%)                                                               |
| Ürəkbulanma       | 48 (12,1%)                                                            | 6 (1,5%)                                                                |
| Qusma             | 18 (4,5%)                                                             | -                                                                       |
| Diareya           | 72 (20,7%)                                                            | 12 (3,4%)                                                               |
| Stomatit          | 12 (3,0%)                                                             | -                                                                       |
| Anoreksiya        | 150 (37,9%)                                                           | -                                                                       |
| Dəri səpgiləri    | 24 (3,0%)                                                             | -                                                                       |
| Neyropatiya       | 306 (77,3%)                                                           | 48 (12,1%)                                                              |
| Hiperfermentemiya | 120 (30,3%)                                                           | 8 (2%)                                                                  |
| Alopesiya         | 378 (95,5%)                                                           | -                                                                       |
| Kreatininemiya    | 36 (9,1%)                                                             | -                                                                       |
| Kardiotoksiklik   | 13 (3,3 %)                                                            | 3 (0,8 %)                                                               |
| Artralgiya        | 252 (63,7%)                                                           | 12 (3,0%)                                                               |
| Əl- ayaq sindromu | 11 (2,8%)                                                             | -                                                                       |

Bu protokol ilə 396 kurs PKT aparılıb. Baş verən toksiki təzahürləri analiz edərkən aşağıdakıların şahidi oluruq:

Mielosupressiyaya FEC+T protokoluna nisbətən daha az halda rast gəlsə də ümumilikdə bu protokol ilə müalicə alan xəstələrdə də ən çox rast gəlinən ağırlaşmalardan sayılırdı.

Anemiya 150 (37,9%) halda aşkar olunurdu. 33 (8,3%) halda bu ağırlaşma III-IV dərəcəyə uyğun inkişaf etmişdi ki, bu hallarda da eritrositar kütlə köçürmə zərurəti yaranmışdı.

Leykopeniya demək olar bütün hallarda neytropeniya fonunda meydana çıxırdı ki, bu da 228 (57,6%) halda rast gəlinirdi. 192 (48,5%) halda bu daha yüngül I-II dərəcəli neytropeniya kimi qeydə alınmışdısa, 36 (9,1%) halda bu daha ağır III-IV dərəcəli leykopeniya kimi meydana çıxmışdı. Eyni zamanda 5 (1,3%) halda febril

neytropeniya qeydə alınmışdı ki, bu zaman antibiotiklərin təyini labüd olmuşdu və növbəti kursun qəbulu üç halda iki həftəyə qədər uzadılmışdı.

Diareya - Digər protokollarla müqayisədə D+T sxemilə müalicə alan xəstələrdə daha sıx görünən ağırılaşmalardan idi. Belə ki, bağırsaq pozulması

I-II dərəcəli ağırılaşma ilə 72 (20,7%) halda müəyyən olunub. Bu hallarda heç bir əlavə dərman müalicəsindən istifadə edilməyib. Amma 12 (3,4%) halda bu ağırılaşma III-IV dərəcəli ifadə olunmuş şəkildə özünü biruzə verdi ki, bu hallarda əlavə medikamentoz korreksiyaya ehtiyac oldu. Simptomatik terapiya effektiv olub və heç bir xəstədə sitostatiklərin dozalarının reduksiya olunmasına ehtiyac duyulmayıb.

Digər qastrointestinal ağırılaşmalardan ürəkbulanma 52 (13,1%) halda qeyd olunmuşdu. 48 (12,1%) halda bu yüngül formada meydana çıxmış, 4 (1,0%) halda bu ifadə olunmuş şəkildə özünü göstərmişdi.

Qusmaya daha az 18 (4,5%) halda rast gəlinirdi. Bütün hallarda epizodik xarakter daşıyıb, I-II dərəcəli ağırılaşmaya uyğun olub. Bütün hallarda antiemetiklərdən istifadə olunub.

Stomatit halı da az rast gəlinən ağırılaşmalara aid idi. Toplam 12 (3,0%) halda rast gəlinmişdi. Heç bir halda ağızda dərin yaralar əmələ gəlməyib, xüsusi gigiyena qaydalarına riayət etməklə 1-2 günə əlamətlər keçib getmişdi.

Demək olar ki, bütün PKT-lərə xas olan anoreksiya 150 (37,9%) halda qeydiyyata alınmışdı. Bütün hallar ötəri olub, ifadə olunmuş şəkildə özünü biruzə verməmişdi.

Neyropatiya digər protokollarla müalicə alanlara nisbətən D + T sxemi qəbul edən xəstələrdə özünü daha qabarıq surətdə göstərmişdi. Əsasən əllərdə və ayaqlarda paresteziya kimi qeyd olunurdu. Birinci kurslar istisna olmaqla sonrakı kursların hər birində xəstələr bu halın olmasından şikayət edirdilər. Ümumilikdə 354 (89,4%) halda neyropatiya meydana çıxmışdı ki, bunlardan 306 (77,3%) halda I-II dərəcəli, 48 (12,1%) halda isə III-IV dərəcəli toksiki təzahür kimi qiymətləndirilmişdi. Daha ağır toksiki ağırılaşmalar zamanı nervpotoloqun konsultasiyasına ehtiyac duyulmuşdur ki, bu hallarda da qıcolma əleyhinə və antidepressant preparatlar təyin edilmişdi. Heç bir halda növbəti müalicə kursu bir həftədən çox uzadılmamışdır.

Artralgiyalar da neyropatiyalara paralel olaraq bu protokolda ən çox rast gəlinən ağrılaşmalardan idi. 264 (66,7%) halda bu ağrılaşmaya rast gəlinmişdi. 252 (63,7%) halda bu özünü daha yüngül formada biruzə versə də 12 (3,0%) halda bu özünü III-IV dərəcəli ağrılaşma kimi göstərmişdi. Belə hallarda da QSIƏ preparatların istifadəsi ləbüd olurdu.

120 (30,3%) halda I-II dərəcəli hepatotoksiklik qeydiyyata alınmışdır. 8 (2,0%) halda qaraciyər fermentlərinin yüksəlməsi özünü ifadə olunmuş şəkildə göstərmişdir. Bu hallarda bilirubinemiya da qeydə alınır ki, bu zaman infuziya şəklində intoksikasiya əleyhinə simptomatik müalicə aparmaq məcburiyyəti yaranırdı. Amma heç bir halda növbəti kursun təxirə salınması zərurəti meydana çıxmırdı.

Alopesiyaya FEC + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrdə olduğu kimi D + T protokolu ilə müalicə alanların da hamısında rast gəlinirdi. Cəmi 18 (4,5%) halda və yalnız birinci kurslarda xəstələrdə saç tökülmə halı qeydə alınmamışdı.

D + T protokolu ilə müalicə zamanı 46 (11,6%) halda nefrotoksiklik qeydiyyata alınmışdı. 36 (9,1%) halda bu özünü I-II dərəcəli, 10 (2,5%) halda isə III-IV dərəcəli ağrılaşma kimi biruzə vermişdi.

Kardiotoksiklik FEC + T protokolu ilə müalicə zamanı olduğu kimi ön plana çıxmısa da 16 (4,0%) halda qeyd edilirdi. 13 (3,3%) halda I-II dərəcəli, 3 (0,7%) halda isə III-IV dərəcəli ağrılaşma kimi meydana çıxmışdı.

Dəri səpgiləri və qaşınma 24 (6,0%) halda qeydiyyata alınmışdı. FEC+T protokoluna nisbətən daha çox rast gəlinərsə də, bütün hallarda ötəri xarakter daşıyıb, spesifik müalicə olunmadan keçib getmişdir.

Əl – ayaq sindromu da çox az rast gəlinən ağrılaşmalardan hesab olunurdu. Cəmi 11 (2,8%) halda qeydə alınmışdı ki, bu halların heç birində sulu deskvamasiya əlamətləri müşahidə olunmurdu.

Dosetakselin yeridilməsindən 12 saat öncə əzələ daxilinə və 1 saat öncə isə vena daxilinə Dexametazon 4 mg qəbul edilməsinə baxmayaraq 8 halda hiperhəssaslıq qeyd edilmişdi. Bu əksər halda özünü baş ağrısı və üzün qızarması kimi təzahür edirdi. Göstərilən əlamətlər davamlı xarakter daşımayıb, tez bir zamanda çəkilib getdiyindən yuxarıda göstərilən ağrılaşmalar cədvəlinə salınmamışdır.

FEC+T protokolu ilə ümumilərdə 348 kurs PKT aparılmışdır. Alınan nəticələr 4.1.2 sayılı cədvəldə öz əksini tapmışdır.

**Cədvəl 4.1.2**

**FEC + T sxemilə müalicə alan xəstələrdə meydana çıxan ağırlaşmalar**

|                    | <b>I-II dərəcəli ağırlaşma qeyd olunan hallar (cəmi 348)</b> | <b>III-IV dərəcəli ağırlaşma qeyd olunan hallar (cəmi 348 )</b> |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Anemiya            | 198 (56,9%)                                                  | 24 (6,9%)                                                       |
| Neytropeniya       | 246 (70,7%)                                                  | 30 (8,6%)                                                       |
| Trombositopeniya   | 96 (27,6%)                                                   | 18 (5,2%)                                                       |
| Ürəkbulanma        | 204 (58,6%)                                                  | 48 (13,8%)                                                      |
| Qusma              | 66 (19,0%)                                                   | 18 (5,2%)                                                       |
| Diareya            | 35 (8,8%)                                                    | 7 (7,1%)                                                        |
| Stomatit           | 42 (12,1%)                                                   | -                                                               |
| Anoreksiya         | 180 (51,7)                                                   | -                                                               |
| Dəri səpgiləri     | 12 (3,4%)                                                    | -                                                               |
| Neyropatiya        | 30 (8,6%)                                                    | -                                                               |
| Hiperfermentemiya  | 138 (40,0%)                                                  | 18 (5,2%)                                                       |
| Alopesiya          | 342 (98,3%)                                                  | -                                                               |
| Kreatininemiya     | 30 (8,6%)                                                    | -                                                               |
| Kardiotoksiklik    | 66 (19,0%)                                                   | 18 (5,2%)                                                       |
| Artralgiya         | 22 (6,3%)                                                    | 2 (0,6%)                                                        |
| Əl - ayaq sindromu | 3 (0,9%)                                                     | -                                                               |

Təqdim olunanlardan görünür ki, toksikliyin əsas təzahürü kimi ilk növbədə mielosupressiya qabarıq surətdə önə çıxır. Belə ki, ümumilikdə 276 (79,3%) halda leykopeniya (neytropeniya) qeydiyyatda alınmışdır. 246 (70,7%) halda bu toksiklik I-II dərəcəli ağırlaşma kimi qeydə alınmışdır. Qeydə alınma tezliyinin yüksək olmasına baxmayaraq ifadə olunmuş leykopeniya 30 (8,6%) halda müşahidə olunurdu.

30 (8,6%) halda leyko/neytropeniya IV dərəcəyə uyğun idi və 6 (1,7%) halda dərin neytropeniya qızdırma ilə müşayiət olunurdu.

Anemiya ümumilikdə 222 (63,8%) halda qeydiyyatda alınmışdır. 198 (56,9%) halda bu I-II dərəcəli qeyd olunurdu. Dərin anemiya isə (III-IV dərəcə) 24 (6,9%) halda aşkar olunmuşdu. Bunlardan da 11(3,2%) halda dərin anemiya IV dərəcəyə



uyğun idi ki, belə hallarda xəstələrə ya eritrositar kütlə köçürülür, ya da digər qanəvəzləyici terapiya aparılırdı.

Trombositopeniya, anemiya və leykopeniyaya nisbətən toksiki təzahürlər arasında yüksək tezliklə reqistrasiya olunan ağırlaşmalardan deyildi. Amma bununla belə 96 (27,6%) halda I-II dərəcəli ağırlaşma kimi aşkar olunmuşdu. Dərin trombositopeniya 18 (5,2%) halda qeyd edilmişdi. Xüsusi korreksiyaya 12 (3,4%) halda ehtiyac görülmüşdü ki, bu hallarda da xəstəyə aferez olunmuş trombositar kütlə köçürülmüşdü. Eyni zamanda onu da qeyd etmək lazımdır ki, trombositopeniyaya digər hemotoloji ağırlaşmalardan fərqli olaraq əksər hallarda PKT-ın sonuna yaxın IV- VI kurslarda rast gəlinirdi.

Müalicə əsnasında kifayət qədər əhəmiyyətli problem yaradan ağırlaşmalardan biri də qastrointestinal ağırlaşmalar idi.

Anoreksiya 180 (51,7%) halda qeyd olunurdu. Amma heç bir halda bu ağırlaşma III və IV dərəcədə toksiki təzahür etmirdi.

Yeni müasir antiemetiklərin istifadəsinə baxmayaraq ürəkbulanma və qusma kimi ağırlaşmaların tam qarşısını almaq mümkün olmamışdır. Belə ki, ürəkbulanma 204 (58,6%) halda bu toksiki təzahür I-II dərəcəli kimi müşahidə olunurdu, amma 18 (5,2%) halda III dərəcə kimi qeydiyyata alınmışdı. Eyni zamanda 84 (24,2%) halda qusma qeyd edilirdi. 66 (19,0%) halda bu I-II dərəcəli ağırlaşma kimi qeydə alınmışdırsa, amma 18 (5,2%) halda bu ifadə olunmuş xarakter daşıyırdı.

Stomatit əlamətləri 42 (12,1%) halda qeyd olunurdu. Bu da əsasən ağız gigieynasına lazımı dərəcədə diqqət etməyən xəstələrdə rast gəlinirdi. Amma heç bir halda III-IV dərəcəli ağırlaşma qeydə alınmadı.

Bu protokol ilə müalicə alan xəstələrdə qastrointestinal ağırlaşmalardan diareya özünü daha qabarıq göstərirdi. 42 (10,6%) halda diareya qeydə alınmışdı. 35 (8,8%) halda bu daha yüngül formada təzahür etmişdisə 7 (1,8%) halda bu ağır III-IV dərəcəli ağırlaşma kimi meydana çıxmışdı. Bu hallarda geniş simptomatik müalicə təyin edilmiş və 2 halda növbəti müalicə kursunun qəbulu iki həftəyə qədər uzadılmışdı.

Müalicənin hepatatoksik təsiri qan zərdabında hiperfermentemiyaya əsasən

təyin edilirdi. Bu zaman göstəricilər normanın yuxarı həddindən 20% artımı hepatotoksiklik kimi qiymətləndirilirdi. ALT, AST, GGT və Qələvi Fosfatazanın aktivliyinin yüksəlməsinin qeydiyyatı 138 (40,0%) halda I-II dərəcəli toksiklik kimi müşahidə olunurdu. Burada da qeydiyyat tezliyinin kifayət qədər olmasına baxmayaraq III-IV dərəcəli ağırlaşmaya yalnız 18 (5,2%) halda rast gəlinmişdi. Burada da simptomatik müalicə təyin edilmiş yalnız iki halda növbəti kursa qədər olan müddət iki həftəyə qədər uzadılmışdı.

Rast gəlinən nefrotoksik təsirlər qanda kreatinin səviyyəsinin artmasına və proteinuriyaya əsasən təyin olunurdu. 30 (8,6%) halda qanda kreatinin yüksəlməsinə rast gəlinəndə heç bir halda bu III-IV dərəcəli ağırlaşma kimi ifadə olunmurdu.

Kardiotoksik təsir əsasən aritmiya və ürəyin atım fraksiyasının (EF) 50 %-dən aşağı olmasına əsasən təyin olunurdu. Bu protokolla müalicə alan xəstələrdə bu ağırlaşma daha ifadə olunmuş şəkildə özünü göstərirdi. Ümumilikdə 84 (24,2%) halda kardiotoksiklik meydana çıxmışdı ki, 66 (19,0%) halda bu daha yüngül, ötəri halda qeydə alınsa da 18 (5,2%) halda EF-in azalması qeydə alınmışdı. Müvafiq kardioloji müalicə aldıkları üçün 5 halda növbəti kurs iki həftəyə qədər uzadılmışdı. Bu ağırlaşmaya əksər hallarda PKT kursunun sonlarında (bütün hallarda 3-cü kursdan sonra) rast gəlinirdi.

Alopesiya ən çox rast gəlinən əlavə təsir olub bütün xəstələrdə rast gəlinirdi. Yalnız 6 (1,7%) halda I kurslarda saç tökülməyə rast gəlinməmişdi. 342 (98,3%) halda isə xəstələrin saçının 50%-dən çoxunun tökülməsi qeydə alınmışdı.

Neyrotoksiklik təzahürlər FEC protokolu ilə müalicə alan xəstələrdə az rast gəlinən ağırlaşmalardan idi. Yalnız 30 (8,6%) halda I, II dərəcəli neyropatiya qeyd olunmuşdu. Heç bir halda ifadə olunmuş halda neyropatiyaya rast gəlinməmişdir.

Artralgiyalar da neyropatiyalar kimi az rast gəlinən ağırlaşmalardan idi. 22 (6,3%) halda yüngül formalı artralgiya qeyd edilmişdi. Yalnız 1 xəstədə 2 halda bu ağırlaşma ifadə olunmuş şəkildə özünü göstərirdi.

Dəri səpgilərinə 12 (3,4%) halda rast gəlinmişdi. Bu halda səpgilər yalnız qarının ön və arxa nahiyyəsinin dərisində qeyd edilirdi və keçici xarakter daşıyırdı. Yalnız bir halda lokal piqmentasiya müəyyən edilmişdi. Heç bir halda spesifik

müalicəyə gerek olmamışdı.

Əl – ayaq sindromuna da cəmi 3 (0,9%) halda rast gəlinmişdi. Bu hallarda toksiklik I dərəcəyə uyğun idi və fəaliyyətdə heç bir əziyyət törətmirdi. Yalnız yüngül ödem və dəri qalınlaşması kimi təzahür olunurdu.

Cədvəl 4.1.3-də isə Lapatinib+Kapesitabin protokolu ilə müalicə alan xəstələrin müalicə müddəti ərzində meydana çıxan toksiki təzahürlərin nəticələri qeyd olunmuşdur. Bu protokol ilə 372 kurs PKT aparılıb. Baş verən toksiki ağrılaşmalar aşağıdakı kimi olmuşdur:

Mielosupressiyaya öncəki iki protokol ilə müalicə alan xəstələrə nisbətən bu protokolla müalicə alanlarda bir neçə dəfə az rast gəlinirdi. Belə ki, cəmi 39 (10,5%) halda leyko/neytropeniya halı qeydə alınmışdı. 36 (9,7%) halda bu toksiki ağrılaşma I-II dərəcəli, 3 (0,8%) halda isə daha ifadə olunmuş şəkildə meydana çıxmışdı. Amma heç bir halda febril neytropeniya müşahidə olunmamışdı.

**Cədvəl 4.1.3**

**Cap + Lap sxemilə müalicə alan xəstələrdə meydana çıxan toksiki təzahürlərin cədvəli**

|                   | <b>I-II dərəcəli ağrılaşma qeyd olunan hallar<br/>(cəmi 372 kurs)</b> | <b>III-IV dərəcəli ağrılaşma qeyd olunan hallar<br/>(cəmi 372 kurs)</b> |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Anemiya           | 56 (15,1%)                                                            | 3 (0,8 %)                                                               |
| Neytropeniya      | 36 (9,7 %)                                                            | 3 (0,8 %)                                                               |
| Trombositopeniya  | 34 (9,1%)                                                             | -                                                                       |
| Ürəkbulanma       | 74 (19,9%)                                                            | 11 (3,0 %)                                                              |
| Qusma             | 26 (7,0%)                                                             | 4 (1,1 %)                                                               |
| Diareya           | 48 (12,9%)                                                            | 2 (0,5%)                                                                |
| Stomatit          | 36 (9,7%)                                                             | 11 (3,0%)                                                               |
| Anoreksiya        | 132 (35,5%)                                                           | -                                                                       |
| Dəri səpgiləri    | 108 (29,0%)                                                           | 20 (5,4%)                                                               |
| Neyropatiya       | 30 (8,1%)                                                             | 5 (1,3%)                                                                |
| Hiperfermentemiya | 82 (22,0%)                                                            | 4 (1,1%)                                                                |
| Alopesiya         | 12 (3,2%)                                                             | -                                                                       |
| Kreatininemiya    | 10 (2,7%)                                                             | -                                                                       |
| Kardiotoksiklik   | 36 (9,7%)                                                             | -                                                                       |
| Artralgiya        | 43 (11,6%)                                                            | 5 (1,3%)                                                                |
| Əl-ayaq sindromu  | 60 (16,1%)                                                            | 13 (3,5%)                                                               |

Anemiyaya neytropeniyaya nisbətən daha sıx rast gəlinməyə də protokolun spesifik toksiki təzahürlərindən deyildi. Ümumilikdə 59 (15,9%) halda qeydiyyatda alınmışdı. 56 (15,1%) halda bu daha yüngül formada, 3 (0,8%) halda isə III dərəcəli toksiki ağırlaşmaya uyğun olmuşdur. Heç bir halda qan və qan əvəzedicilər köçürülməmiş, yalnız anemiya əleyhinə preparatlardan istifadə edilmişdir.

Trombositopeniya 34 (9,2%) halda qeydiyyatda alınmışdı. Bütün hallarda bu ağırlaşmaya Kapesitabinlə müalicənin son kurslarında (III-VI kurslar) meydana çıxırdı. Bütün hallarda bu yüngül formada özünü biruzə vermiş, heç bir halda halda III-IV dərəcəli toksiklik meydana çıxmamışdır. Qeyd olunan hallarda xəstəyə trombositar kütlə köçürülməmiş, bir həftə növbəti kurs gecikdirildikdən sonra trombositlərin göstəricisi normaya yaxın olmuş və təyinat doza reduksiya edilmədən yerinə yetirilmişdir.

Qastrointestinal ağırlaşmalar trombositopeniyadan fərqli olaraq daha çox müalicənin əvvəlki kurslarında özünü daha qabarıq biruzə verir, son kurslarda isə daha mülayim xarakter daşıyırdı.

Ürəkbulanma 85 (22,9%) halda meydana çıxmışdı. 74 (19,9%) bu I-II dərəcəli, 11 (3,0%) halda isə III-IV dərəcəli toksiki ağırlaşma kimi təzahür edirdi.

Qusma isə 30 (8,1%) halda qeyd olunmuşdu. 26 (7,0%) halda epizodik xarakter daşısa da 4 (1,1%) halda bu davamlı xarakter daşmışdı. Ümumiyyətlə D + T və FEC + T protokollarından fərqli olaraq Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrə öncədən antiemetik premedikasiya aparılmırdı. Yalnız ifadə olunmuş şəkildə özünü biruzə verən ürəkbulanma və qusma halları antiemetik preparatlarla korreksiya olunurdu.

Diareya 48 (12,9%) halda rast gəlinmişdi. 46 (12,4%) halda bu I-II dərəcəli cəmi 2 (0,5%) halda isə III dərəcəli toksiki ağırlaşma kimi qeydə alınmışdı. Bütün hallarda ümumi simptomatik müalicə və Loperamid təyininə dərhal sonra dayanmış, ciddi patoloji hal kimi meydana çıxmamışdı.

Stomatit 59 (15,9%) halda qeyd olunmuşdu. 48 (12,9%) halda I-II dərəcəli ağırlaşma kimi, 11 (3,0%) halda isə III-IV dərəcəli ağırlaşma kimi təzahür etmişdi. Daha yüngül hallarda xəstələr qıcıqlandırıcı qidaları qida rasionundan çıxarıb, ağır

boşluğunun gigeynik qaydalarına diqqətlə riayət etdikdə bu problemdən qurtulmuş olurdu. Daha ağır hallarda (aftoz stomatit, ağzın selikli qişasında eritemaların və yaraların əmələ gəlməsi) bakterioloji laboratoriyaya nümunələr göndərilir, ağız boşluğu müxtəlif məhlullarla (Natrium bikarbonat, Xlorheksidin, Lidokain və s.) qarqara edilirdi. 3 halda Bakterioloji laboratoriyaya göndərilən nümunələrdə kandida göbələyinə, 1 halda isə stafilokok bakteriyaları aşkar edilmişdi. Bütün hallarda uyğun etioloji müalicə aparılmış, Kapesitabin və Lapatinibin növbəti qəbulu bir həftəyə qədər gecikdirilmişdi.

Anoreksiya 132 (35,5%) halda müşahidə edilmişdi və heç bir halda özünü ifadə olunmuş şəkildə biruzə vermirdi.

Dəri səpgiləri bu protokolun spesifik ağırlaşması hesab olunurdu. Digər protokollarla müqayisədə bu müalicə zamanı daha çox -128 (34,4%) halda bu patoloji hala rast gəlinmişdi. 108 (29,0%) halda bu özünü yalnız dəri səpgiləri və qaşınma kimi kimi göstərsə də 20 (5,4%) halda daha ağır patologiya qeyd olunurdu. Bu hallarda dəridə şişkinlik, ödem, qızartı və trofiki yaralar meydana çıxmışdı. Bütün ağır halarda xəstələr növbəti müalicə kursunu iki həftəyə qədər gec qəbul etməsi zərurəti yaranmışdı.

Neyropatiya və artralgiya əlamətləri aşağı tezliklə qeyd olunmuşdur. Cəmi 35 (9,4%) halda neyropatiya meydana çıxmışdır. Bunlardan 30 (8,1%) halda ağırlaşma I-II dərəcəli, 5 (1,3%) halda III dərəcəli ağırlaşma kimi hesab olunmuşdu. Artralgiya 48 (12,9%) halda meydana çıxmışdı. 43 (11,6%) halda bu yüngül 5 (1,3%) halda isə ifadə olunmuş şəkildə qeydiyyata alınmışdır.

Qara ciyər fermentlərinin qanda yüksəlməsi hallarına 86 (23,1%) halda rast gəlinmişdi. 82 (22,0%) halda bu I-II dərəcəli toksiki ağırlaşma kimi, 4 (1,1%) halda isə III-IV dərəcə ilə qeydiyyata alınmışdır. Bu hallarda eyni zamanda zəif bilirubinemiya da qeyd edilirdi. Simptomatik müalicə fonunda bu ağırlaşmalar keçib getmiş, heç bir halda müalicə kursunun zamanı ləngidilməmişdir.

Alopesiyaya demək olar ki, çox nadir hallarda rast gəlinirdi. Cəmi 12 (3,2%) halda qeyd olunmuşdu ki, bura da xəstələrdə maksimum saçların 1/3 –nə qədər töküldüyü müşahidə edilirdi.

Nefroloji toksiklik də bu protokol ilə müalicə alan xəstələr üçün xarakterik ağırlaşma deyildi. 10 (2,7%) halda kreatinin yüksəlməsi qeydə alınmışdı. Heç bir halda III-IV dərəcəli ağırlaşmaya rast gəlinməmişdi.

Kardiotoksiklik digər iki protokolla müalicəyə nisbətən Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrdə çox az rast gəlinən ağırlaşma idi. Cəmi 16 (4,3%) halda qeyd olunmuşdu və bütün hallarda bu I dərəcəli ağırlaşmaya uyğun idi.

Əl – pəncə sindromu bu protokolla müalicə alan xəstələrin əsas spesifik ağırlaşmalarından idi. Xəstələrin bu patologiya ilə bağlı şikayətləri adətən 2-ci kursdan sonra başlayır, son kurslar ərzində daha intesiv meydana çıxırdı. 73 (19,6%) halda bu ağırlaşmaya təsadüf edilmişdi. 60 (16,1%) halda bu ağırlaşma özünü əl və ayaqda yüngül ödem, qızartı və dəridə quruluq, qalınlaşma kimi biruzə verir və həyat fəaliyyəti üçün problem yaratmırdı. Amma 13 (3,5%) halda xəstələrdə bu toksiklik III-IV dərəcəyə uyğun gəlirdi. Bu zaman xəstələrdə yuxarıda sadalananlarla yanaşı sulu deskvamasiya əlamətləri, güclü ağrılar qeyd olunurdu. Bütün hallarda müalicə dayandırılaraq simptomatik müalicəyə başlanılmışdı. Müalicənin davamı əlamətlər I dərəcənin simptomlarına uyğunlaşdıqda bərpa edilirdi. Amma heç bir halda müalicə iki həftədən artıq gecikdirilməmişdir.

Tədqiqatdakı protokollarla müalicə alan xəstələrin toksiki ağırlaşmalarını qarşılaşdıraraq müzakirə etməzdən öncə bəzi nüanslara diqqət etmək lazımdır. Belə ki, bəzi ağırlaşmaların baş verə biləcəyi öncədən gözlənilən idi və bu hallara qarşı sayıqlıq qorunub saxlanılırdı. Məsələn, çoxsaylı ədəbiyyatlarda antrasiklin qrupu preparatlarla Trastuzumabın birgə təyinatı zamanı kardiotoksikliyin artacağı, taksanların istifadəsi zamanı neyrotoksikiliyin və mialgiyaların daha çox meydana çıxacağı, Kapesitabinin istifadəsi zamanı isə xəstələrin əl-ayaq sindromu ilə qarşılaşacaqları barədə kifayət qədər məlumatlar var idi. Bu ağırlaşmaların baş verə biləcəyi barədə xəstələr öncədən məlumatlandırılırdı ki, uyğun patologiyalar meydana çıxdığı zaman dərhal tibbi personal məlumatlandırılsın. Bu zaman həmin patologiya qeydiyyata alınır və dərhal simptomatik müalicəyə başlanılırdı. Eləcə də bəzi müayinə metodları tezləşdirilirdi. Məsələn FEC + T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin hamısı demək olar ki, 3-cü kursdan başlayaraq hər kurs öncəsi

Exokardioqrafiya müayinəsindən keçirdi. Bu zaman sol mədəciyin atım fraksiyası (EF) və aritmiya barədə məlumatlar xüsusi blankda qeyd edilirdi.

Ümumiyyətlə tədqiqat zamanı məlum oldu ki, yuxarıda sadalanan spesifik toksiki təzahürlərdən başqa FEC + T və D + T protokollarının əsas ağırlaşmaları – mielosupressiya, qastrointestinal və hepatotoksik ağırlaşmalar olmuşdur. Bu ağırlaşmalar yüksək tezlikdə hər iki protokol ilə müalicə zamanı meydana çıxmış və xəstələrin daha çox stasionar şəraitdə müalicə almasını labüd etmişdi.

Toksiki ağırlaşmaların qeydiyyat tezliyi və ifadə olunma dərəcəsinə görə Cap + Lap sxemi daha mülayim sxem təsiri bağışlayırdı. Bu protokol ilə müalicə alanlarda əl-ayaq sindromu və dəri səpgiləri digər protokollarla müqayisədə daha çox qeydiyyata alınmışdı. Amma qeydiyyatını apardığımız 14 digər toksiki təzahürlərə bir neçə dəfə az rast gəlinmiş və zəif intensivlikdə meydana çıxmışdı.

Belə bir faktı da nəzərə almaq lazımdır ki, Cap + Lap protokolu fonunda baş verən ağırlaşmaların korreksiyası əlavə hospitalizasiya və stasionar şərait tələb etmirdi.

Cədvəl 4.1.4-də D+T və FEC+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin kimyaterapiyadan sonrakı yalnız hədəf müalicə aldıkları zaman meydana çıxan toksiki təzahürlərin nəticələri qeyd olunmuşdur. Hədəf müalicə zamanı toksiki təzahürlər çox az halda və zəif ifadə olunduğu üçün qeydiyyatı kurslar yox, xəstə sayına uyğun apardıq.

Kimyaterapiya protokolları ilə birgə aparılan müalicə ilə müqayisədə yalnız Trastuzumabla aparılan hədəf terapiya zamanı mielosupressiyaya qat-qat az rast gəlinirdi. Belə ki, 3 (7,9%) xəstədə I-II dərəcəli anemiya və 2 (5,3%) xəstədə I-II dərəcəli neytropeniya qeyd olunurdu. Heç bir halda trombositopeniyaya, eləcə də III-IV dərəcəli anemiya və neytropeniyaya rast gəlinməmişdi.

Qastrointestinal ağırlaşmalardan ürəkbulanma 5 (13,2%) xəstədə, qusma 2 (5,3%) xəstədə, diareya 1 (2,6%) xəstədə qeyd olunmuşdu. Bütün hallarda toksiki təzahürlər I-II dərəcəli kimi özünü biruzə verirdi.

Anoreksiya cəmi 3 (7,9%), dəri səpgiləri 11 (2,6%), artralgiya isə 2 (5,3%) xəstədə I-II dərəcəli toksiki təzahür kimi qeydiyyata alınmışdı.

**Yalnız Trastuzumabla müalicəsini davam etdirən xəstələrdə meydana çıxan toksiki təzahürlər**

|                    | <b>I-II dərəcəli ağırlaşma<br/>qeyd olunan hallar<br/>38 xəstə</b> | <b>III-IV dərəcəli ağırlaşma<br/>qeyd olunan hallar<br/>38 xəstə</b> |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Anemiya            | 3 ( 7,9%)                                                          | -                                                                    |
| Neytropeniya       | 2 (5,3 %)                                                          | -                                                                    |
| Trombositopeniya   | -                                                                  | -                                                                    |
| Ürəkbulanma        | 5 (13,2 %)                                                         | -                                                                    |
| Qusma              | 2 (5,3 %)                                                          | -                                                                    |
| Diareya            | 1 (2,6 %)                                                          | -                                                                    |
| Stomatit           | -                                                                  | -                                                                    |
| Anoreksiya         | 3 (7,9 %)                                                          | -                                                                    |
| Dəri səpgiləri     | 1 (2,6 %)                                                          | -                                                                    |
| Neyropatiya        | -                                                                  | -                                                                    |
| Hiperfermentemiya  | 4 ( 10,5 %)                                                        | -                                                                    |
| Alopesiya          | -                                                                  | -                                                                    |
| Kreatininemiya     | 1 (2,6 %)                                                          | -                                                                    |
| Kardiotoksiklik    | 6 ( 15,8 %)                                                        | 2 (5,3 %)                                                            |
| Artralgiya         | 2 ( 5,3 %)                                                         | -                                                                    |
| Əl – ayaq sindromu | -                                                                  | -                                                                    |

Qaraciyər və böyrəklərin funksiyalarında çox az halda cüzi dəyişikliklər qeyd olunurdu. Hiperfermentemiyaya 4 (10,5%), kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsinə isə cəmi 1 (2,6%) xəstədə rast gəlinmişdi. Bütün hallarda göstəricilərin normanın yuxarı həddindən cüzi yüksəlməsi qeyd olunurdu.

FEC + T protokolu ilə müalicə alıb kimyaterapiya bitdikdən sonra yalnız hədəf müalicə aldıkları zaman 6 (15,8%) xəstədə I-II dərəcəli, 2 (5,3%) xəstədə isə III dərəcəli kardiotoksiklik qeyd edilmişdi. Qeyd etmək lazımdır ki, bu toksiki təzahürlər əksər hallarda antrasiklinin qəbulundan sonrakı ilk 3 ayda qeyd olunmuşdu. Xəstələr kardioloqun nəzarətində olmuş, müvafiq kardioloji dəstək almışlar. Cəmi iki halda Trastuzumabın növbəti qəbulu iki həftə yubadılmışdı.



Tədqiqat zamanı Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələrin kimya-terapiyadan sonrakı yalnız hədəf müalicə aldıkları zaman meydana çıxan toksiki təzahürlərin nəticələri cədvəl 4.1.5-də qeyd olunmuşdur. Bu protokolda da hədəf müalicə zamanı toksiki təzahürlər çox az və zəif ifadə olunduğu üçün qeydiyyatı kurslar yox, xəstə sayına uyğun apardıq.

Yalnız Lapatiniblə aparılan hədəf müalicə zamanı mielosupressiyaya nadir hallarda rast gəlinirdi. Belə ki, anemiya cəmi 2 (5,6%), neytropeniya isə 1 (2,8%) xəstədə qeydiyyata alınmışdı. Heç bir halda trombositopeniyaya, eləcə də III-IV dərəcəli anemiya və neytropeniya rast gəlinmirdi.

**Cədvəl 4.1.5**

**Yalnız Lapatiniblə müalicəsini davam etdirən xəstələrdə meydana çıxan toksiki təzahürlər**

|                   | <b>I-II dərəcəli ağırlaşma qeyd olunan hallar<br/>36 xəstə</b> | <b>III-IV dərəcəli ağırlaşma qeyd olunan hallar<br/>36 xəstə</b> |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Anemiya           | 2 (5,6 %)                                                      | -                                                                |
| Neytropeniya      | 1 (2,8 %)                                                      | -                                                                |
| Trombositopeniya  | -                                                              | -                                                                |
| Ürəkbulanma       | 16 (44,4 %)                                                    | -                                                                |
| Qusma             | 2 (5,6 %)                                                      | -                                                                |
| Diareya           | 2 (5,6 %)                                                      | -                                                                |
| Stomatit          | -                                                              | -                                                                |
| Anoreksiya        | 4 (11,1%)                                                      | -                                                                |
| Dəri səpgiləri    | 19 (52,8 %)                                                    | 2 (5,6 %)                                                        |
| Neyropatiya       | -                                                              | -                                                                |
| Hiperfermentemiya | 3 (8,3 %)                                                      | -                                                                |
| Alopesiya         | -                                                              | -                                                                |
| Kreatininemiya    | 1 (2,8%)                                                       | -                                                                |
| Kardiotoksiklik   | 2 (5,6 %)                                                      | -                                                                |
| Artralgiya        | -                                                              | -                                                                |
| Əl- ayaq sindromu | -                                                              | -                                                                |

Lapatinib nisbətən iri tablet şəkilində qəbul olunduğu üçün bu xəstələrdə mədə-bağırsaq sistemi tərəfindən meydana çıxan ağırlaşmalar, Trastuzumabla müalicə alan

xəstələrlə müqayisədə daha sıx rast gəlinirdi. 16 (44,4%) xəstədə ürəkbulanma, 2 (5,6%) xəstədə qusma, 2 (5,6%) xəstədə isə diareya qeydə alınmışdı.

Digər toksiki təzahürlərdən anoreksiya 4 (11,1%) xəstədə, hiperfermentemiya 3 (8,3%) xəstədə, kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi isə cəmi 1 (2,8%) xəstədə qeydə alınmışdı. Bütün sadalanan hallar I dərəcəli toksiki təzahür kimi meydana çıxmış və heç bir xüsusi müalicə almadan normallaşmışdı.

Yalnız Lapatiniblə müalicə qəbul edən xəstələrdə əsas nəzər diqqəti cəlb edən toksiklik dəridə qeyd olunurdu. Belə ki, 19 (52,8%) xəstədə dəridə qaşınma, qızartı və xırda pustulalar qeyd olunurdu. 2 (5,6%) xəstədə bu dəri səpgiləri daha da ağırlaşaraq trofiki yaraya çevrilmişdi. Xüsusi dermatoloji dəstəkdən sonra ağırlaşma aradan qalxmış, Lapatinibin qəbuluna bir həftədən çox fasilə verilməmişdi.

Trastuzumabla müalicəsini davam etdirən xəstələrə nisbətən tək Lapatinib qəbul edən xəstələrin cəmi 2 (5,6%) -sində kardiotoxiklik qeydə alınmışdı.

Stomatit, Alopesiya, neyropatiya, artralgiya, əl-pəncə sindromu kimi hallar heç bir xəstədə bu və ya digər şəkildə müşahidə edilməmişdi.

#### **4.2. Toksiki ağırlaşmaların korreksiya metodları**

Əvvəldə təsvir etdiyimiz kimi metastatik SVX-nin II xətt müalicəsində sitostatik terapiyanın hər bir protokolun spesifik fəsadlarını çıxmaq şərtilə ən çox təsadüf edilən hematoloji, qastrointestinal və hepatotoksik ağırlaşmalar olmuşdur. Ona görə də biz korreksiyanın əsas nişanı kimi məhz bu üç növ toksikliyi seçmişik.

Sitostatik preparatların hemotoloji toksikliyinə dərman korreksiyaının imkanları müxtəlif kimyaterapiya protokolları tətbiq edilmiş kiçik xəstə qrupları üzərində aparılıb. Korreksiya tədbirləri demək olar bütün hallarda II-III kurs kimyaterapiyadan sonra tətbiq edilməyə başlanıb.

Kimyaterapiya kursu fonunda və ya kursdan sonra inkişaf edən anemiyanın korreksiyası məqsədilə Rekarmon (eritropoetin beta) - rekombinant insan eritropoetini istifadə olunurdu.

Tədqiqata 31 xəstə daxil edilmişdir. Onlardan 16 xəstəyə D + T, 13 xəstəyə

FEC + T və 2 xəstəyə Cap + Lap prototokolu ilə müalicə aparılmışdı.

Bütün xəstələrdə kimyaterapiya fonunda siklik müalicənin 3 ya 4-cü kurslarından sonra III-IV dərəcə anemiya inkişaf etmişdir. Rekarmon 300ME/kg dozada dəri altına həftədə 3 dəfə olmaqla 4 həftə ərzində yeridilirdi. Rekarmonun istifadəsi 23 (74,2%) xəstədə ilk 2 həftədə hemoqlobinin normal göstəricilərinin aşağı sərhəddinə yüksəlməsinə səbəb oldu. 3-cü həftənin sonunda belə effekt qeyd olunan xəstələrin sayı artaraq 26-ya (83,9%) qədər yüksəlmiş oldu. Sonuncu inyeksiyadan bir həftə sonra 28 (90,3%) xəstədə hemoqlabinin səviyyəsi normal əmsallara çatmışdı.

Qalan 3 nəfər xəstədə də hemoqlabinin yüksəlməsi dinamikası qeyd edilirdi. Xəstələrin hansı protokolla müalicəsinin alınan nəticələrə təsiri müəyyən edilmirdi. Belə ki, FEC + T sxemilə 13 xəstənin 12-də (92,3%), D + T sxemilə müalicə olunan 16 xəstənin 14-də (87,5%), Cap+Lap sxemilə müalicə olunan hər iki xəstədə (100%) hemoqlabinin göstəricisi normallaşmışdı.

Eyni zamanda qeyd etmək lazımdır ki, preparatın yeridilməsi hər hansı toksiki təsirin meydana çıxması ilə xarakterizə edilmirdi

Qeyd olunanları ümumiləşdirərək söyləmək olar ki, protokolundan asılı olmayaraq kimyaterapiya fonunda yaranmış anemiyanın korreksiyası vasitəsi kimi Rekarmon eritropoezi stimula edən aktiv preparatdır və Her-2 (+) MSVX xəstələrində anemiyanın müalicəsində geniş tətbiq edilə bilər.

Kimyaterapiya kursları fonunda və ya ondan sonra yaranan leyko/neytropeniyanın korreksiyası məqsədilə Filqrastimdən istifadə edilirdi.

Filqrastim - rekombinant qranulositar-makrofoqal koloniya stimuledici faktordur. Preparat 65 kg-a qədər çəkisi olan xəstələrə 30 BV, 65 kg-dan yuxarı olanlara isə gündə 1 dəfə 48 BV dəri altına olmaqla 3-5 gün ərzində yeridilirdi.

Tədqiqata 36 xəstə daxil edilmişdi. 18 xəstədə müalicə FEC + T sxemilə, 16 xəstədə D + T sxemilə, 2 xəstədə isə Cap + Lap sxemilə aparılırdı. Neypogen ilə müalicə başlamazdan öncə bütün xəstələrdə III-IV dərəcəli leyko/neytropeniya təsbit olunmuşdu.

Neypogenin gündəlik yeridilməsi 26 (72,2%) xəstədə 3 günə periferik qanda

leykositlərin miqdarının bərpa olunmasına səbəb olmuşdur. Həmin xəstələrə Neypogenin yeridilməsi elə 3 gün ərzində də tamamlanmışdır. Daha 8 xəstədə müalicənin 5-ci gününə kimi leykositlərin normal miqdarı bərpa olundu. Daha 2 xəstədə (hər iki xəstədə FEC + T sxemilə müalicə aparılırdı) I dərəcəli leykopeniya səviyyəsində olduqda müalicəni dayandırmaq zərurəti yarandı. Çünki hər iki xəstədə paralel olaraq trombositlərin kəskin sürətdə azalması qeydə alınmışdı.

Filqrastimin yeridilməsi əsaslı toksiki təsirlərlə xarakterizə olunmamışdır. Amma 14 (38,9%) xəstədə oynaq və əzələlərdə ağrılar qeydə alınmışdı. Həmin ağrılar qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatların təyininədən sonra keçib getmişdir.

Bununla da aparılan tədqiqat sübut edir ki, Filqrastim Her-2 (+) MSVX-in müalicəsi zamanı yaranan neytropeniyanın müalicəsində istifadə edilə bilər.

Qastrointestinal toksiki təzahürlərə anoreksiya, ürək bulanma, qusma və diareya aid idi.

Anoreksiyanın korreksiyası per.os şəkildə 160-320 mg dozada Meqesterol asetat (Megace) vasitəsilə həyata keçirilirdi. Xəstələr kimyaterapiyadan bir gün sonra gündə 1-2 tablet daxilə qəbul edirdilər.

Tədqiqata 30 xəstə daxil edilmişdi. Onlardan 12 nəfəri FEC + T sxemilə, 10 nəfəri D + T sxemilə, 8 nəfəri isə Cap+Lap sxemilə müalicə qəbul edirdi. Bütün xəstələrdə anoreksiya II dərəcəyə uyğun idi.

Terapiyanın başlamasından ilk bir həftə sonra preparatın qəbulu nəticəsində 26 (86,7%) xəstədə iştahanın nəzərə çarpacaq dərəcədə artması baş vermişdi. Bu da xəstənin yaşama keyfiyyətini yüksəldən əsas amillərdən hesab edilir. Beləliklə, əminliklə demək olar ki, MSVX-in müalicəsi zamanı sitostatiklərin yaratdığı anoreksiyanın qarşısını almaq üçün Megace preparatından geniş istifadə edilə bilər.

Sitostatik terapiyanın ən ciddi problemlərindən biri əksər xəstələr tərəfindən subyektiv ağır keçirilən ürəkbulanma və qusmadır. Bu simptomlar həyat keyfiyyətini aşağı salmaqla yanaşı bəzi xəstələri müalicədən imtina etmək həddinə qədər gətirib çıxarırdı. Bu zaman əsasən kortikosteroid və antiemetik preparatlardan istifadə edilirdi.

FEC + T və D + T protokolları ilə müalicə alan bütün xəstələrdə antiemetik

müalicə aparılırdı. Müalicə aparılan gün sitostatiklərin yeridilməsindən 1-2 saat öncə Deksametazon 4-12 mg + Ondansetron 8 mg 500 ml 0,9% NaCl məhlulu ilə bərabər vena daxilinə yeridilirdi. Əlavə olaraq kimyaterapiyadan 2 saat sonra daha 8 mg Ondansetron və 10 mg Metaklopromid vena daxilinə yeridilirdi. Ürəkbulanma və qusma xəstələrin əksəriyyətində sitostatiklərin yeridilməsindən ilk 8-12 saat müddətində az hallarda isə sonrakı 3 gün ərzində baş verir. Ona görə də kimyaterapiya aparılan gündən sonrakı 1-3 gün ərzində bu simptomlar qeyd edilirdisə yuxarıda qeyd olunan antiemetik preparatlar təkrar təyin edilirdi. Öncəki kurslar zamanı bu antiemetiklərinin təyininə baxmayaraq ürəkbulanma və qusma simptomları özünü çox qabarıq şəkildə biruzə verirdisə o zaman xəstələrə növbəti kurslarda Aprepitant təyin edilirdi. Emend 125 mg dozada sitostatiklərin yeridilməsindən 1 saat öncə daxilə qəbul edilirdi. Sonrakı iki gündə isə hər gün səhər 80 mg dozada 8 mg Deksametazon ilə bərabər təyin edilirdi.

Ondansetron (Zofran) - Qusma əleyhinə serotonin antoqanisti olan qusma əleyhinə preparatdır. Sitostatik müalicə zamanı meydana çıxan ürəkbulanma və qusma nazik bağırsağın selikli qişasındakı enteroxromaffinə bənzər hüceyrələrdə serotoninin (5-hidroksitriptamin) atılması ilə əlaqədardır. Preparat həmin reseptorlara qarşı antoqonist təsir göstərərək ürək bulanma və qusma refleksini blokada alır. Preparat xəstənin psixomotor aktivliyini endirmir və sedativ təsir göstərmir.

Metoklopromid (Serukal) Mərkəzi dofamin-D2 reseptorlarını (impulsları mədə və on iki barmaq bağırsaqdan qusma mərkəzinə ötürən reseptorlar) blokada edir, həmçinin periferik dofamin-D2 reseptorlarını da blokada edərək mədə bağırsaq traktının yuxarı hissəsinin normal peristaltikasını təmin edir.

Aprepitant (Emend) Selektiv NK1 (neyrokinin 1) blokatorudur. Digər antiemetik müalicə fonunda qusma hələ də özünü ifadə olunmuş şəkildə biruzə verirdisə növbəti kursda premedikasiya zamanı müalicəyə Emend də əlavə edilirdi. Toplam 6 xəstədə bu preparatın istifadəsinə zərurət yaranmışdı ki, bunlardan 5 xəstə FEC+T sxemilə, 1 xəstə isə D+T sxemilə müalicə alırdı.

Ümumilikdə müalicə alan 186 xəstədən 65 (34,9%) xəstədə ürək bulanma qeydə

alınmışdır. Bunlardan 16 (8,6%) xəstədə bu hal özünü ifadə olunmuş şəkildə biruzə vermişdi. Qusma 40 (21,5%) xəstədə qeyd olunmuşdu ki, bunlardan da 7 xəstədə bu ağrılaşma III dərəcəli toksiki təzahür kimi meydana çıxmışdı.

Bu göstəricilər tətbiq edilən antiemetik terapiyanın yüksək effektivliyinə dəlalət edir. Bundan əlavə ürək bulanma və qusmanın baş verdiyi hallarda da antiemetik terapiya onun ifadə olunma dərəcəsini aşağı salırdı.

Belə bir faktı da qeyd etmək lazımdır ki, Cap+Lap sxemilə müalicə alan xəstələrdə kurs öncəsi antiemetik terapiyaya ehtiyac yox idi. Eyni zamanda bu sxem ilə müalicə alan xəstələrdə əsasən Kapesitabinin qəbulu ilə əlaqədar meydana çıxan qusma zamanı antiemetik müalicədə Aprepitant preparatına ehtiyac duyulmamış, 4 xəstəyə Ondansetron təyin edilmişdir. Qalan bütün hallarda Metoklopropamid preparatı ilə bu simptomların qarşısını almaq mümkün olmuşdur. Məhz bu fakt Cap+Lap protokolunun aşağı toksiki təsirə malik olduğunu göstərir.

Ümumilikdə qeyd etmək lazımdır ki, hazırkı kontingent xəstələrdə antiemetik müalicənin aparılması yaşayış keyfiyyətinin dəstəklənməsində böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Qastrointestinal ağrılaşmalar arasında diareyanın korreksiyası da mühüm əhəmiyyət kəsb edirdi. Ümumilikdə 51 (27,1%) xəstədə diareya qeyd olunmuşdu ki, bunlardan 30 xəstə D+T protokolu ilə müalicə alan xəstələrin payına düşürdü. 9 xəstədə bu III-IV dərəcəli toksiki ağrılaşmaya uyğun olmuşdur.

I-II ifadə dərəcəsinə uyğun diareya hallarında Loperamid (İmodium) təyin olunurdu. Preparat asetilxolin və prostoqlandinlərin ayrılmasının tormozlanması hesabına bağırsağın tonus və motorikasına təsir edir. Müalicənin başlanğıcında 8 mg (2 tablet) preparat qəbul edilib, daha 4 saat sonra 4 mg (1 tablet) qəbul edilirdi. Sutkaliq doza 16 mg-dan artıq olmurdu. Adətən preparat 2 gündən artıq təyin edilmirdi. I-II dərəcəli ağrılaşma kimi qiymətləndirilən bütün xəstələrdə bu toksiki təzahür 1-2 gün ərzində aradan qaldırılmışdı.

III-IV dərəcə ifadə olunmuş diareya zamanı Loperamiddən əlavə Sandostatin preparatı da təyin olunurdu. Sandostatin 6 (3,2%) xəstədə istifadə edilmişdi. Preparat

entero-pankreatik endokrin sistemində peptid- lərin və serotoninin əmələ gəlməsini tormozlayaraq motorikanın bərpasına səbəb olur. Preparat 0,1 mg x 3 dəfə 1-2 gün müddətində təyin edilirdi. 4 xəstədə bu simptom həmin müddət ərzində tam aradan qalxdı. Digər 2 xəstədə isə əsaslı müsbət dinamika qeyd olundu.

Hepatotoksik ağırlaşmalar əsasən hepatopatiya və toksiki hepatit kimi özünü göstərirdi. Bu vaxt qaraciyərin parenximatoz hüceyrələri piy distrofiyası ilə zədələnir, hepatoselliluar fibroz və ya nekroz inkişaf edir, axacaqların funksiyası pozulur. Bu da obyektiv olaraq qaraciyər sınaqlarının yüksəlməsinə əsasən qeydə alınır. Fermentlərdən ALT, AST, QF–nın, eləcə də bilirubinlərin miqdarı periferik qanda yüksəlirdi. Bu zaman labüd olaraq hepatotoksikiliyin korreksiyası tələb olunurdu.

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən sitostatiklərin təyininin qaraciyərə toksiki təsiri nəticəsində qanda baş verən biokimyəvi pozğunluqların korreksiyasında ən effektiv – S-adeometionin və ursodezoksixol turşusunun kombinasiyası olmuşdur [9]. Məhz bu məlumatı əldə tutaraq tədqiqatımızda hepatotoksikiliyi aradan qaldırmaq üçün məhz bu iki preparatdan istifadə etdik.

S-adeometionin (Heptral) 400 mg gündə 1-2 dəfə 200 ml 0,9% NaCl məhlulunda həll edilərək damcı şəklində 30 dəq müddətində venaya yeridilirdi. Daha sonra tablet formasında gündə 2-3 dəfə yeməkdən sonra oral yolla qəbul edilirdi. Hər iki formada preparatla müalicə 1-2 həftə ərzində aparılırdı (qaraciyər sınaqlarının normallaşmasından asılı olmayaraq)

Eyni zamanda qeyd etmək lazımdır ki, bu preparatın unikal xüsusiyyətlərindən biri də antidepressant kimi təsir göstərməsi idi.

Ursodezoksixol turşusu (Ursosan) 10-15 mg/kg dozada, gündə 2 dəfə kapsul şəkilində daxilə qəbul edilirdi. Preparatın həm ödqovucu həm də hepatoprotektor xüsusiyyəti olduğu üçün 2-4 həftə ərzində təyin edilirdi.

Bu iki preparatın təyini sayəsində ilk iki həftə ərzində III–IV dərəcəli toksiki ağırlaşma qeyd edilən 11 xəstənin 8-ində yüksəlmiş qaraciyər sınaqları normal səviyyəyə qayıtdı. Qalan 3 xəstədə isə əsasən müsbət dinamika qeyd edildiyindən nə dərman dozalarında reduksiyaya, nə də kurslar arasındakı müddətin bir

həftədən artıq uzadılmasına zərurət yaranmadı.

Nəzərə alsaq ki, hepatopratektor terapiyanın hal-hazırkı zamanda imkanları məhdud olaraq qalmaqdadır, adı çəkilən preparatların PKT fonunda MSVX olan xəstələrdə hepatotoksik təzahürlərin nəzərə çarpacaq dərəcədə aşağı sala bilməsi böyük praktik əhəmiyyət kəsb edir və bu cür xəstələrdə sitostatiklərin qaraciyərə toksiki təsirlərinin korreksiyasında istifadə oluna bilər.



## V FƏSİL

### APARILAN MÜALİCƏLƏRİN XƏSTƏLƏRİN HƏYAT KEYFİYYƏTİNƏ TƏSİRİ

Müasir dövrdə onkologiyada xəstəliklərə yanaşmalar və yeni müalicə protokolları durmadan artır və xüsusi inkişaf mərhələsinə qədəm qoymuşdur. Artıq son illər bu irəliləyiş yeni sitostatik preparatların kəşfi ilə yox, immunoterapiyadakı nanotexnologiyalar və yeni hədəf preparatlarının işlənilib hazırlanması ilə əlaqədardır. Çünki hazırda aparılan müalicələrin effektivliyinin qiymətləndirilməsi zamanı əsas fikir ümumi yaşama müddəti və ya xəstəliksiz sağqalma müddətinə deyil, paralel olaraq xəstənin Yaşama keyfiyyətinə də yönəlir. Artıq FDA və ASCO xərçəng əleyhinə dərman və müalicə strategiyasının yeniləmə çalışmalarında məhz bu meyarı mütləq hesab edirlər. Hazırda onkoloji xəstəliyin kliniki gedişinin xarakteristikası zamanı hemostazın uyğun klinik laborator göstəricilərinin və instrumental müayinənin nəticələrinin obyektiv monitorinqinin hesabına xəstənin ümumi vəziyyətinin qiymətləndirilməsi həyata keçirilir [13, s.60-66].

Yaşama keyfiyyətinin əhəmiyyətini ilk dəfə tibbdə xüsusi vurğulayan Dr Aleksis Carrel bunu obrazlı şəkildə belə ifadə etmişdi: Həyatın keyfiyyəti onun müddətindən daha əhəmiyyətlidir. Yaşama keyfiyyəti dedikdə xəstənin fiziki, psixoloji və sosial baxımdan rahat hiss etməsi nəzərdə tutulur. Bu keyfiyyətin ölçülməsi və hesablanması nə qədər çətin olsa da mütəxəssislər bəzi kriteriyaları rəhbər tutaraq ümumi fikir formalaşdırırlar. Fiziki rahatlıq halı tədqiqatımızda ECOG statusuna uyğun müəyyən edilirdi. Psixoloji və sosial məmnunluq halı barədə məlumatlar xəstə tərəfindən şəxsən və ya xəstə yaxınları vasitəsi ilə toplanırdı. Ümumilikdə verilən qiymət YK anlayışını əks etdirirdi.

Onkoloji xəstələrin YK- nə 3 əsas faktor öz təsirini göstərirdi. Birinci qrup faktorlara bəd xassəli şişin orqanizmə bilavasitə təsiri ilə əlaqədardır. Buraya həm lokal təsirlər, yəni şiş törəməsinin mövcudluğu ilə əlaqədar meydana çıxan struktur funksional pozğunluqlar və onların nəticələri şişin sistemli təsiri, yəni hemostazın

bu və ya digər əlamətlərinin pozulması, həm də onkoloji prosesin varlığı ilə əlaqədar insana göstərdiyi psixoloji travmalar aiddir.

İkinci qrup faktorlara orqanizmin özünün xəstəlikdən öncəki morfo-funksional vəziyyəti ilə əlaqədar idi.

Nəhayət üçüncü qrupun faktorları bilavasitə sitostatik terapiyanın əlavə effektləri ilə əlaqədardır ki, bu da biomolekulları alterasiya edəbilmə qabiliyyətli toksiki “sərbəst radikalların” generalizasiyası ilə əlaqədardır [14, s.43-47], [15, s.84-88]

Eyni zamanda qeyd etmək lazımdır ki, bu faktorların təsirlərinin cəmlənməsi və güclənməsi baş verə bilər ki, alınan nəticə YK-nin əsaslı, nəzərə cərpacaq dərəcədə aşağı düşməsi ilə nəticələnir.

Tədqiqatdakı xəstələrin YK-ni analiz edərkən xəstələrin aşağıdakı problemlərlə qarşılaşdığı müəyyən edilirdi:

1. Fiziki problemlər: Bunlara ağrı, iştahasızlıq, bədəndə ödem, qusma, qəbizlik, eləcə də bəzi orqanların funksional pozğunluğu ilə əlaqədar meydana çıxan digər əlamətlər.

2. Psixoloji problemlər: Yüngül depressiv pozğunluqlar, özünə qayğı tələb etmək, yenə saçıq qalıb çirkin görünəcəm düşüncəsi, bədbinliyə qapılmaq (bir ildən çox müalicə almışdım, amma xeyri olmadı, yəqin yaxında öləcəm) və s.

3. Sosial problemlər: Artıq cəmiyyətdə əvvəlki kimi aktiv olmamaq, işləyə bilməmək, ailə və yaxınları üçün maddi və mənəvi yükə çevrilmək və s [17, 19].

Məhz bu halları önləmək üçün xəstə və xəstə yaxınları ilə mütəmadi maarifləndirici söhbətlər aparılır, psixoloji konsultasiyalar edilirdi.

Konkret tədqiqatımızda da əsas məqsəd tətbiq olunan müalicədən sonra növbəti proqresə qədər müddəti təyin etmək olsa da, paralel olaraq araşdırma dövründə xəstələrin YK-ə diqqət edilmiş və müvafiq qeydlər aparılmışdır.

Belə ki, FEC + T və D+T protokolları ilə müalicə alan xəstələri narahat edən əsas səbəblərdən biri onların müalicə qəbul etdikləri müddətdə hər 21 gündən bir xəstəxanaya gəlmə məcburiyyətinin olması idi. Nəzərə alsaq ki, bəzi xəstələr ucqar

rayon kəndlərində qeydiyyatda idi, bu zaman nəqliyyat tapmaq, 5-6 saat yolda vaxt itirmək, müşayət edən daha bir nəfər yaxının mütləq yanında olması arzu olunmaz hallardan hesab edilirdi. Eyni zamanda xəstəxana şəraitində müalicə qəbul etdikləri müddətdə digər ağır xəstələrlə təmasda olmaları, bəzən ölüm hallarına şahidlik etmələri onlarda əlavə psixi gərginlik, depressiv əlamətlər yaradırdı.

Əksinə Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələr müalicələrini öz evlərində doğmalarının arasında qəbul edirdilər. Yaxınlarının arasında daha rahat hiss etməklə yanaşı, özlərini cəmiyyətdən, işgüzar fəaliyyətdən təcrid olunmuş saymırdılar. Müayinələrə vaxtlı vaxtında gəlir, həkimin tapşırıqlarına adekvat reaksiya verir, müalicəni ruh yüksəkliyi ilə qəbul edirdilər (məndə ciddi bir xəstəlik olsaydı yəqin ki, məni də xəstəxanada yatızdırardılar- anlayışı ilə)

Toksiki təzahürlərin daha az və yumşaq qeyd edildiyinə görə bəzi daha yüngül işdə işləyənlər (16 xəstə) öz iş fəaliyyətlərini də davam etdirirdilər.

## YEKUN

Süd vəzi xərcəngi ən çox rast gəlinən xərcəng növü olmaqla yanaşı eyni zamanda qadınlar arasında xərcəngdən ölüm hallarına görə də ilk yerlərdən birini tutur. Xüsusi ilə də gecikmiş hallarda xəstəliyin metastatik forması daha aqressiv gedisatə malik olur [7, s.1-7]. Bioloji xüsusiyyətlərinə görə Her-2 (+) reseptor statusa malik SVX-lar ümumi yaşama və xəstəliksiz yaşama müddətləri çox qısa olduqlarına görə daha pis proqnoza malik olurlar [28, s.16-32]. Amma son illər bu reseptorun bioloji xüsusiyyətlərinin tam öyrənilməsi onu bir hədəf kimi qəbul edilməsilə nəticələndi. Məhz bu hədəfə qarşı müalicə sayəsində daha effektiv nəticələr əldə edilməkdədir. Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1, Lapatinib, Neratinib, Pyrotinib. Tucatinib kimi preparatlar bu hədəfi müxtəlif səviyyələrdə blokada edən dərmanlar olub, müxtəlif kombinasiyalarda təyin edilməkdədir. [54, s.10-15], [55, s.924-934]

SVX olan xəstələrin neoadyuvant və adyuvant, eləcə də palliativ müalicəsinin I xəttində hədəf preparatlarının bir standartı olsa da, palliativ müalicənin II və daha sonrakı xətlərdə bu preparatlarının hansının və nə qədər müddətə təyini tam birmənalı olaraq qəbul edilməmişdir [17, s.41-44].

Yuxarıda qeyd olunan səbəblər və klinisistlər arasında bu tip xəstələrin II xətt müalicəsində yekdil fikrin olmaması hazırkı tədqiqat işinin aparılmasında əsas rol oynadı.

Bu tədqiqat işi 2012-2018-ci illər ərzində II xətt müalicə alan ER (-), PR (-), Her-2 (+) metastatik SVX olan 186 xəstənin klinik məlumatları əsasında tərtib olunmuşdur. 68 xəstənin I xətt müalicə nəticələri retrospektiv araşdırılsa da, 118 xəstənin I xətt müalicəsi, eləcə də bütün xəstələrin II xətt müalicəsi tədqiqat müddəti ərzində prospektiv analiz edilərək araşdırmaya daxil edilmişdir. Əsas məqsəd ənənəvi sitostatik müalicə ilə yanaşı son illər gündəmə gələn Hədəf preparatlardan hansının II xətt müalicə zamanı daha effektiv ola biləcəyini təyin etmək olmuşdur.

Bütün xəstələr Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin klinikasında 2012 – 2018-ci illər ərzində müalicə almışlar.

Tədqiqat işində ilkin etapda “Hədəf” preparatlarla yanaşı xəstələrə üç müxtəlif kimyaterapiya protokolu tətbiq edilmişdi. I qrup xəstələrə Taksanlar qrupuna aid olan mono Dosetaksel, II qrupa antrasiklin tərkibli FEC, III qrupa isə flüorprimidinlərdən mono Kapesitabin protokolu tətbiq olunurdu. Xəstələrin I xətt hansı kimyaterapiya protokolu ilə müalicə alması əsasən FEC sxemi tətbiq edilən qrupda müəyyən əhəmiyyət kəsb edirdi. Belə ki, antrasiklinlərin qəbulunun kumulyativ dozanı aşmaması üçün I xətt antrasiklin tərkibli kimyaterapiya qəbul edən xəstələr FEC + T qrupuna daxil edilmirdi.

Hər üç qrupa daxil edilən sitostatik preparatların yüksək effektivliyi barədə kifayət qədər kliniki – eksperimental məlumatlar mövcud idi, həmçinin əminliklə hesab edilirdi ki, istənilən halda Hədəf preparatların bu protokollarla kombinasiyası müalicə nəticələrini yaxşılaşdıracaq.

Bundan başqa kardiotsitotoksiklik, nefrotsitotoksiklik, hematoloji və gastrointestinal kimi toksiki ağrılaşmaların profilaktikasının və müalicəsinin müasir imkanları da nəzərə alınmışdır.

186 xəstənin hamısına siklik Kimyaterapiya + Hədəf müalicə aparılmışdır. Ənənəvi kimyaterapiya bütün qruplarda 6 kursa qədər aparılmışdır. Hədəf müalicə isə kimyaterapiya ilə eyni zamanda başlanmış və növbəti proqresə qədər davam etdirilmişdir.

Müalicə başlanana qədər FEC + T və D + T protokolları ilə müalicə qəbul edən xəstələrdə premedikasiya, eləcə də stasionarda olduğu müddətdə və müalicədən sonrakı 2–3 gün ərzində antiemetik müalicə aparılmışdır.

Müalicə 3 qrup üzrə aparılmış və hər bir qrupa düşən xəstə sayı aşağıdakı kimi olmuşdur:

1. D + T (Dosetaksel, Trastuzumab) - 66 xəstə
  2. FEC + T (5-Flüorurasil, Epirubisin, Siklofosfan) - 58 xəstə
  3. Cap + Lap (Kapesitabin, Lapatinib) - 62 xəstə
1. Aparılmış klinik tədqiqata diaqnozu histoloji və immunhistokimyəvi təsdiq olunmuş xəstələr daxil edilmişdir. Həmin xəstələrdən metastaz ocağından mümkün qədər biopsiya materialı götürülür, öncəki İHK müayinələri ilə

müqayisə olunurdu. Tədqiqatın gedişində məlum oldu ki, 13,6 % xəstədə şişin hormonal və ya reseptor statusu dəyişilmişdir [135, s. 628-35]. Həmin xəstələr tədqiqatdan kənarlaşdırılır, yalnız uyğun olan xəstələr tədqiqata cəlb edilirdi. Bütün xəstələrin yaşı 70-ə qədər olmuş, subyektiv statusları Karnovski şkalasına görə 50%-dən yuxarı və ya ECOG statusu 1 və 2 kimi qiymətləndirilmişdi.

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

Protokola eyni zamanda ilkin olaraq və ya I xətt müalicədən sonra baş beyinə və ya digər orqanlara şüa müalicəsi qəbul etmiş xəstələr daxil edilməmişdir.

Xəstələrin tədqiqata daxil edilməsinin mütləq şərti müxtəlif diaqnostik metodlarla (USM, KT, MRT, PET) ağ ciyər, sümük, baş beyin və eləcə də bu üç orqanda müştərək rast gəlinən metastaz ocaqlarının təsdiq olunması idi. Tədqiqat zamanı daha bir mühüm fakt da təsdiqləndi ki, Her 2 + olan xəstə qrupunda rast gələn baş beyin metastazı hallarına digər xəstə qrupları ilə müqayisədə daha çox rast gəlinir [155, s.1075-82].

Hər üç qrupda müalicənin nəticələri iki etapda dəyərləndirilir və RECİST şkalasına görə qiymətləndirilir.

RECİST şkalasına görə aşağıdakı effektivlik kriteriyaları müəyyən edilir.

- “tam effekt” - ən azı 4 həftə müddət ərzində müalicə nəticəsində bütün zədələnmiş ocaqların itməsi
- “hissəvi effekt” - ölçülən zədələnmiş ocaqların 30 %-dən çox kiçilməsi
- Proqressivləşmə - müayinə olunan zədələnmə ocaqlarının ölçülərinin 20%-ə qədər böyüməsi və ya yeni metastaz ocaqlarının meydana çıxması
- Stabilizasiya- Müalicə əsnasında zədələnmə ocaqlarında heç bir dəyişiklik olmadığı hallar, eləcə də ölçülərdə 30 % dən aşağı kiçilmə və ya 20 %-ə qədər böyümə qeyd olunduğu hallar [116, s.202-209].

Tədqiqatımızda “tam effekt” və “hissəvi effekt” əldə edilən xəstələri bir ad altında- “obyektiv effekt” əldə edilənlər - birləşdirilmişdi.

Eyni zamanda remisyanın davam etmə medianasını, aparılan müalicələrin

toksiki təzahrlərini və xəstələrin müalicə müddəti ərzindəki həyat keyfiyyətlərini təyin etmək tədqiqatın əsas hədəflərindən idi.

Remisiyanın davam etmə müddəti dedikdə, “obyektiv effekt” qeydiyyatda alındığı zamandan, xəstəliyin progressivləşməsinin ilkin əlamətləri meydana çıxana qədərki dövr nəzərdə tutulurdu.

Bütün xəstələr göstərilən müddət ərzində nəzarətdə saxlanılmışdır. Tətbiq edilən müalicə metodlarının analizi 30.01.2019- cu il tarixə olan müalicə nəticələrinin tədqiqinə əsaslanmışdır.

Aparılan hər üç qrupun müalicə nəticələri ümumilikdə müsbət qiymətləndirilmişdir.

Belə ki, D+T protokolu ilə müalicə aparılan 66 xəstədən 20-də (30,3%) “obyektiv effekt” əldə edilmişdir.

Tədqiqatda xəstələr üç yaş qrupu üzrə (30-49 yaş; 50-64 yaş; 65-70 yaş) bölünmüş və ayrı-ayrılıqda tədqiq edilmişdir. D+T protokolu ilə müalicə alan 25 xəstə 30-49 yaş qrupuna daxil edilmiş və onlardan 28%-ində (7 xəstə) “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmuşdur. Bu yaş qrupuna daxil olan xəstələrdə progressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $7,3 \text{ ay} \pm 5,8$  təşkil etmişdir. 50-64 yaş qrupuna daxil olan 33 xəstədən 13-də (39,4 %) “obyektiv effekt” müşahidə olunub və bu xəstələrdə progressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $8,1 \text{ ay} \pm 4,8$  təşkil etmişdir. 65-70 yaş qrupuna daxil olunan 8 xəstədən heç birində “obyektiv effekt” qeydə alınmamışdır .

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

Tədqiqata daxil olan xəstələrin və D+T protokolu ilə müalicə alan yalnız 12 xəstədə Ki-67 indeksi 15%-dən aşağı olmuşdur və onlardan 5 xəstədə (41,7 %) “obyektiv effekt” əldə edilmişdir. Ki-67 15-30%-ə malik 15 xəstədən 4-ündə (26,7 %), Ki- 67 > 30% - ə malik 39 xəstədən 11-ində (28,2 %) “obyektiv effekt” əldə etmək

mümkün olmuşdur. Proqressivləşməyə qədər olan müddət Ki-67 <15% olan xəstələrdə 10,5 ay  $\pm$  7,4, Ki-67 15-30%- 9,8 ay  $\pm$  3,7, Ki-67 > 30% olan xəstələrdə isə 5,8 ay  $\pm$  3,8 təşkil etmişdir.

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

Grade I olmuş və D + T protokolu üzrə müalicə olunan 7 xəstədən 2-sində (28,6%) “obyektiv effekt” əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,8 ay  $\pm$  6,8 təşkil etmişdir. Grade II olan 38 xəstənin 14-ündə (35,5%) obyektiv effekt əldə və proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,0 ay  $\pm$  6,7 təşkil etmişdir. GRADE III kimi qəbul olunan 21 xəstənin 4-ündə (19,0%) obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur ki, bunlarda da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 6,6 ay  $\pm$  5,9 olmuşdur.

Tədqiqat zamanı D+T protokolu ilə müalicə alan 29 xəstədə yalnız ağciyər metastazına rast gəlinmişdi və bunlardan 7-sində (24,1%) “obyektiv effekt” qeydə alınmışdır. Bu xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,1 ay  $\pm$  6,8 olmuşdur. 27 xəstədə yalnız sümük metastazı meydana çıxmışdı və “obyektiv effekt” 12 xəstədə (41,7 %) qeydə alınmışdır. Bu xəstələrdə isə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 8,9 ay  $\pm$  5,8 olmuşdur. Müştərək metastaz olan 10 xəstədən yalnız 1-də (10 %) “obyektiv effekt” əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət isə orta hesabla 6,0 ay təşkil etmişdir.

Beləliklə D + T protokolunun proliferasiya indeksi 15-dən kiçik, bədləşmə dərəcəsi Grade II olan, sümük metastazı qeyd edilmiş və nisbətən gənc xəstələrdə daha effektiv olmuşdur.

Amma bu protokolun tətbiqi zamanı bəzi arzuolunmaz hallar da qeyd edilirdi. Məsələn bu protokol tətbiq olunan 12 (18,2%) xəstədə elə ilkin dəyərləndirmə zamanı (3 kursdan sonra) xəstəliyin proqressivləşməsi qeyd edildi və müalicə sxemi dəyişdirilərək xəstələrə digər protokollar tövsiyyə olundu. Eyni zamanda D + T



sxeminin tətbiqi zamanı ənənəvi mielosupresiya, qastrointestinal ağırlaşmalarla yanaşı, bir çox hallarda spesifik toksiki təzahürlərlə də (neyropatiya, artralgiya, diareya) müşayət olunurdu. Xəstələrə tətbiq edilən 354 (89,4%) kurs zamanı neyropatiya, 265 (66,7%) kurs zamanı isə artralgiya, 84 (24,1%) kurs zamanı isə diareya meydana çıxmışdı. Bundan başqa Dosetakselin texniki cəhətdən tətbiq edilməsinin çətinliyi (premedikasiya və rast gəlinən allergik reaksiyalar) bir sıra hallarda, xüsusi ilə müştərək metastazı olan və yaşlı xəstələrdə bu sxemin tətbiqini çətinləşdirirdi.

FEC + T protokolu ilə müalicə alan 58 xəstənin ümumilikdə 18 –ində (31%) “obyektiv effekt” əldə edilmişdir. Bu protokolu ilə müalicə alan 17 xəstə 30-49 yaş qrupuna, 31 xəstə 50-64 yaş qrupuna, 10 xəstə isə 65-70 yaş qrupuna daxil edilmişdir. Bunlardan 30-49 yaş qrupunda 5 xəstədə (29,4 %), 50-64 yaş qrupunda 12 xəstədə (38,7 %), 65-70 yaş qrupunda isə 1 xəstədə (10,0 %) “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmuşdur. Bu yaş qruplarına daxil olan və “obyektiv effekt” əldə olunan xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət müvafiq olaraq orta hesabla  $9,0 \text{ ay} \pm 2,1$ ,  $8,0 \text{ ay} \pm 3,0$  və  $6,0 \text{ ay}$  təşkil etmişdir.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin və FEC + T protokolu ilə müalicə alan yalnız 5 xəstədə Ki-67 indeksi 15%-dən aşağı olmuşdur və onlardan 3-ündə (60,0%) “obyektiv effekt” əldə edilmişdir. Ki-67 15-30%-ə malik 23 xəstədən 10-nunda (43,5 %), Ki- 67 > 30% - ə malik 30 xəstədən 5-ində (16,7 %) “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmuşdur. Proqressivləşməyə qədər olan müddət Ki-67 <15% olan xəstələrdə  $13,9 \text{ ay} \pm 3,0$ , Ki-67 15-30%-  $7,6 \text{ ay} \pm 6,9$ , Ki- 67 > 30% olan xəstələrdə isə  $6,1 \text{ ay} \pm 2,1$  təşkil etmişdir.

FEC + T protokolu üzrə müalicə olunan 9 xəstədə Grade I, 31 xəstədə Grade II, 18 xəstədə isə GRADE III olmuşdur. Grade I olmuş 4 xəstədə (44,5 %), Grade II olmuş 11 xəstədə (35,5 %), GRADE III olmuş 3 xəstədə (16,7 %) “obyektiv effekt” əldə edilmişdir. Bu xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla  $9,6 \text{ ay} \pm 7,1$ ,  $8,3 \text{ ay} \pm 5,5$  və  $6,2 \text{ ay} \pm 6,8$  təşkil etmişdir.

Tədqiqat zamanı FEC + T protokolu ilə müalicə alan 15 xəstədə yalnız ağciyər metastazına rast gəlinmişdi və bunlardan 3-ündə (20,0%) “obyektiv effekt” qeydə

alınmışdır. Bu xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 7,6 ay  $\pm$  5,1 olmuşdur. 36 xəstədə yalnız sümük metastazı meydana çıxmışdı və “obyektiv effekt” 15 xəstədə (41,7 %) qeydə alınmışdır. Bu xəstələrdə isə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 11,2 ay  $\pm$  7,1 olmuşdur. Müştərək metastaz olan 7 xəstədən heç birində “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmamışdı.

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

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

Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan 62 xəstədən 36-sında (58,0 %) obyektiv effekt əldə edilmişdir. Bu protokolu ilə müalicə alan 22 xəstə 30-49 yaş qrupuna, 28 xəstə 50-64 yaş qrupuna, 12 xəstə isə 65-70 yaş qrupuna daxil edilmişdir. Bunlardan 30-49 yaş qrupunda 10 xəstədə (45,5 %), 50-64 yaş qrupunda 19 xəstədə (67,9 %), 65-70 yaş qrupunda isə 7 xəstədə (58,3 %) “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmuşdur. Bu yaş qruplarına daxil olan və “obyektiv effekt” əldə olunan xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət müvafiq olaraq orta hesabla 12,1 ay  $\pm$  5,3, 11,9 ay  $\pm$  3,2 və 9,8 ay  $\pm$  6,2 təşkil etmişdir.

Tədqiqat zamanı Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan 7 xəstədə Ki-67 indeksi 15%-dən aşağı olmuşdur və bu xəstələrdən 4-ündə (57,1 %) “obyektiv effekt” əldə

edilmişdir. Ki-67 15-30% olan 14 xəstədən 11-ində (78,6 %), Ki- 67 > 30% -ə malik 41 xəstədən 21-ində (51,2 %) “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmuşdur. Proqressivləşməyə qədər olan müddət Ki-67 <15% olan xəstələrdə 14,9 ay  $\pm$  3,2 , Ki-67 15-30%- 12,1 ay  $\pm$  5,0, Ki- 67 > 30% olan xəstələrdə isə 10,6 ay  $\pm$  5,3 təşkil etmişdir.

Grade I olmuş və Cap + Lap protokolu üzrə müalicə olunan 4 xəstədən 2-sində (50,0%) “obyektiv effekt” əldə edilmiş, proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 14,5 ay  $\pm$  6,3 təşkil etmişdir. Grade II olan 28 xəstənin 19-unda (65,5%) obyektiv effekt əldə və proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 11,6 ay  $\pm$  5,0 təşkil etmişdir. GRADE III kimi qəbul olunan 29 xəstənin 15-ində (51,7 %) obyektiv effekt əldə etmək mümkün olmuşdur ki, bunlarda da proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 10,9 ay  $\pm$  5,6 olmuşdur.

Tədqiqat zamanı Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan 21 xəstədə yalnız ağciyər metastazına rast gəlinmişdi və bunlardan 9-unda (42,9%) “obyektiv effekt” qeydə alınmışdır. Bu xəstələrdə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 10,5 ay  $\pm$  6,3 olmuşdur. 25 xəstədə yalnız sümük metastazı meydana çıxmışdı və “obyektiv effekt” 18 xəstədə (72,0 %) qeydə alınmışdır. Bu xəstələrdə isə proqressivləşməyə qədər olan müddət orta hesabla 14,4 ay  $\pm$  6,6 olmuşdur. Müştərək metastaz olan 16 xəstədən 9-unda (56,3 %) “obyektiv effekt” əldə etmək mümkün olmamışdır və proqressivləşməyə qədər olan müddət 7,9 ay  $\pm$  5,7 olmuşdur.

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

Ümumilikdə tədqiqatımızın yekununda müvafiq protokollar tətbiq edilən xəstələrin müalicə nəticələrini, toksiki təzahürləri və xəstələrin həyat keyfiyyətlərini bir biri ilə müqayisə etdikdə aşağıdakı mənzərənin şahidi oluruq.

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

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

Toksiki ağırlaşmalara nəzər saldıqda D + T və FEC + T protokollara nisbətən Cap + Lap protoklolu ilə müalicə alan xəstələrdə bu amil daha az və yüngül şəkildə özünü biruzə vermişdir. Elə təkcə III- IV dərəcəli daha ağır toksiki təzahürləri müqayisə etdikdə müəyyən edilir ki, müvafiq olaraq D + T və FEC + T protokollarında anemiya 8,3 % və 6,9 %-ə qarşı Cap + Lap protokolunda 0,8%, neytropeniya 9,7 % və 8,6 %-ə qarşı 0,8%, diareya 3,4% və 7,1%-ə qarşı 0,5%, artralgiya 3,0% və 0,6%-ə qarşı 1,3 %, hiperfermentemiya 2,0% və 5,2%- ə qarşı 1,1% halda rast gəlinmişdir. Trombositopeniya, alopeisiya, kardiotoxiklik kimi təzahürlər digər iki protokolda bir çox hallarda qeyd edilsə də Cap + Lap protokolunda heç bir halda rast gəlinməmişdir. Bu halları aradan qaldırmaq üçün isə kifayət qədər dərman preparatları istifadə edilmiş, eləcə də digər mütəxəssislərin (kardioloq, nevropatoloq və s.) konsultasiyasına ehtiyac duyulmuşdu.

Yalnız dəri təzahürlərinə Cap + Lap protokolunda digər protokollara nisbətən daha çox rast gəlinsə də, bu ağırlaşma çox qısa müddətə və asanlıqla aradan qaldırılırdı.

Müalicə alan xəstələrin həyat keyfiyyətlərini də araşdıranda Cap + Lap protokolunun aşkar üstünlüyünün şahidi olurduq. Belə ki, FEC + T və D+T protokolları ilə müalicə alan xəstələri narahat edən əsas səbəblərdən biri onların müalicə qəbul etdikləri müddətdə hər 21 gündən bir xəstəxanaya gəlmə məcburiyyətinin olması idi. Nəzərə alsaq ki, bəzi xəstələr ucqar rayonlardan mərkəzə gəlməsi və müşayət edən daha bir nəfər yaxının mütləq yanında olması arzu olunmaz hallardan hesab edilirdi. Eyni zamanda xəstəxana şəraitində müalicə qəbul etdikləri müddətdə digər ağır xəstələrlə təmasda olmaları, bəzən ölüm hallarına

şahidlik etmələri onlarda əlavə psixi gərginlik, depressiv əlamətlər yaradırdı. Təsadüfi deyildi ki, FEC + T protokolu ilə müalicə qəbul edənlərin 12-si (18,2 %), D+T protokolunda isə 8 (13,8%) xəstə paralel olaraq psixonevroloqun konsultasiyasında olur, mütəmadi müalicələr qəbul edirdilər. Cap + Lap protokolunda isə bu rəqəm 1 (1,6 %) - ə bərabər idi.

Cap + Lap protokolu ilə müalicə alan xəstələr müalicələrini öz evlərində doğmalarının arasında qəbul edirdilər. Yaxınlarının arasında daha rahat hiss etməklə yanaşı, özlərini cəmiyyətdən, işgüzar fəaliyyətdən təcrid olunmuş saymırdılar. Müayinələrə vaxtlı vaxtında gəlir, həkimin tapşırıqlarına adekvat reaksiya verir, müalicəni ruh yüksəkliyi ilə qəbul edirdilər (məndə ciddi bir xəstəlik olsaydı yəqin ki, məni də xəstəxanada yatızdırardılar- anlayışı ilə)

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

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

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

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

## NƏTİCƏLƏR

1. Lapatinib istər Kapesitabinlə kombinasiya şəkilində, istərsə də monoterapiya şəkilində Her 2 (+), HR (-) metastatik süd vəzi xərçənginin II xətt müalicəsi zamanı yüksək effektivlik göstərir (obyektiv effekt – 58,0 %, proqressivləşməyə qədər olan müddət – 11,5 ay ) [2, s.59-65], [22, s.42-44].

2. D + T protokolunun tətbiqi də bu kateqoriyalı xəstələrin müalicəsində effektiv təsir göstərir, amma bu effektivlik digər iki protokolla müalicədə daha aşağıdır (obyektiv effekt - 30,3%, proqressivləşməyə qədər olan müddət – 7,8 ay) [11, s.81-82].

3. FEC + T protokolunun tətbiqi zamanı effektivlik göstəriciləri D + T protokolunu üstələsə də Cap + Lap protokoluna nisbətən aşağı rəqəmlərlə ifadə olunur (obyektiv effekt - 31,0 %, proqressivləşməyə qədər olan müddət – 8,2 ay). [10, s.169-170], [11, s.81-82].

4. Lapatiniblə müalicə zamanı toksiki təzahürlər daha az və yüngül qeyd edilir. Xəstələrin həyat keyfiyyəti digər protokollarla müalicə alanlarla müqayisədə daha yüksək olur [2, s.59-65], [9, s.138-140].

5. Lapatinib + Kapesitabin protokolu ilə əldə olunan müalicə nəticələri prediktiv və proqnostik faktorlardan asılı olmayaraq digər iki protokolun nəticələrindən daha üstündür [1, s.118-120], [22, s.42-44].

## PRAKTİK TÖVSIYYƏLƏR

1. Her 2 (+) metastatik süd vəzi xərçəngi olan xəstələrin II xətt müalicəsi zamanı Trastuzumabla müqayisədə Lapatinibin təyini daha məqsədəuyğun sayılmalıdır.
2. Bu preparatla müalicə zamanı toksiki təzahürlər çox az və yüngül qeyd olunduğundan xəstələrin həyat keyfiyyəti aşağı düşmür.
3. Baş beyin metastazı olan bu tip xəstələrin müalicəsində Trastuzumabdan imtina edib, mütləq şəkildə Lapatinibdən istifadə edilməlidir.
4. Bütün xəstələrin, xüsusən də daha yaşlıların müalicəsində Lapatinibi təyini ilə xəstəliksiz dövr ilə yanaşı, həyat keyfiyyətini də artırmaq mümkündür.
5. Xəstəxanlarda çarpayı günlərini və xərcləri azaltmaq, eləcə də tibbi personalın işini yüngülləşdirmək baxımından Lapatinibin təyini daha qənaətbəxş sayılmalıdır.



## ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

2. Abasov, A.E. Her 2 + Süd vəzi xərçənginin müalicəsində yaranan rezistenliyin mexanizmi və onun aradan qaldırılma yolları// Azərbaycan onkologiya jurnalı , Bakı 2019, №1, s. 118-120
3. Abasov, A.E. Lapatinib-Trastuzunaba rezistent Her2(+) Süd vəzi xərçənginin müalicəsində yeni imkanlara yol açır / A.E.Abasov, S.Sezgin // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, - Bakı: - 2013. N 1., - s.59-65
4. Əliyev, C.Ə. Süd vəzi xərçənginin erkən və yayılmış mərhələlərində klassik və yeni markerlərin rolu / C.Ə.Əliyev, S.E.Rəhimzadə, E.B.Mansurov, L.Ə.Məlikova // Azərbaycan onkologiya jurnalı, - Bakı:- 2017. № 1, - s. 20-24
5. Əliyev, C.Ə., İsayev İ.H. Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi: nəzəri əsasları, tətbiqi, nəticələri / C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev -Bakı: -2012. - 1227 s.
6. Əmiraslanov Ə.T., Qazıyev A.Y. Onkologiya, Bakı, “Təhsil”, 2010, 912 s
7. Fərhadzadə K.B. Süd vəzisi yenitörəmələrinin tədqiqində istifadə olunan şüa diaqnostikasının müxtəlif proqramlarının imkanları / tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissertasiyası /-Bakı, 2016.- 138s.
8. Ozan Yazıcı. Nuriye Özdemir Meme kanserinde epidemiolojik veriler, risk faktörleri, risk azaltıcı yaklaşımlar// Tibbi Onkoloji, - 2018, 11. N1. - p.1-7
9. Özlem Sönmez. Meme kanseri tedavisi kararında kullanılan prognostik, orediktif faktörler və multigen analizler // Tibbi Onkoloji, - 2018, 11. N1- p.23-30
10. Абасов, А.Э. Прогностические и предикативные факторы рака грудной железы / А.Э.Абасов, Э.Э.Кязимов, А.З.Дербендова // Здоровье женщины научно-практический журнал, -Киев: - 2015. №9, -с.138-140
11. Абасов, А.Э., Кязимов Э.Э., Гаджиева И.А. Некоторые особенности применения Герцептина у пожилых больных // Сборник Материалов III конгресса онкологов Узбекистана, - г.Ташкент: - 14-16 мая, - 2015, - с.169-170
12. Абасов, А.Э.Таргетная терапия Нег-2 положительного рака молочной

железы / А.Э.Абасов, А.З.Дербендова, Э.Э.Кязимов [и др.] // Медицинские новости Ежемесячный научно-практический журнал, -г. Минск,: - 2016,. N11, - с. 81-82

13. Алиев, Д.А. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком молочной железы в Азербайджанской Республике за период 2012-2016 гг. / Д.А.Алиев, Ф.А.Марданлы, С.С.Ватанха, Э.Б.Мансуров // *Azərbaycan onkologiya jurnalı*, - Bakı: - 2017. № 1, - s.76-79
14. Артамонова, Е.В. HER-2-позитивный метастатический рак молочной железы: новые возможности терапии / Е.В.Артамонова, Л.В.Манзюк // *Опухоли женской репродуктивной системы*, - Москва: - 2013. №3-4, - с.60-66
15. Белохвостова, А.С. Возможности терапии HER-2-позитивного местнораспространенного рака молочной железы / А.С.Белохвостова, Ю.А.Рагулин // *Опухоли женской репродуктивной системы*, - Москва: -2015 № 1, -с.43-47
16. Белохвостова, А.С. Таргетная терапия в лечении HER2-позитивного рака молочной железы / А.С.Белохвостова, И.А.Смирнова, А.А.Енилеева // *Сибирский онкологический журнал*, - Томск:- 2013. № 2, - с.84-88
17. Имянитов, Е.Н. Герцептин: механизм действия // *Современная онкология*. - 2009. № 11, - с. 9–14.
18. Летягин, В.П. Настоящее и будущее анти-Her-2-терапии рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*, Москва: - 2011. № 2, - с.41-44
19. Насхлеташвили, Д.Р. Горбунова В.А., Бычков М.Б. и соавт. Современные возможности химиотерапии больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг. // *Материалы VI ежегодной конференции Белые ночи Санкт-Петербурга “Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы”*, Санкт-Петербург: - 2009, - с. 44–47.
20. Переводчикова, Н.И. Руководства по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И.Переводчикова, В.А.Горбунова // *Практическая*

медицина, - Москва: -2015. - с. 49-82.

21. Переводчикова, Н.И. Современные возможности индивидуализации лекарственной терапии рака молочной железы / Н.И.Переводчикова, М.Б. Стенина // Российский онкологический журнал, - Москва: - 2016. №1-2. - с.18-25
22. Хасанова, А.И. Фенотипирование рака молочной железы. Современные алгоритмы лечения и диагностики метастатического рака молочной железы / А.И.Хасанова, Г.Н.Хусаинова, И.Г.Гатауллин, С.В. Петров [и др.] // Медицинский альманах, - Нижний Новгород: - 2010. № 3, - с.46-48
23. Abasov, A.E. The role of tyrosine-kinase inhibitor in breast cancer / Abasov A.E., N.M.Talibova, A.Z.Derbendova // Ліки України плюс, - г.Киев: - 2017. N1, - с. 42-44.
24. Afify, A. Role of CD44s and CD44v6 on human breast cancer cell adhesion, migration, and invasion / A.Afify, P.Purnell, L.Nguyen // Exp. Mol. Pathol, - 2009. Apr: 86(2). - p. 95-100.
25. Anderson, K. N. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature / K.N. Anderson , R.B.Schwab , M.E. Martinez // Breast Cancer Res. Treat. - 2014. Feb;144(1). – p.1-10.
26. Andrew, C. The genetics of breast cancer: risk factors for disease / C.Andrew, P.Ioannis // Appl. Clin. Genet., - 2011. 4. – p.11-19
27. Angela Andréia, F.G. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women / Angela Andréia, França Gravena, Tiara Cristina Romeiro Lopes, Marcela de Oliveira Demitto [ et al.] // Asian Pac. J. Cancer. Prev.,- 2018. 19(9). – p.2429–2436.
28. Arslan, C. Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis / Caqatay Arslan, Omer Dizdar , Kadri Altundag // Expert Opin Pharmacother, 2010. March; 11. - p.1089-100.
29. Arteaga, C.L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives / C.Arteaga, M.Sliwkowski, C.Osborne [et al.] // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. Nov ; 9(1). - p. 16-32.

30. Aversa, C. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases / C.Aversa, V.Rossi, E.Geuna [et al.] // Breast, - 2014 Oct; 23(5). - p. 623-628
31. Autier, P. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database / Autier P., Boniol M., LaVecchia C [et al.] // BMJ, - 2010. 341. c3620. doi: 10.1136/bmj.c3620.
32. Bachelot, T. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. / T.Bachelot, G.Romieu, M.Campone [et al.] // Lancet Oncol., - 2013 Jan;14(1), - p. 64-71.
33. Bachman, K.E. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers / K.E.Bachman, P.Argani, Y.Samuels [et al.] // Cancer Biol. Ther., - 2004. Aug; 3(8). – p. 772-5.
34. Bacus, S.S., Inhibition of ErbB1/2 by small molecule tyrosine kinase inhibitors, but not trastuzumab, affects metabolic pathways: implications to cardiac toxicity / Sarah S. Bacus, Patricia Trusk, Ljuba Lyass, // Breast Cancer Res. Treat., - 2006 Oct; 100. - p. 304.
35. Baron, J.M. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2- positive metastatic breast cancer / J.M.Baron, B.L.Boster, C.M.Barnett // Journal Oncol Pharm Pract., - 2015 Apr; 21(2). – p. 132-42.
36. Bartsch, R. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases / R.Bartsch, A.Berghoff, U. Pluschnig [et al.] // Br. Journal Cancer, - 2012. Jan; 106(1). – p. 25–31.
37. Bartsch, R., Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2-positive breast cancer / R.Bartsch, A. Rottenfusser, C. Wenzel [et al.] // Journal Neurooncol, - 2007. Dec; 85(3) .- p.311-317.

38. Bartsch, R. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases / R. Bartsch, A.S. Berghoff, U.Vogl // Clin Exp Metastasis. – 2015. Oct; 32(7). – p.729-37.
39. Baselga, J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies / J. Baselga, J.Albanell // Ann Oncol., - 200. 12. - p. 35-41.
40. Baselga, J. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule / J. Baselga, X.Carbonell, N.J.Castañeda-Soto [et al.] // Journal Clin Oncol., - 2005. Apr ; 23(10). –p .2162-71.
41. Baselga, J. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy / J.Baselga, K.A.Gelmon, S.Verma [et al.] // Journal Clin Oncol., - 2010. Mar; 28(7). – p. 1138-44.
42. Bates, M., Sperinde J, Kostler WJ, et al. Identification of a subpopulation of metastatic breast cancer patients with very high HER2 expression levels and possible resistance to trastuzumab / M.Bates, J. Sperinde, W.J. Kostler [et al] // Ann Oncol., - 2011. Sep; 22. - p. 2014-2020.
43. Bedard. P.L Beyond trastuzumab: overcoming resistance to targeted HER-2 therapy in breast cancer / P.L. Bedard., E. de Azambuja, F.Cardoso // Curr Cancer Drug Targets, - 2009. Mar; 9(2). - p. 148-62.
44. Bendell, J.C. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma / J.C.Bendell, S.M.Domchek, H.J. Burstein [et al.] // Cancer, - 2003. Jun; 97(12). – p.2972-7.
45. Bernstein, L. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women / L.Bernstein, A.V.Patel, G. Ursin [et al.] // Journal Natl. Cancer Inst. 2005. Nov; 97. - p. 1671-1679
46. Blackwell, K.L. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study / K.L.Blackwell, H.J Burstein, A.M. Storniolo [et al.] // Journal Clin Oncol.,

– 2012. Jul; 30(21). –p. 2585-92.

47. Blackwell, K.L. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer / K.L.Blackwell, H.J. Burstein, A.M. Storniolo [et al.] // Journal Clin Oncol., - 2010. Mar; 28(7). – p. 1124-1130
48. Blackwell, K.L. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens / K.L.Blackwell, M.D. Pegram, E. Tan-Chiu [et al.] // Ann Oncol., - 2009. Jun; 20(6). –p. 1026-1031
49. Bouchalova, K. Lapatinib in breast cancer - the predictive significance of HER1 (EGFR), HER2, PTEN and PIK3CA genes and lapatinib plasma level assessment / K.Bouchalova, M.Cizkova, K.Cwierka, [et al.] // Biomed Pap Med FacUniv Palacky Olomouc Czech Repub., - 2010. Dec; 154(4). – p.281-288.
50. Boyd, N.F. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer / N.F.Boyd, H.Guo, L.J. Martin // N. Engl. Journal Med. - 2007. Jan; 356 (3). – p.227-236.
51. Boyraz, B. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer / B.Boyraz, M.A.Sendur, S.Aksoy [et al.] // Curr Med Res Opin., -2013. Apr; 29(4). – p.405-414.
52. Bria, E. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials / E.Bria, F.Cuppone, M.Fornier [et al.] // Breast Cancer Res Treat.. – 2008. May; 109(2). – p.231-239.
53. Brouckaert, O. Body mass index, age at breast cancer diagnosis, and breast cancer subtype: a cross-sectional study / O.Brouckaert, K. Van Asten, A.Laenen // Breast Cancer Res. Treat,- 2018. Feb;168. – p.189-196.
54. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. // Am Journal Clin Oncol., - 2010. Apr; 33(2). – p.186-195
55. Burris H.A. 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial

- experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib // *Oncologist*. – 2004, 9, - p. 10-5.
56. Cameron, D. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: Final survival analysis of a phase III randomized trial / D.Cameron, M. Casey, C. Oliva, [et al.] // *Oncologist*, - 2010. 15(9). – p.924-34.
  57. Cameron, D. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses / D.Cameron, M.Casey, M.Press [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.*, - 2008. Dec;112(3). – p. 533-543.
  58. Cameron, D.A. Drug insight: intracellular inhibitors of HER-2-clinical development of lapatinib in breast cancer / D.A.Cameron, S.Stein // *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, - 2008. Sep; 5(9). – p.512-520
  59. Capri, G. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer / G.Capri, J.Chang, S.C.Chen [et al.] // *Ann Oncol.*, - 2010, Mar; 21(3). – p.474-80
  60. Carly M.H. Dissecting genetic risk factors in breast cancer / Carly M. Harro, Alvaro N.A. Monteiro / *Oncotarget*, - 2017. Feb; 8(8). – p.12540–12541
  61. Chan, C.T. Differential sensitivities of trastuzumab (Herceptin)-resistant human breast cancer cells to phosphoinositide-3 kinase (PI-3K) and epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase inhibitors / C.T.Chan, M.Z. Metz, S.E. Kane // *Breast Cancer Res Treat.*, - 2005, May; 91(2). – p. 187-201.
  62. Chung, S. Association between chronological change of reproductive factors and breast cancer risk defined by hormone receptor status: results from the Seoul Breast Cancer Study / S.Chung, SK Park, H. Sung [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.*, - 2013. Aug; 140(3). – p.557-65.
  63. Crown, J. Docetaxel and Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer: A Review of Clinical Experience / John Crown, Michael O'Leary, Wei-Seong Ooi

// Oncologist, -2004. 9. - p. 24-32

64. Daniele, L. Anti-HER2 treatment and breast cancer: state of the art, recent patents, and new strategies / L. Daniele, A. Sapino // Recent Pat Anticancer Drug Discov, - 2009. Jan; 4(1) - p. 9-18.
65. Dave, B. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2- overexpressing locally advanced breast cancers / B.Dave, I.Migliaccio, MC Gutierrez // Journal Clin. Oncol., - 2011, Jan ; 29(2) . – p. 166-73.
66. Davoli, A. Progression and treatment of HER2-positive breast cancer. Cancer Chemother / Davoli A, Hocevar BA, Brown TL // Pharmacol., -2010. Mar; 65(4). – p.611-623.
67. Döbrossy, L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures.// Lancet Oncol., - 2002. Jun;3(6). –p. 374-81.
68. Dirix L.Y. Trastuzumab emtansine in breast cancer / L.Y.Dirix, A.Rutten, P. Huget, M.Dirix // Expert Opin Biol Ther., - 2013. Apr; 13(4). – p.607-614.
69. Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer / A.H.Eliassen, G.A.Colditz, B.Rosner [et al.] // JAMA. -2006. Jul;296. - p. 193- 201.
70. Esteva, F.J. Molecular predictors of response to trastuzumab and lapatinib in breast cancer / F.J. Esteva, D. Yu, MC. Hung [et al. ] // Nat Rev Clin Oncol.,- 2010. Feb; 7(2). – p. 98-107
71. Evans, D.G. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers / D.G.Evans, I.Susnerwala, J.Dawson [et al.] // Journal Med. Genet., - 2010. Oct;47 (10). - p. 710-711.
72. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J.Ferlay, I. Soerjomataram , R. Dikshit [et al.] // Int. Journal Cancer., -2015. Mar;136(5). –p.359-86.
73. Ferlay, J, Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012./ J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J.Lortet-Tieulent [et al.] //



Eur Journal Cancer. – 2013. Apr; 49(6). – p. 1374-403.

74. Ferlay, J. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers in 2018 / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // Eur Journal Cancer. – 2018. Nov; 103 – p. 365-387
75. Ferretti, G. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend / Ferretti G, Felici A, Papaldo P [et al.] // Curr Opin Obstet Gynecol., - 2007. Feb; 19(1). – p. 56-62.
76. Finn, R.S. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer / R.S. Finn, M.F. Press, J. Dering // Journal Clin Oncol. -2009. 27. –p.3908–3915
77. Geraldine, O. Effectiveness and Safety of Eribulin Mesylate: A New Therapeutic Option in the Treatment of Metastatic Breast Cancer / Geraldine O'Sullivan Coyne, Janice Walsh, Catherine M Kelly // Expert Opin Drug Saf, - 2012. Jule;11 (4). 643-50
78. Gianni, L. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial / Gianni Luca, Pienkowski Tadeusz, Im Young-Hyuck [et al.] // The Lancet Oncology, - 2012. Sep;13(1).- p. 25–32.
79. Ginsburg, O.M. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer / O.M.Ginsburg, L.J. Martin // Br. Journal Cancer. - 2008. Nov; 99 (9). - p. 1369- 1374.
80. Giordano, S. H. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / S. H. Giordano, S. Temin, J.J. Kirshner [et al.] // Journal Clin Oncol., - 2014. Jul; 32(19). – p. 2078-2099

81. Goud, K.I. Evaluation of HER-2/*neu* status in breast cancer specimens using immunohistochemistry (IHC) & fluorescence *in situ* hybridization (FISH) assay / Kalal Iravathy Goud, Seetha Dayakar, Kolanupaka Vijayalaxmi [et al.] // Indian Journal Med Res. - 2012 Mar; 135(3). –p. 312–317.
82. Guerra, Y.C. Lack of efficacy of adjuvant lapatinib in HER2-negative breast cancer (HER2–ve BC): Analysis of patients in the TEACH trial / Y.C Guerra, A.Chan, D.M. Finkelstein [et al.] // J. Clin. Oncol. -2013. June; 31. - p. 628.
83. Hayashi, M. Time to first tumor progression as a predictor of efficacy of continued treatment with trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer / M.Hayashi, Y.Okumura, T.Osako [ et al] // Int. J. Clin Oncol.- 2011. May; 16. - p. 694-700.
84. Heidi D. Nelson. Risk Factors for Breast Cancer for Women Age 40 to 49: A Systematic Review and Meta-analysis /Heidi D. Nelson, Bernadette Zakher, Amy Cantor [et al.]// Ann Intern Med. – 2012. May; 156(9). – p. 635–648.
85. Huang, X., Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-i receptor in breast cancer cells resistant to herceptin / X. Huang, L. Gao, S. Wang [et al.] // Cancer Res.,- 2010. May; 70. - p. 1204-14.
86. Hudis, C. A. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. // N. Engl. J. Med., -2007. Jul; 357. - p. 39-51.
87. Huober, J. Trastuzumab treatment beyond progression in advanced breast cancer: patterns of care in six Swiss breast cancer centers / J. Huober, M. Baumann, C. Rochlitz [et al.] // Oncology, - 2011. May; 81. - p. 160-6.
88. Hurvitz, S. Triple-negative Breast Cancer: Advancements in Characterization and Treatment Approach / Sara Hurvitz, Monica Mead // Curr Opin Obstet Gynecol, -2016. Feb; 28 (1). – p. 59-69
89. Johnston, S. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer / S. Johnston, J. Pippen, X. Pivot [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. Jun; 27. - p. 5538–5546.

90. Kawai, M. Anthropometric factors, physical activity, and breast cancer risk in relation to hormone receptor and menopausal status in Japanese women: a case-control study / M.Kawai, Y.Kakugawa, Y.Nishino // *Cancer Causes Control*, - 2013. May; 24(5). – p. 1033-44.
91. Keith, K.C. Activity of trastuzumab-emtansine (TDM1) in Her2-positive breast cancer brain metastases: a case series / Kevin C. Keith, Yueh Lee, Matthew G. Ewend [et al.] // *Cancer Treat Commun.* - 2016. 7. –p. 43–46.
92. Key, T.J. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women / T.J.Key, P.N.Appleby, G.K Reeves [et al.] // *Journal Natl. Cancer Inst.* - 2003. 95. - p. 1218-1226.
93. Kobayashi, S. Reproductive history and breast cancer risk. / S.Kobayashi, H.Sugiura, Y.Ando [et al.] // *Breast Cancer*, -2012. Oct; 19(4). – p. 302-308.
94. Krop I.E. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA / I.E.Krop, N.U.Lin, K.Blackwell [et al.] // *Ann Oncol*, - 2015. Oct; 26. - p. 113-19.
95. Krop, I.E. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial / I.E. Krop, S.B. Kim, A. González-Martín [et al.] // *Lancet Oncol*, - 2014. Dec;15. - p. 689-699
96. Larsen, P.B. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer / P. B. Larsen, I. Kumler, D.L. Nielsen // *Cancer Treat Rev.*, - 2013. Jul; 39. - p. 720–727.
97. Lee-Hoeflich, S.T. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy / S.T. Lee-Hoeflich, L. Crocker, E. Yao [et al.] // *Cancer Res* 2008, v. 68, p. 5878-87.
98. Lin, N.U. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer / N.U.Lin, L.A.Carey, M.C. Liu [et al.] // *J Clin Oncol*, - 2008, May; 26. - p. 1993-1999.

99. Lin N.U. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer / N.U.Lin, V. Dieras, D.Paul [et al.] // Clin Cancer Res.- 2009. Dec; 15.- p. 1452-1459.
100. Llombart Cussac, A. SEOM clinical guidelines for the management of metastatic breast cancer 2013 / Llombart Cussac A., de la Haba Rodriguez J., Ruiz Simon A. [et al.] // Clin Transl Oncol, - 2013. Nov; 15. - p. 1004–1010.
101. Luen, S.J. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study / Luen SJ, Salgado R, Fox S [et al.] // Lancet Oncol., - 2017. Jan; 18(1). – p .52-62.
102. Maxwell, K.N. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review / K.N. Maxwell , K.L. Nathanson // Breast Cancer Res., - 2013. Dec; 15(6). – p.212.
103. McCormack, P.L.Pertuzumab: a review of its use for first-line combination treatment of HER2-positive metastatic breast cancer // Drugs. -2013. Sep; 73(13). – p.1491-1502.
104. Melanie, E R. Everolimus in the Treatment of Metastatic Breast CancerMelanie E Royce, Diaa Osman //Breast Cancer, - 2015. 9. p.- 73–79.
105. Metro, G. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine / G. Metro, J.Foglietta, M.Russillo [et al.] // Ann Oncol, - 2011. Jun; 22. - p. 625-30.
106. Miller, K. HERMIONE: A randomized Phase 2 trial of MM-302 plus trastuzumab versus chemotherapy of physician's choice plus trastuzumab in patients with previously treated, anthracycline-naïve, HER2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer / K .Miller, J. Cortes, S.A. Hurvitz [et al.] // BMC Cancer, - 2016. Apr; 16. - p. 352.
107. Moniaux, N. Complete sequence of the human mucin MUC4: a putative cell membrane-associated mucin / N. Moniaux, S.Nollet, N. Porchet [et al.] // Biochem Journal, - 1999. 338. - p. 325-33.
108. Morikawa, A. Clinical evidence for drug penetration of capecitabine and

- lapatinib uptake in resected brain metastases from women with metastatic breast cancer. 2013 ASCO Annual Meeting / A. Morikawa, D. Peereboom, Q. Smith [et al.] // J. Clin Oncol., - 2013. Apr; 31. - p. 514.
109. Mouh, F. Recent Progress in Triple Negative Breast Cancer Research /Fatima Zahra Mouh, Mohammed El Mzibri, Meriem Slaoui [et al.] // Asian Pac Journal Cancer Prev, -2016. 17 (4). – p.1595-608
  110. Murthy, S.S. Assessment of HER2/Neu Status by Fluorescence in Situ Hybridization in Immunohistochemistry-Equivocal Cases of Invasive Ductal Carcinoma and Aberrant Signal Patterns: A Study at a Tertiary Cancer Center /Sudha S Murthy, D G Sandhya, Faiq Ahmed [et al.] // Indian Journal Pathol Microbiol, - 2011. Jul-Sep; 54 (3). – p.532-538.
  111. Nahta, R. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer / R. Nahta, Yu D, MC. Hung [et al.] // Nat Clin Pract Oncol, - 2006. 3. - p. 269-80.
  112. Naoki, N. Palliative Radiotherapy for Breast Cancer Patients With Skin Invasion: A Multi-Institutional Prospective Observational Study / Naoki Nakamura, Jiro Kawamori, Osamu Takahashi // Journal Clin Oncol., - 2018. June; 48 (6). –p. 555-558
  113. Nielsen, D.L. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors / D.L. Nielsen, M.Andersson, C.Kamby // Cancer Treat. Rev., - 2009. Apr; 35(2). – p.121-36.
  114. Nielsen, D. L. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors / D.L. Nielsen, I. Kumler, J.A. Palshof [et al.] // Breast, -2013. Jun; 22.- p. 1–12.
  115. Olexiy, A. Review on the Clinical Use of Eribulin Mesylate for the Treatment of Breast Cancer /Olexiy Aseyev, Joana M Ribeiro, Fatima Cardoso // Expert Opin Pharmacother, - 2016. 17 (4).- p. 589-600
  116. Peddi, P.F Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive Metastatic Breast Cancer: Latest Evidence and Clinical Potential / Parvin F Peddi, Sara A Hurvitz // Ther Adv Med Oncol.,

- 2014. Sep;6 (5). –p. 202-209
117. Petekkaya, I. Association of breast cancer subtypes and body mass index. / I. Petekkaya, U. Sahin , G. Gezgen [et al.] // Tumori, -2013. Mar-Apr; 99(2). – p. 129-33.
  118. Prat, A. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer / A. Prat, J.S.Parker, O. Karginova [et al.] // Breast Cancer Res., - 2010. May; 2. - p. 68.
  119. Prat, A. Clinical Implications of the Intrinsic Molecular Subtypes of Breast Cancer /Aleix Prat, Estela Pineda, Barbara Adamo [] // Breast , - 2015. Nov;24. – p. 26-35
  120. Ramakrishna, N. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / N. Ramakrishna, S.Temin, S. Chandarlapaty, [et al.] // Journal Clin Oncol., - 2014. Dec; 32. - p. 2100–2108.
  121. Ro, J. Clinical outcomes of HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis treated with lapatinib and capecitabine: an open-label expanded access study in Korea / J.Ro, S.Park, S.Kim [et al.] // BMC Cancer, - 2012. Jun; 12. - p. 322.
  122. Saloustros, E. Paclitaxel and Docetaxel in the Treatment of Breast Cancer /Emmanouel Saloustros, Dimitris Mavroudis, Vassilis Georgoulis// Expert Opin Pharmacother, - 2008. Oct; 9 (15). –p. 2603-16
  123. Sato, T. A case of breast cancer liver metastases responding to lapatinib and capecitabine therapy / T. Sato, T. Nakagawa, T. Kuwayama [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho., - 2011, Dec; 38. - p. 2180-2.
  124. Saura, C. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer / C. Saura, J.A. Garcia-Saenz, B. Xu [et al.] // Journal Clin Oncol., - 2014. Nov; 32. -p. 3626-3633.
  125. Scaltriti, M. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization

- and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity / M.Scaltriti, C.Verma, M.Guzman [et al.] // *Oncogene*, - 2009. Juul; 28.- p. 803-14.
126. Schwartzberg, L.S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2<sup>+</sup> hormone receptor-positive metastatic breast cancer / L.S. Schwartzberg, S.X. Franco, A. Florance [et al.] // *Oncologist*, -2010. Nov; 15. - p. 122–129.
  127. Sendur, M.A. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies / M.A Sendur, S. Aksoy, K. Altundag // *Curr Med Res Opin.*, - 2013. Jul; 29.- p. 1015–1024.
  128. Serrano, C. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: A role for cardiovascular risk factors / C. Serrano, J. Cortes, L. De Mattos-Arruda [et al.] // *Ann Oncol.*, - 201. Dec; 23. - p. 897–902.
  129. Shannon, P. Ixabepilone: a new chemotherapeutic option for refractory metastatic breast cancer / Shannon Puhalla, Adam Brufsky // *Biologics*, - 2008. Sep; 2(3). –p. 505–515.
  130. Skol, A.D. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance / A.D. Skol, M.M. Sasaki , K. Onel // *Breast Cancer Rest.* -2016. Oct;18(1). – p.99.
  131. Slamon, D. J. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene / D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong [et al.] // *Science*. -1987. 235. - p. 177-82.
  132. Slamon, D.J. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 / D.J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak [et al.] // *N Engl Journal Med.*, - 2001. 344. - p. 783–792.
  133. Spector, N.L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer / N.L. Spector, K.L. Blackwell // *Journal Clin Oncol.*, - 2009. 27. - p. 5838-47.
  134. Sperduto, P.W. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases / P.W.Sperduto, N.Kased, D.Roberge [et al.] // *Int Journal Radiat Oncol Biol Phys* ., -2012. Dec; 82. - p. 2111-7.

135. Sperinde, J. Quantitation of p95HER2 in paraffin sections by using a p95-specific antibody and correlation with outcome in a cohort of trastuzumab-treated breast cancer patients / J. Sperinde, X. Jin, J. Banerjee [et al.] // Clin Cancer Res, - 2010. Nov;16. - p. 4226-35.
136. Spitale, A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland / A. Spitale, P. Mazzola, D. Soldini [et al.] // Ann Oncol, - 2009. 20. - p. 628-35.
137. Squires, H. Trastuzumab Emtansine for Treating HER2-Positive, Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Treatment with Trastuzumab and a Taxane: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. / H. Squires, M. Stevenson, E. Simpson [et al.] // Pharmacoeconomics, - 2016. Jul;34(7).- p. 673-80.
138. Stemke-Hale. K. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer / K. Stemke-Hale, A.M. Gonzalez-Angulo, A. Lluch [et al.] // Cancer Res, - 2008. Dec; 68. - p. 6084-91.
139. Sutherland, S. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases - the UK experience / S.Sutherland, S.Ashley, D.Miles [et al.] // Br. Journal Cancer, - 2010. Nov; 102. - p. 995-1002.
140. Swain, S.M. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study / S.M. Swain , S.B. Kim , J. Cortés [et al.] // Lancet oncol., - 2013. May; 14(6). – p.461-71.
141. Swain, S.M. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer / S.M.Swain, J.Baselga, S.B. Kim [et al.] // N Engl Journal Med., - 2015. Nov; 372.- p. 724-34.
142. Swain, S.M. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab,



- and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA / S.M.Swain, J.Baselga, D.Miles [et al.] // *Ann. Oncol.*, -2014; Dec; 25. - p. 1116-1121.
143. Tagliabue, E. Activity and resistance of trastuzumab according to different clinical settings / E. Tagliabue, M. Campiglio, S.M. Pupa // *Cancer Treat Rev.* 2012, v. 38, p. 212-7.
  144. Tamura, K. <sup>64</sup>Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer / Tamura K., Kurihara H., Yonemori K. [et al.] // *Journal Nucl. Med.*, - 2013. 54. - p. 1869-75.
  145. Tokuda, Y. The role of trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic breast cancer: an updated review / Y.Tokuda, Y.Suzuki, Y. Saito [et al.] // *Breast Cancer.*, - 2009. 16.- p. 295-300.
  146. Turkoz, F.P. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients / F.P.Turkoz, M.Solak, I. Petekkaya [et al.] // *Breast*, - 2013. Jun; 22(3). – p.344-50.
  147. Turnbull, C. Genetic predisposition to breast cancer: past, present and future / C.Turnbull, N. Rahman // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* - 2008. 9. - p. 321-345
  148. Untch, M. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): randomized phase 3 trial / M.Untch, S.Loibl, J.Bischoff [et al.] // *Lancet Oncol.*, - 2012. Feb; 13. - p. 135–144.
  149. Verma, S. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer / S.Verma, D.Miles, L.Gianni [et al.] // *N. Engl Journal Med.* – 2012. 367. - p. 1783–1791.
  150. Viani, G.A. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials / G.A.Viani, S.L .Afonso, E.J.Stefano [et al.] // *BMC Cancer*, - 2007. Aug; 7. – p.153.
  151. von Minckwitz, G. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German breast

- group 26/Breast International Group 03-05 study / von Minckwitz G., du Bois A., M. Schmidt [et al.] // Journal Clin Oncol., -2009. Apr; 27. -p. 1999–2006.
152. von Minckwitz G. Trastuzumab beyond progression: Overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer / von Minckwitz G., K. Schwedler, M. Schmidt [et al.] // Eur Journal Cancer. - 2011. Oct; 47. - p. 2273–2281.
  153. Waddell, T. Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: The Royal Marsden experience / T.Waddell, A.Kotsori, A. Constantinidou [et al.] // Br. Journal Cancer, - 2011, May;104. - p. 1675–1679.
  154. William, G. Management of advanced breast cancer with the epothilone B analog, ixabepilone // Drug Des Devel., - 2009. Sep;3. –p. 163–171.
  155. Yang, L. A recombinant human protein targeting HER2 overcomes drug resistance in HER2-positive breast cancer /Lu Yang<sup>1</sup>, Yun Li, Arup Bhattacharya [et al] // Science Translational Medicine, - 2019. Jan;11. Issue 476. eaav1620.
  156. Yap, Y.S. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival / Y.S.Yap, G.H.Cornelio, B.C. Devi [et al.] // Br Journal Cancer , - 2012. 107. - p.1075-82.
  157. Zhang, S.M. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study / S.M.Zhang, I.M.Lee, J.E.Manson [et al.] // Am. J. Epidemiol, - 2007. Mar; 165. – p. 667-676.

## **İxtisarlarn siyahısı**

SVX – süd vəzi xərçəngi

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

KT – kimyaterapiya

PKT – polikimyaterapiya

MKT – monokimyaterapiya

ALT – alaninamintransferaza

AST – aspartatamintransferaza

OE – obyektiv effekt

USM – ultrasəs müayinəsi

MRT – maqnit-rezonans tomoqrafiyası

PET – pozitron emission tomoqrafiya

YK – yaşama keyfiyyəti

İHK – İmmun histokimyəvi müayinə

BMD – birdəfəlik mənbə dozası

CMD – cəmi mənbə dozası