

# Azərbaycan Onkologiya Jurnalı

Milli  
Onkologiya  
Mərkəzi



National  
Center of  
Oncology

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə  
Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzi  
Onkoloqların Elmi Cəmiyyəti

YARIM İLLİK ELMİ-PRAKTİKİ JURNAL

## BAŞ REDAKTOR

*akademik C.Ə.Əliyev*

## Baş redaktorun müavini

*professor M.Q.Məmmədov*

## REDAKSİYA HEYYƏTİ

*Ə.C.Əliyev, tibb üzrə elmlər doktoru, professor*

*A.R.Əliyev, tibb üzrə elmlər doktoru, dosent*

*İ.H.İsayev, tibb üzrə elmlər doktoru, professor*

*Ə.X.Kərimov, tibb üzrə elmlər doktoru, professor*

*S.R.Qiyasbəyli, tibb üzrə elmlər doktoru, dosent*

*F.Ə.Mərdanlı, tibb üzrə elmlər doktoru, professor*

*Ə.Ə.Soltanov, tibb üzrə elmlər doktoru*

*R.A.Hüseynova, tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent*

*R.S.Zeynalov, tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent*

## Jurnalın məsul katibi

*K.K.Nurubəyli*

## EDITOR-IN-CHIEF

*J.A.Aliyev, academician*

## Deputy Chief Editor

*M.G.Mammadov, professor*

## EDITORIAL BOARD

*A. J.Aliyev, professor, Ph.D., Sc.D.*

*A.R.Aliyev, Ph.D., Sc.D.*

*I.H.İsayev, professor, Ph.D., Sc.D.*

*A.Kh.Karimov, professor, Ph.D., Sc.D.*

*S.R.Giyasbəyli, Ph.D., Sc.D.*

*F.A.Mərdanlı, professor, Ph.D., Sc.D.*

*A.A.Soltanov, Ph.D., Sc.D.*

*R.A.Hüseynova, Ph.D.*

*R.S.Zeynalov, Ph.D.*

## Executive secretary of the journal

*K.K.Nurubeyli*

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

ISSN 2413-0044

## Redaksiyanın ünvanı:

370011, Bakı şəh.,

H.Zərdabi küç., 79 B.

## Korrektor:

*Ş. Ş. Əliyeva*

## Dizayner:

*K. Ə. Məcidov*

Tel: (+99412) 537-08-11 (2946)

1  
'18

Çapa imzalanmışdır 17.09.2018.

Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 16

Sifariş № 184. Tiraj 100



*mətbəəsində çap edilmişdir.*

Jurnalın elektron versiyası Milli Onkologiya  
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:

[www.mom.gov.az](http://www.mom.gov.az)

Azərbaycan Respublikasının Ədliyyə Nazirliyi  
Mətbu nəşrlərin reystrinə daxil edilmə nömrəsi  
№ 3930, 21.11.2014-cü il tarixindən

## İCMALLAR

- 6 *C.Ə.Əliyev, H.N.Həsənova*  
**Bədxassəli etiologiyalı qida borusu stenzolarında stentləşmə üsulunun tətbiqi**

- 16 *C.Ə. Əliyev, F.Ə. Novruzov, E.L. Mehdi, R.T.Şükürov*  
**Nüvə təbabətində istifadə olunan radiofarmasevtik dərman vasitələri: flüordeoksiqlükozanın (FDG) istehsalı**

## ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

- 21 *T.H. Мусаев, Ф.А. Гулиев, Э.Ш.Халилов, Р.Э.Керимбейли, А.Р.Алиев*  
**Непосредственные результаты радикального хирургического лечения злокачественных новообразований мочевого пузыря у женщин**
- 27 *Ю.Р.Алияров, Е.Ш. Нагиев, Д.А.Аллахвердиев*  
**Влияние локализации опухоли в прямой кишке на степень патоморфоза после неoadьювантной радиохимиотерапии**
- 31 *В.С.Сухин*  
**Особенности клинического течения недифференцированных сарком матки**
- 35 *L.Z.Ağabəyli, Ə.Z.İbrahimov, F.Z.İsmaylova*  
**Qalxanabənzər vəzi düyünlərinin möhtəviyyatının ultrasəs parametrlərinə əsasən differensial diaqnostikasının xüsusiyyətləri**
- 40 *H.Г.Кулиева, Н.М.Аскеров, Р.Р.Казиева, З.М.Гасанова, Г.Г.Насирова, У.З.Набизаде, Л.Н.Гулиева*  
**Лучевая терапия больных раком пищевода с дроблением суточной дозы ионизирующего излучения**
- 46 *K.Vollbraxt, B. Şneyder, V. Lendert, Q. Veis, L.Auerbax, C. Beus*  
**Vitamin C-nin venadaxili tətbiqi süd vəzi xərçəngi olan pasientlərdə kimya/radioterapiya zamanı və reabilitasiya dövründə həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırmasına dair Almaniyada keçirilən retrospektiv, çoxmərkəzli, epidemioloji Kohort tədqiqatın nəticələri**
- 53 *Ç.D. Əsədov, Z.X. Əlimirzəyeva, A.H. Şirinova, A.B.Həsənova, B.X. Bağırlı, L.Ə. Qədirova, N.F.Rəhimova*  
**Azərbaycanda çoxsaylı mielom**
- 58 *İ.A.Səfərova*  
**Uşaqliq boynu xərçənginin erkən diaqnostikasında immunoglobulin və sitokinlərin əhəmiyyəti**
- 62 *F.Ə.Mərdanlı, T.S.Quliyeva, A.S.Nəcəfova, E.B. Mansurov, L.Ə.Məlikova*  
**Bədxassəli şişlərin müalicəsində prospektiv biomarker seçimi**
- 66 *G.R.Hacı, Ü.Z.Nəbizadə, A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.N.Rzayev, İ.H.İsayev*  
**Süd vəzi xərçənginin şüa müalicəsi zamanı pozisiya xətlərinin aşkarlanmasında səthi optik detektor sisteminin konvensional təsvir metodları ilə müqayisəli analizi**
- 70 *Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, S.Seyran qızı*  
**Mədə xərçəngi olan xəstələrdə, TNM-mərhələlərindən asılı olaraq cərrahiyyə müalicənin perspektivliyi**
- 74 *T.H.Мамедова, М.К.Мамедов*  
**Вирусологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты изучения вирусного гепатита С у больных раком молочной железы**

## QISA MƏLUMATLAR

- M.M. Davudov*  
78 Ağız xərçənginin müalicəsində sərbəst dilimlərlə rekonstruksiyanın nəticələri
- A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, G.R.Hacı, R.R.Qazıyeva*  
81 2013-ildən 2018-ci ilin birinci yarısına qədər aparılmış stereotaktik şüa müalicəsinin birincili qeyri-operabel və oliqometastatik şişləri olan xəstələrdə effektivliyi
- Ə.T.Əmiraslanov, A.M.Pənahova*  
83 Uşaqlıq boynu fon, xərçəngönü xəstəlikləri və xərçəngində HPV 6, 11, 16, 18 növlərinin paylanması
- V.Z.Xəlilova*  
85 Vitamin D və onun çatışmazlıqları
- G.A. Ələsgərova., R.S.İsmayıl-zadə, L.P. Xələfova, N.A .Əhədova,N.A.Məmmədova, N.T. Zeynalova, A.O Quliyeva*  
87 Uşaqlarda yetkin B- hüceyrəli qeyri – Hoçkin limfomların müalicəsində target terapiyanın rolu: Milli Onkologiya Mərkəzi, Uşaq Klinikasının təcrübəsi
- Ш.Р.Мамедова*  
90 Сравнительный анализ данных остеопороза больных сахарным диабетом 2 типа
- Ф.К.Алиева, Е.Р.Джафарова, Ш.Ш.Алиева, С.И.Сафарова*  
93 Заболеваемость злокачественными новообразованиями тела матки в Нахчыванской автономной республике
- А.Г.Мамедов, Г.И.Дунямалиев, Г.Дж.Гусейнов*  
95 Случай успешного лечения атипично расположенной гидроаденокарциномы
- Ş.Ş.Əliyeva, K.K.Nurubəyli*  
97 Bakı şəhərində uşaqlarda bədxassəli törəmələrin epidemioloji xüsusiyyətləri
- Ə.A.Soltanov, E.O.Həmzəyev, R.R.Bağırov, A.Q.Hətəmov*  
99 Arteriovenoz ağciyər malformasiyası
- И. А.Багиров*  
101 Возрастная динамика заболеваемости острым лимфобластным лейкозом
- A.A.Rəhimov, İ.Ş.Qasımlı, L.R.Mustafayeva, E.N.Cəfərov, A.V.Nəbiyeva, N.Ə.İsgəndərova, G.M.İsmayılzadə*  
105 Mədə xərçənginin diaqnostikası və müalicəsində müasir yanaşma, EUS-Endoskopik Ultrasəs Müayinəsinin rolu
- Ü.F.Məmmədova*  
108 Qalxanabənzər vəzi xərçənginin diferensial diaqnostikasında tireoid hormonlarının təyininin rolu
- G.Ə.Əlizadə*  
110 Hemofiliyalı xəstələrin stasionar müalicəyə tələbatı barədə
- P.A.Aliyeva, Ф.М.Ахундова, Р.К.Таги-заде, Е.Г.Гаджиев*  
113 Ценность иммунофенотипирования в диагностике бифенотипического острого лейкоза
- A. A. Nəsirli, R.S. İsmayılzadə, K. İ, Kazımov, R.N.Məlikov, N. A.Məmmədova*  
115 Uşaqlarda ağciyərlərin total şüalandırılmasında ilk təcrübə
- M.K.Mamedov, Л.П.Халафова, Ю.А.Ахмедов*  
117 К вопросу о роли ДНК-содержащих вирусов в этиопатогенезе лимфом

## REVIEWS

- J.Aliyev, H.Hasanova*  
**6 Use of stenting in malignant esophageal stenosis**
- J.Aliyev, F. Novruzov, E.Mehdi, R.Şhukurov*  
**16 Radiopharmaceuticals used in Nuclear Medicine: Production of Fluorodeoxyglucose (FDG)**

## ORIGINAL ARTICLES

- T.Musayev , F.Guliyev , E.Khalilov , R. Karimbayli, A.R.Aliyev*  
**21 The immediate results of radical surgical treatment for bladder neoplasms in women**
- Y.Aliyev, E.Nagiyev, D. Allahverdiyev*  
**27 Influence of tumor localisation in rectum to tumor regression grade after neoadjuvantchemoradiotherapy**
- V. Sukhin*  
**31 Features of the clinical course of undifferentiated uterine sarcomas**
- L.Aghabayli, A.İbrahimov, F.İsmayilova*  
**35 Characteristics of the differential diagnostics of the thyroid nodules' internal structure based on ultrasound parameters**
- N.Qulieva, N.Askarov, P.Qazieva, Z. Hasanova, G. Nasirova, U.Nabizade, L. Qulieva*  
**40 The split course radiation therapy of patients with the esophageal cancer**
- C. Vollbrach, B.Schneider, V. Leendert, G. Weiss, L. Auerbach, J.Beuth*  
**46 Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological Cohort study in Germany**
- Ch.Asadov, Z.Əlimirzoyeva, A.Shirinova, A.Hasanova, B.Bagirli, L.Gadirova, N.Rahimova*  
**53 Multiple myeloma in Azerbaijan**
- I.Safarova*  
**58 Immunoglobulins and cytokines important early diagnosis in the cervix cancer**
- F.Mardanli, T. Quliyeva, A.Nacafova, E. Mansurov, L.Melikova*  
**62 Prospective Biomarkers for Chemotherapy selection in oncology treatment**
- G.Haji, U.Nabizade, A.Aliyev, K.Kazimov, R.Rzayev, I.Isayev*  
**66 Effectiveness of the optical surface detector system in set-up process in patients with breast cancer - comparative analysis with conventional modalities**
- A.Kerimov, N.Askarov, A.Aliyev, R.Zeynalov*  
**70 Perspectives of surgery of patients with gastric cancer according to TNM classification**
- T.Mamedova, M.Mamedov*  
**74 Virological, epidemiological, pathogenetical and clinical aspects of viral C hepatitis study at breast cancer patients**



## BRIEF COMMUNICATIONS

- M. Davudov*  
**78 The outcomes of free flap reconstruction in treatment of oral cancer**
- A.Aliyev, K.Kazimov, R.Kaziyeva, G.Haji*  
**81 The effectiveness of the stereotactic radiation therapy carried between 2013 and the first half of 2018 years in inoperable primary and oligometastatic tumor patients**
- A.Amiraslanov, A.Panahova*  
**83 Distribution of HPV 6, 11, 16, 18 types in cervix background, cancerous diseases and cancer**
- V.Khalilova*  
**85 Vitamin D and vitamin D deficiency**
- G. Alasgarova, R. İsmail-zade, L. Xalafova, N.Ahadova, N.Mammadova, N.T. Zeynalova, A. Quliyeva*  
**87 Targeted therapy in pediatric mature B- cell Non- Hodgkins lymphomas: National Center of Oncology, Pediatric Clinic experience**
- Sh. Mammadova*  
**90 Comparative analysis of osteoporosis data of patients with diabetes 2 type**
- F.Aliyeva, E.Jafarova, Sh.Aliyeva, S.Safarova*  
**93 Incidence of malignant tumors of uterus in the Nakhchivan Autonomous Republic**
- A.Mammadov, Q.Dunyamaliyev, H.Huseynov*  
**95 Atypically located sweat-gland cancer and ways of successful treatment**
- Sh.Aliyeva, K.Nurubeyli*  
**97 Epidemiological characteristics of cancer in children in Baku**
- A.Soltanov, E.Hamzayev, R.Bagirov, A.Hatamov*  
**99 Pulmonary arteriovenous malformation**
- I. Bagirov*  
**101 Age related dynamics of acute lymphoblastic leukemia**
- A.Rahimov, İ.Gasimzade, L.Mustafayeva, E.Jafarov, A.Nababiyeva, N.Isgandarova, G.Ismayilzadeh*  
**105 A modern approach to the diagnosis and treatment of stomach cancer. Role of Endoscopic Ultrasound Inspection - EUS**
- U.Mamedova*  
**108 The role of determining thyroid hormones in differential diagnosis of thyroid cancer**
- H.Alizadeh*  
**110 About inpatients treatment needs of patients with hemophilia**
- R.Aliyeva, F. Akhundova, R.Tagi-zadeh, Y.Hajiyev*  
**113 Value of immunophenotyping in diagnostic of biphenotypic acute leukosis**
- A.Nəsirli, R. İsmail-zade, K.Kazimov, R.Melikov, N.Mammadova*  
**115 First experience of whole lung irradiation in children**
- M.Mamedov, L.Khalafova, Y.Akhmedov*  
**117 Concerning question about role of DNA containing viruses in lymphomas etiopathogenesis**

# BƏDXASSƏLİ ETİOLOGİYALI QIDA BORUSU STENOZLARINDA STENTLƏŞMƏ ÜSULUNUN TƏTBİQİ

*C.Ə.Əliyev, H.N.Həsənova*  
*Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## USE OF STENTING IN MALIGNANT ESOPHAGEAL STENOSIS

*J.Aliyev, H.Hasanova*

Esophageal stenting with the use of self-expanding metal stents is currently the most common means of palliation of malignant dysphagia. In the management of unresectable obstructive esophageal cancers, covered SEMSs are mainly preferred to uncovered SEMS because of lower rates of tumor ingrowth. There are minor differences in the efficacy and complication rates between the various available SEMSs. In this regard, it cannot be recommended that one brand of SEMSs are over the other. The use of self-expandable stents for the management of anastomotic leaks and perforations seems promising.

**Key words:** esophageal cancer, dysphagia, self-expanding metal stents

Dünyada bədxassəli şişlərlə xəstələnmə hallarının artması müasir tibbin aktual problemlərindən biridir. Hər il dünyada 8 milyon yeni bədxassəli şişləri halları və bu səbəbdən 5,2 milyon ölüm halları qeydə alınır. Qida borusu xərçəngi (QBX) bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda 3% təşkil etməklə 6-cı yerdə, mədə bağırsaq sistemi orqanları arasında isə mədə xərçəngi və düz bağırsaq xərçəngindən sonra 3-cü yerdədir [6,7].

Təəssüf ki, əksər hallarda xəstəliyin diaqnozu gecikmiş mərhələlərdə qoyulur, xəstəlik artıq ətraf limfa düyünləri ilə birlikdə uzaq metastazlar vermiş halda olur. Əksər xəstələrdə (> 50 %) uzaq metastazlar olması səbəbindən cərrahi əməliyyatın aparılması mümkün olmur və bu cürə xəstələrin ümumi 5 illik yaşama göstəriciləri aşağı səviyyədə olur (< 20%) [1,6].

QBX və mədənin kardial hissəsinin xərçənginin əsas kliniki simptomuna mənfəzin 50-75%-nin daralması zamanı yaranan disfagiya aiddir. Bədxassəli şiş səbəbindən ağır disfagiyası olan xəstələrin yaşama müddəti orta hesabla 90 gün təşkil edir [3,4].

Bu cür xəstələr palliativ müalicənin aparılması vacib hesab olunur. Bu müalicənin əsas məqsədi təbii qidalanmanın bərpa olunması və saxlanılması nəticəsində xəstələrin həyat keyfiyyətini artırılması və mümkün qədər uzun müddətə uzadılmasıdır. Bununla yanaşı şişin xüsusiyyətlərini nəzərə alaraq xəstənin qalan ömrü boyu udma funksiyasının saxlanılmasını və minimal ağırlaşma riski ilə maksimal effektivlik təmin edə biləcək qida borusunun keçməməzliyinin aradan qaldıran üsullarının rəşional seçilməsinin bir çox aspektləri hələdə həll olunmamış qalır [2,5].

Yüz əlli il əvvəl (1849-cu ildə) ilk dəfə olaraq fransız cərrah Sedillo tərəfində qastrostomiya əməliyyatı həyata keçirilmişdir. XIX əsrin sonunda qida borusunun plastik dəyişilməsinin cərrahi üsulları tətbiq olunmağa başlanmışdır və bu üsul yalnız XX əsrin 20-ci

illərindən sonra öz istifadəsini geniş tapmışdır. Lakin bu çətin əməliyyatlar qeyri operabil xərçəng xəstələrdə icra oluna bilməzdi. Çapıq strikturaları olan xəstələrdə bu cür əməliyyatların nəticələri bəzən qənaətbəxş olmadiğı üçün, artıq fiziki cəhətdən tükənmiş və mənəvi cəhətdən məyus xəstələrin əlilliyini daha da ağırlaşdırırdı. Təccüblü deyil ki, son zamanlara qədər qastrostomiya əməliyyatı qida borusu keçməməzliyi olan xəstələrdə letal nəticələnirdi. Hazırda qastrostomiya əməliyyatını təkmilləşdirmə məqsədi ilə yeni endo- və laparoskopik üsulların işlənilib hazırlanması davam edir [9].

XX əsrin 70-80-ci illərindən başlayaraq qida borusu və mədənin kardial hissəsinin stenozu olan xəstələrdə Nd:YAG-lazerin, fotodinamik terapiyanın, elektro- və arqonoplazma koagulyasiyanın, braxiterapiyanın və bunların kombinasiyasının istifadəsi ilə endoskopik rekanlizasiya üsullarının tətbiqi başlanmışdır. Əksər hallarda qida borusunun mənfəzi bərpa olunsa da effekt uzun müddət davam etmədiyi üçün təkrar müdaxiləyi ehtiyac olur [8,13].

Hazırda mədə-bağırsaq sisteminin yuxarı şöbələrinin bədxassəli stenozlara olan qeyri operabel xəstələrdə təhlükəsiz, az invaziv və effektiv müalicə üsulu hesab olunan endoskopik stentləşmə geniş tətbiq olunur. Qida borusunun ilk uğurlu stentləşməsi barədə məlumat 1885-ci ildə Simmonds tərəfindən şiş səbəbindən disfagiya olan xəstəyə kauçuk trubkanın yeridilməsindən sonra alınmışdır. Bundan sonra ədəbiyyatda qida borusunun endoprotezləşməsi haqqında tək-tək məlumatlara rast gəlinirdi. Belə ki, 1959 cu ildə ilk dəfə olaraq Celestin L.R. laparotomiya yolu ilə qida borusunun xərçəngi zamanı uğurla şiş sahəsinə plastik stent yerləşdirmiş, bununla da disfagiyanı aradan qaldırmışdır. 1970 – ci ildə isə Atkinson M. ilk dəfə olaraq qida borusuna plastik stentin yerləşdirilməsini endoskopik metodunu uğurla həyata keçirmişdir. Lakin bu rigid plastik stentlər 36

% letallığa, 16%- ə qədər isə erkən ağır ağırlaşmalara gətirib çıxarırdı. Bu göstərici qeyd olunan müalicə üsulunun seçilib tətbiq olunmasını məhdudlaşdırırdı [3,8]

1983 -cü ildə Frimberger E. tərəfindən ilk dəfə olaraq istifadədə daha asan və daha təhlükəsiz hesab olunan özüaçılan metallik stentlər və tətbiq üsulu işlənib hazırlandı. Bununla da rigid plastik stentlər yeni nəsil metallik, özüaçılan stentlərlə əvəz olundu. Bu dövrdən etibarən stentlərin və onların tətbiq olma metodikasının modernizasiyası başlanır [12,14].

Müasir dövrdə mədə və qida borusunun stentləşdirilməsi üçün göstərişlər nəzərə cəpacaq dərəcədə genişləndirilmişdir. Belə ki, stentləşmə qida borusunun xərçəngi ilə yanaşı əməliyyat keçirmiş onkoloji xəstələrdə qida borusu - mədə və ya qida borusu - nazik bağırsaq arasındakı anastomoz zonasında rəssidivlər zamanı baş verən stenozlarda, qida borusunun kənardan şiş mənşəli kompressiyaları zamanı (ağ ciyər xərçəngi və ya divararalığı şişləri zamanı) baş verən stenozlarda, qida borusunun xərçənginin traxeo-ezofaqial və ya traxeobronxial fistulalarla ağırlaşması hallarında, əməliyyatdan sonrakı tikiş tutmamazlıqları zamanı, qida borusunun kəskin yatrogen perforasiyaları zamanı, qida borusunun varikoz genişlənmiş damarlarından kəskin qanaxmalar zamanı geniş istifadə olunur [11,12].

Lokalizasiyadan asılı olaraq qida borusunun daralmaları yuxarı, orta, aşağı və kombinə olunmuş olur (qida borusu və mədəni əhatə edir).

Uzunluğuna görə gödək (5 sm-dən az), uzun (5 sm-dən uzun), subtotal və total olurlar.

Endoskopik olaraq qida borusu daralmaları 4 dərəcədə olur: [3]

I dərəcə- daralma sahəsində qida borusunun diametri 9-11 mm təşkil edir;

II dərəcə- daralma sahəsində qida borusunun diametri 6-8 mm təşkil edir;

III dərəcə- daralma sahəsində qida borusunun diametri 3-5 mm təşkil edir;

IV dərəcə- daralma sahəsində qida borusunun diametri 1-2 mm təşkil edir və ya tam obliterasiya olunub.

A.İ. Savitski təsnifatına görə disfagiyanın 4 dərəcəsi ayırd edilir: [6]

I dərəcə-qida borusunda bərk qidaların keçməsinin çətinləşməsi;

II dərəcə -qida borusunun həlimşəkilli və yarımduru qidaların keçməsinin çətinləşməsi;

III dərəcə-mayə qəbulunun çətinləşməsi;

IV dərəcə-qida borusunun tam keçməzliyi.

Klinik simptomatika əsasında qida borusu daralmasına şübhə olanda rentgenoloji və endoskopik müayinələrinin köməyi ilə təsdiqlənir.

Ezofaqoskopiyanın köməyi ilə daralmanın lokalizasiyası və mənəfin daralma diametri təyin olunur, qida borusunun stenozunun səbəbini müəyyən etmək

üçün endoskopik biopsiya aparılır, şiş, çapıq və xoralı defektlər müəyyən olunur [7].

Qida borusunun bariy ilə rentgenoqrafik müayinəsinin aparılması kontrast maddənin keçib getməyini, qida borusunun konturunu, relyefini və peristaltikasını və həmçinin bütün orqan boyunca dolma defektini müəyyən etməyə kömək edir[13].

Özüaçılan metallik stentlər nitinol və ya polad materialdan hazırlanır. Hal-hazırda metallik stentlərin çoxlu və müxtəlif çeşidləri mövcuddur və bunlar kontsruksiyaşına, bərkliyinə, elastikliyinə, radial genişləndirici gücünə, açılan zaman gödəlmənin olub olmamasına, rentgenokontrast nişanına görə bir-birindən fərqlənir. Stentlər örtüksüz və poliuretan və ya silikonla örtüklü olurlar. Bütün növ stentlər istifadədən əvvəl xüsusi dəzgahın içərisində bağlı, büzülmüş vəziyyətdə olur.

Özüaçılan stentlərin modifikasiyasının əsas istiqamətləri aşağıdakılar olmuşdur [12,14]

1. Qidanın keçməsinə asanlaşdırmaq və xəstənin həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq üçün stentlərin diametrini artırmaq.

2. Şis toxumasının protezin mənəfinə yayılması - qarşısını almaq üçün örtüklü stentlərin hazırlanması: örtük üçün material olaraq polietilen, poliuretan və ya silikondan istifadə olunur. Lakin örtüklü stentlərin çatışmayan cəhəti onların yerinin dəyişməsi və ya şiş toxumasının protezin üstündə və ya altında böyüməsi nəticəsində obstruksiyanın yaranmasıdır.

3. Stentlərin miqrasiyasını minimum azaltmaq, yəni:

- müxtəlif növ və diametrdə, proksimal və ya hər iki kənarlarda "qıfşəkilli" genişlənən modellərin hazırlanması, həmçinin kifayət qədər böyük (diametri 27-31 mm qədər), uzunluğu 20 mm-dən 25 mm qədər və ya ümumi uzunluğu 50 mm təşkil edən, müxtəlif forma, ölçüdə və 2 seqmentdən ibarət olan modellərin hazırlanması;

- stentin xarici səthində qarmaqlar və ya çıxıntı kimi fiksasiya elementlərinin əlavə edilməsi;

- stentin proksimal ucunda xəstənin burun boşluğu boyu uzanan ipək ipin bağlanması qulaq seyvanının arxasında protezin xarici fiksasiyasını təmin edir;

- daha yaxşı fiksasiya üçün kənarlarda örtüklərin olmaması- yarı-örtüklü stentlər.

4. Qastroezofaqal refluksun qarşısını almaq üçün distal kənarla qapağı olan stentin hazırlanması. Qapaq poliuretan hazırlanır və stentin distal kənarının daxili səthinə birləşdirilir.

4. Stentlərin konstruksiyasının modifikasiyası: stentin yuxarı kənarı qida borusunun yuxarı sfinkterinə yaxın yerləşir (ondan 2 sm aşağı) - yuxarı manjetin uzunluğunun 7 mm qədər kiçilməsi, tam açılan zaman diametri 18 mm təşkil edir. Aşağı manjetin uzunluğu isə 20 mm-dir.

Özüaçılan stentlərin əsasını aşağıda qeyd olunan 4 növlər təşkil edir: [13,14]

1.Yüksək çəvik nitinol Ultraflex protezləri (Micro-

vasive, Boston Scientific, Ireland Ltd, Galway, Ireland), diametri 0,15 mm olan monofilament simdən hazırlanan torşəkilli trubkadır və proksimal tərəfi “tulpan” formasında olur. İki variantda istehsal olunur: tam örtüksüz və orta hissəsində poliuretan örtüklü (hər iki ucunda 1,5 sm boyu örtük yoxdur). İki ölçüdə olurlar: proksimal kənarın diametri 28 və 23 mm, distal ucu isə müvafiq olaraq 23 və 18 mm-dir

2. Wallstent firmasının polad endoprotezləri torşəkili distal və proksimal kənarları bir qədər genişlənmiş boruya bənzəyir. Daxili və xarici silikon və ya poliuretan örtüyü vardır. Distal və proksimal kənarlarının tor örtüyü 2 sm uzunluqda silikon örtüksüz olur (Schneider US Stent Division, Minneapolis, Minn., USA). İşlək hissəsinin diametri 20 mm, hər iki kənarlarının diametri isə 28 mm-dir. Stentin uzunluğu açıldığı zaman təxminən 30% qısalır

3. Polad, praktik olaraq qısalmayan protezlər bir neçə seksiyadan ibarət olur (Wilson-COOK Inc., Winston-Salem, North Carolina, USA). Onların metalik torları ziqzaq formasında olub, üzəri silikon və ya poliuretanla örtüldü. Bu stentlərin diametri 18 mm və 22 mm, uzunluğu isə 20 mm təşkil edir. Proksimal və distal kənarlar qıfşəkilli olur və diametri 25 mm təşkil edir, bu da onların qida borusunda yaxşı fiksasiya olunmasını təmin edir. Stentin orta seksiyasında xaricdən iki ədəd qarmaq olur, bu da stentin protezin şiş toxumasına fiksasiyasını təmin edir.

4. Örtüksüz nitinol protezlər EsophaCoil (Medtronic, Eden Prairie, Minnesota, USA) bir birinə sıx birləşmiş monofilament yastı simdən ibarət simşəkilli spiral formasında olan borudur. Bu protezlərə prototip olaraq E. Frimberger (1983) protezləri qoyulur. Qeyd etmək lazımdır ki, bu tip stentlərdən istifadə olunmur.

Müasir dövrdə klinikada aşağıdakı növ stentlərdən istifadə olunur [1,12,16 ]:

- Gianturco-Z и Dua – stentləri (Fully Coated, Uncoated Flange, Evolution TM) Wilson-Cook Medical Inc, Wilson-Salem UK Ltd., ABŞ firmasının . Bu stentlər paslanmayan poladdan hazırlanmış, üzəri polietilen örtüklüdür, hər iki ucu genişdir. Antireflüks mexnizmi olan stentlərin üzəri poliuretan örtüklü olur ki, bu da peristaltika zamanı stentin miqrasiyasının qarşısını alır;

- Song - stentləri Sooho M.I.-Tech Co.firmasıdır. Cənubi Koreya istehsalıdır. Bu təkmilləşmiş Gianturco Z– stentləridir. Üzəri poliuretan örtüklüdür, proksimal ucunda dartıb çıxarmaq üçün sapı var;

- Choo, Hanaro və Do – stentləri Sooho M.I-Tech Co.firmasıdır, Cənubi Koreya istehsalıdır. Stentlər nitinoldan hazırlanmış, poliuretan örtüklüdür. Hər iki ucunda dartmaq və yerini dəyişmək üçün istifadə olunan ipləri var. Bunların bir neçə novləri var: 1) simmetrik, 2) asimmetrik, 3) boyun şöbəsi üçün –upper stent, 4) Shim – mexanizmlı, 5) antireflüks klapanlı;

- Ferx - ELLA stentləri /Boubella, Boubella-E/, ELLA-CS firmasıdır, Çexiya istehsalıdır. Stentlər

paslanmayan poladdan hazırlanmış, hissəvi və ya tam polietilen örtüklü olur;

- Ultraflex Microvase, Boston Scientific, Ireland Ltd, Galway, ABŞ-İrlandiya. Nitinoldan hazırlanmış bu stentlər iki çeşiddə buraxılır- örtüklü və örtüksüz. Radial möhkəmliyə malik olması və nisbətən rigidliyi onu qida borusunun yuxarı şöbələrinə strikturlar zamanı yerləşdirmək üçün əlverişli edir;

- Flamingo Wallstent stentləri, Boston Scientific Ltd, ABŞ firmasının istehsalıdır. Paslanmayan poladdan hazırlanmışdır, daxili polimer örtüyü vardır. Distala doğru büzülür. Mədənin kardial hissəsinin stenozları zamanı istifadə üçün hazırlanmışdır;

- Memotherm C.R.Bard, ABŞ, Nitiləndən hörülmüş ,daxili və xarici PTFE örtüklərinə malikdir.

Yuxarıda göstərilən bu stentlərin daxili diametri 18-22 sm arasında olur. Uzunluğu isə 8-19 sm arasında dəyişir.

Qida borusu və mədədə özüaçılan stentlərin yerləşdirilməsinin bir neçə üsulu mövcuddur:

-Endoskopik və rentgenoqoji kontrol altında stentlərin yerləşdirilməsi. Bu metod əsasən endoskopun darlıqdan keçmədiyi hallarda stenozun sərhədlərini təyin etmək məqsədilə istifadə olunur. Rentgenoqoji nəzarət altında ötürücü stenoz nahiyyəsindən keçirilir və üzərindən stent dəzgahı ötürülərək stenoz nahiyyəsində açılır;

-Xoşxassəli darlıqlarda müvəqqəti və ya daimi xarakter daşıyan stentlərin endoskop keçməyən stenozlarda rekanalizasiyanı təmin etmək məqsədilə ballon dilyatasiyası və endoskopik bujlamadan sonra endoskopik və ya rentgenoqoji nəzarət altında stentlərin yerləşdirilməsi;

- Yalnız endoskopik kontrol altında kiçik diametrli endoskopun biopsion kanalından keçirilmiş ötürücünün stenoz nahiyyəsində fiksasiyası, stenoz sərhədlərinin təyini və bu ötürücü üzərindən stentin ötürülüb yerləşdirilməsi;

- Stenoz nahiyyəsinə stentin manual kontrol altında interoperasion yerləşdirilməsi. Bu metod çox nadir hallarda həyata keçirilir.

**Özüaçılan metalik stentlər.** Yarı-örtüklü və örtüksüz stentlər:

Özüaçılan örtüklü metal stentlərin örtüksüz stentlərdən daha üstün olduğunu göstərən əsaslar vardır [18-20]. Qeyd etmək lazımdır ki, örtüklü stentlərlə örtüksüz stentlərin müqayisəsini aparan tədqiqatlarda özügenişlənən yarı-örtüklü metal stentlər istifadə edilmişdir. Yarı-örtüklü stentlərin açıq hissələri stenti içəri yerləşdirməyə və bərkitməyə imkan verir. Vəkil və digər müəlliflər çoxmərkəzli tədqiqat apararkən göstərmişdir ki, özüaçılan metal stentlərin mənfi cəhəti şişin böyüməsi nəticəsində disfaqiyanın təkrarlanmasıdır. Bu tədqiqatda inoperabel qastro-ezofaqeal birləşmədə şiş olan 62 xəstəyə təsadüfi seçim əsasında eyni formalı yarı-örtüklü və ya örtüksüz özüaçılan metal stentlər yeridilmişdir. İlkən nəticə olaraq, stentin miqrasiyası və ya təkrarlanan



disfaqiya görə təkrar müdaxiləyə ehtiyac yaranmışdır. İkinci nəticəyə isə disfaqiya yüngülləşməsi, funksional vəziyyət və ağırlaşmaların dərəcəsi daxil olunmuşdur. Bütün xəstələrin ölənə qədər və ya 6 ay ərzində aylıq fasilələrlə müşahidəsi aparılmışdır. Təkrar müdaxilə örtüksüz özuaçılan metal stent yerləşdirilən qrupda yarı-örtüklü yerləşdirilən qrupa nisbətən daha yüksək olmuşdur (27 və 0 % ,  $P = 0.002$ ). Hər iki qrupda stentlərin miqrasiya və disfaqiyanın yaxşılaşma göstəriciləri müqayisə olunmuşdur (örtüksüz stent - 7 % , yarı-örtüklü stent-12 % ,  $P = 0.43$ ). Yarı-örtükülü stentlərlə müqayisədə örtüksüz stentlərdə şişin böyüməsi və ya selikli şişinin hiperplaziyası səbəbindən obstruksiyanın yaranması daha çox rast gəlinmişdir (3 % və 30%,  $P = 0.005$ ). Hər iki qrupda xəstələrin həyat keyfiyyətində və sağ qalma göstəricisində hər hansı bir fərq qeyd edilməmişdir [18].

Bundan əlavə olaraq, Saranovic D. və digər müəlliflər tərəflərindən retrospektiv tədqiqat zamanı qida borusunun və mədənin kardial hissəsinin inoperabel bədxassəli stenoza olan 152 xəstənin palliativ müalicəsində özuaçılan metal stentlərin iki müxtəlif növünün (örtüksüz və yarı-örtüklü) müqayisəsi aparılmışdır (54 örtüksüz və 98 yarı-örtüklü). Ümumiyyətlə, müşahidə zamanı yarı-örtüklü stentli xəstələrin 88%-də və örtüksüz stentli xəstələrin 54%-də heç bir simptom olmamışdır ( $P < 0.0001$ ). Örtüksüz stentli qrupda stentin miqrasiya göstəricisi aşağı olsa da, (0 vs. 10 % ,  $P = 0.03$ ), şişin və ya qranulyasiya toxumasının daxilən böyüməsi (100% və. 53 % ,  $P < 0.0001$ ) və təkrar disfaqiya səbəb olan restenozlar (37% vs. 8 % ,  $P < 0.0001$ ) yarı örtüklü qrupla müqayisədə olduqca yüksək idi [19].

Beləliklə aparılmış bir neçə tədqiqatlar göstərdi ki, obstruktiv qida borusu xərçənginin rezeksiyası mümkün olmadığından bədxassəli disfaqiyanın müvəqqəti yaxşılaşdırılmasında yarı-örtüklü özuaçılan metal stentlər örtüksüz özuaçılan metal stentlərdən daha üstündür.

#### Müxtəlif özuaçılan metal stentlərin müqayisəsi.

Prospektiv randomizə olunmuş nəzarətli tədqiqatlarda bədxassəli qida borusu xəstəliklərinin müvəqqəti yaxşılaşmasında istifadə olunan müxtəlif stent növlərinin müqayisəsi aparılmışdır. Tədqiqat zamanı Sabharwall və digər tədqiqatçılar disfaqiyanın yaxşılaşması ilə ağırlaşma (perforasiya, miqrasiya, kəskin gastro-ezofaqal refluks, qanaxma və şişin böyüməsi ilə bağlı restenoz) göstəricilərini müqayisə etmişdir. Tədqiqat təsadüfi seçim əsasında inoperabel distal qida borusu xərçəngi olan 53 xəstə üzərində aparılmışdır. Onlardan 21-nə Flamingo Wallstent, 32 isə Ultraflex stent (Boston Scientific, Natick, MA) qoyulmuşdur. Hər iki stent oxşar ağırlaşma göstəriciləri ilə disfaqiyanın müvəqqəti yaxşılaşdırılmasında eyni təsirə malik olmuşdur (orta hesabla disfaqiya qiymətləndirməsi: Ultraflex 1.0, Flamingo Wallstent 0.9,  $P > 0.1$ ) [20].

Başqa bir randomizə olunmuş nəzarətli tədqiqatda Siersema və başqaları gastroezofaqal karsinomalı ardicıl 100 xəstədə yarı-örtüklü Flamingo Wallstent (33

xəstə), Ultraflex (34 xəstə) və Gianturco Z (33 xəstə) stentlərini (William Cook, Bloomington, IN) müqayisə etmişdir. Hər 3 qrup arasında texniki müvəffəqiyyət, disfaqiyanın qiymətləndirilməsi, xəstənin həyat keyfiyyəti, ölüm göstəricisi, sağ qalma, ağırlaşma göstəriciləri və təkrar olunan disfaqiya müqayisə edilmişdir. Bütün xəstə qruplarında disfaqiya yaxşılaşmışdır ( $P < 0.001$ ) və 3 qrupun yaxşılaşma göstəricilərində heç bir fərq qeyd edilməmişdir. Hər 3 qrupun əsas ağırlaşma göstəricilərində statistik əhəmiyyətli fərq olmamışdır (Ultraflex stent 24 % , Flamingo Wallstent 18 % və Gianturco Z stent 36 % ,  $P = 0.23$ ). Hər üç qrupda şişin həddindən artıq böyüməsi və ya miqrasiyası ilə bağlı olaraq disfaqiyanın təkrarlanma dərəcəsi əksər hallarda eyni olmuşdur ( $P = 0.13$ ). Belə ki, stent miqrasiyası qida borusundakı kiçik diametrlı stentlərin tətbiqi ilə bağlı olsa da, hər 3 stent eyni dərəcədə disfaqiyanın yaxşılaşmasını təmin edir [21].

Özuaçılan metal stentlərin müxtəlif növlərinin nəticələrinin müqayisəsini aparan retrospektiv tədqiqat işləri dərc olunmuşdur. May və digər müəlliflər inoperabel qida borusu xərçəngi olan 96 xəstə üzərində örtüksüz Ultraflex, yarı-örtüklü və örtüksüz Wallstent və yarı-örtüklü Z stentin müqayisəsini aparmışdır. Müxtəlif stent qruplarında disfaqiya və ağırlaşma dərəcələrində yaxşılaşma göstəricisi eyni səviyyədə olmuşdur [22].

Beləliklə, aparılmış tədqiqatlar göstərmişdir ki, istifadə olunan müxtəlif növ özuaçılan metal stentlərin effektivliyi və ağırlaşma səviyyələrində az fərqlər vardır. Yuxarıda göstərilənlərə əsasən özuaçılan metal stentlərin bir markasının digərindən daha üstün olması, daha çox istifadə edilməsinə zəmanət vermək mümkün deyil.

**Bədxassəli törəmələrin yerləşməsindən asılı olaraq özuaçılan metal stentlərin istifadəsi.** Proksimal qida borusu xərçəngində özügenişlənən metal stentlərin yerləşdirilməsinin məqsədə uyğunluğu və mədə-qida borusu birləşməsindən keçən özuaçılan metal stentlərdə anti-reflüks komponentinin istifadəsi haqqında elmi müzakirələr davam etdirilir. Servikal daralma olan xəstələrdə yuxarı ezofaqal sfinkterə yaxın stentlərin yerləşdirilməsi məhdudlaşdırıla bilər. Buna səbəb isə xəstədə yad cisim hissi və ağrıya olan dözümsüzlük, eləcə də ağırlaşma (traxeoefaqial fistula və aspirasion pnevmoniya) riskinin artmasıdır. Baxmayaraq ki, əksər prospektiv tədqiqatlarda yüksək servikal daralması olan xəstələr daxil edilmişdir, retrospektiv tədqiqatlarda effektiv yüngülləşdirmə yolu ilə proksimal ezofaqal stentin qoyulmasının mümkünlüyü göstərilmişdir [25-27]. Rotterdamın ən geniş retrospektiv qrupu yuxarı ezofaqal sfinkterin 8 sm içərisindəki bədxassəli strikturu olan 104 xəstə üzərində (66 birincili ezofaqal karsinoma və 38 mədə borusunun interpozisiyasından sonra təkrarlanan xərçəng) müşahidə aparmışdır. Ümumilikdə 24 (23%) xəstədə traxeoefaqial fistula vardır. Prosedura xəstələrin 96%-də texniki cəhətdən müvəffəqiyyətli

olmuşdur və disfaqiya göstəricisi orta hesabla 3-dən 1-ə qədər azalmışdır. Fistulanın bağlanması 24 xəstədən 19-da nail olunmuşdur (79%). Xəstələrin 1/3-də ağrılaşmalar, 21 %-də isə daha ciddi ağrılaşmalar qeyd edilmişdir. Təkrar disfaqiya xəstələrin 29-da (28%) baş vermişdir və buna isə əsasən toxumanın daxilən böyüməsi və ya həddindən artıq böyüməsi ( $n = 10$ ), qida obstruksiya ( $n = 7$ ), stent miqrasiyası ( $n = 3$ ), və digər faktorlar ( $n = 11$ ; persistent fistula,  $n = 5$ ; udma çətinliyi,  $n = 4$ ; və stentin dislokasiyası,  $n = 2$ ) səbəb olmuşdur. Proseduradan sonra müvəqqəti ağrı olsa da, davamlı yad cism hissi xəstələrin 8 %-də qeyd edilmişdir. Lakin bu xəstələrin heç birində stentin yenidən bərpa olunmasına ehtiyac olmamışdır [25]. Bundan başqa, kiçik tədqiqat qruplarında müqayisəli nəticələrlə modifikasiya olunmuş Nitinol protezlərin (Niti-S stent, TaeWoong Medical) tətbiqi haqqında məlumat verilmişdir. Əgər stent yerləşdirilərsə, prosedurun yuxarı qida borusu sfinkterindən 2 sm aşağıda aparılması məsləhət görülür.

Qida borusu-mədə qovşağı boyunca anti-reflüks stentlərin tətbiqi ilə bağlı ziddiyyətli məlumatlar da vardır [28]. Dua və digərlərinin apardığı tədqiqatda modifikasiya olunmuş Z stentin yerləşdirilməsindən sonra qida borusu-mədə qovşağında bədxassəli törəməsi olan xəstələrdə reflüksün yaxşılaşması göstərilmişdir (metal Z stentin poliuretan örtüyü reflüksün qarşısını almaq məqsədilə külək tulumu tipli klapan formalaşdırmaq üçün aşağı ucundan da o tərəfə qədər genişləndirilmişdir). Bu nəticələr Laasch və digər müəlliflər tərəfindən aparılan randomizə olunmuş nəzarətli tədqiqat ilə təsdiq edilmişdir. Belə ki, reflüksün müşahidə olunması standart örtüksüz qida borusu-mədə birləşməsi boyunca anti-reflüks Z stenti yerləşdirilən 25 xəstədən 3-də (12 %), Flamingo Wallstent ( $P < 0.001$ ) ilə müalicə olunan 25 xəstənin isə 24-ü (96 %) qeydə alınmışdır. Bu iki qrupda disfaqiyanın yaxşılaşma və ya ağrılaşma göstəriciləri arasında heç bir fərq yox idi [29,30].

Başqa bir tədqiqatda göstərilmişdir ki, 8 xəstədən 5-də adi özüaçılan metal stentin qoyulmasından sonra gastroezofageal reflüks yaranmışdır və anti-reflüks stenti yerləşdirilmiş 6 xəstənin heç birində reflüks olmamışdır (qida borusu-mədə qovşağının bədxassəli törəmələri olan bütün xəstələr). Şim və digər tədqiqatçılar təsadüfi seçim əsasında tricuspid anti-reflüks klapanlı Dostent (MI Tech Co. Ltd. Incheon, Cənubi Koreya), S formalı anti-reflüks klapanlı Hanarostenti (MI Tech Co. Ltd. Incheon, Cənubi Koreya) və ya standart açıq özügenişlənən metal stenti 36 xəstəyə yerləşdirmişdir. Qeydiyyat aparılan müddətin bir hissəsində intra-ezofageal pH  $< 4$  olması Hanarostent qrupunda 3 %, Dostent qrupunda 29% və standart açıq özüaçılan metal stent qrupunda isə ( $P < 0.001$ ) 15% təşkil etmişdir. Bu cür nəticələr digər tədqiqatlarda da təkrar göstərilməmişdir. Wenger və digərləri tərəfindən aparılan randomizə olunmuş nəzarətli tədqiqatda inoperabel distal ezofageal və ya mədənin kardial hissəsinin xərçəngi olan 41 xəstədə

standart örtüksüz özüaçılan metal stent ilə anti-reflüks stentinin müqayisəsi aparılmışdır. Hər iki qrupun ezofageal reflüks simptomlarında mühüm fərq müəyyən edilməmişdir. Digər bir randomizə olunmuş nəzarətli tədqiqata distal ezofageal və ya mədənin kardial xərçəngi olan 30 xəstə cəlb edilmişdir və xəstələrə təsadüfi seçim əsasında klapanlı ( $n=15$ ) eyni quruluşa malik olan standart açıq özüaçılan metal stent və ya külək tulumu tipli anti-reflüks klapanlı stentlər (FerX-Ella, ELLA-CS, s.r.o., Hradec Kralove, Çexiya Respublikası;  $n = 15$ ) təyin edilmişdir (38). Qastroezofageal reflüks müalicədən sonra 2 həftə müddətində standart anket sorğusu və pH-nın 24 saat monitorinqi ilə müəyyənləşdirilmişdir. Reflüks simptomları örtüksüz stentli xəstələrin 14%, anti-reflüks stent ilə müalicə olunan xəstələrin 25%-də qeyd edilmişdir. Statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmasa da, 24 saat pH monitorinq zamanı anti-reflüks stentlər ilə qida borusu turşusuna məruz qalmanın artması müşahidə edilmişdir [31,32,33].

Ziddiyyətli nəticələri nəzərə alaraq, distal ezofageal və mədənin kardial bədxassəli törəmələri nəticəsində yaranan bədxassəli disfaqiyanın müalicəsində gastroezofageal reflüksü azaltmaq üçün anti-reflüks klapanlı özüaçılan metal stentlərin müntəzəm istifadə edilməsi məsləhət görülmür.

Proksimal bədxassəli törəmələrdə özügenişlənən metal stentləri istifadə edərkən onların yuxarı ezofageal sfinkterə yaxın olması və tolerantlığı nəzərə alınmalıdır.

#### Şüa və/və ya kimyaterapiya ilə birlikdə özüaçılan metal stentlərin tətbiqi.

Qida borusu-mədə birləşməsinin xərçəngində özüaçılan metal stentlərin tətbiqi ilə bağlı aparılan tədqiqatlar kimi, onların şüa terapiyası ilə birgə tətbiq olunması haqqında olan məlumatlar da ziddiyyətli və məhduddur. Tədqiqatların əksəriyyəti retrospektiv xarakter daşıyır və özüaçılan metal stentlərdən istifadə edilmişdir. Məsələn, mədə-qida borusu qovşağında bədxassəli törəmələri olan 200 xəstə üzərində aparılmış bir tədqiqatda, Homs və digər tədqiqatçılar göstərmişdir ki, öncədən aparılan kimya-şüa terapiyası retrosternal ağrı hallarını artırmış, lakin özüaçılan metal stentlərin yerləşdirilməsindən sonrakı ağrılaşma və ya ümumi nəticələrin səviyyəsinə təsir göstərməmişdir. Digər kiçik retrospektiv tədqiqatlarda isə öncədən aparılan kimya-şüa terapiya ilə özüaçılan metal stentlərlə müalicə olunmuş xəstələrdə fistulanın yaranması, qanaxma və stent miqrasiyasının artması halları göstərilmişdir. Daha bir yeni müqayisəli tədqiqat isə ezofageal bədxassəli törəmələri olan 47 xəstə üzərində aparılmışdır və şüa terapiya başlamazdan 1 həftə əvvəl çıxarıla bilən nitinol stentlər yerləşdirilmişdir. Daha sonra stentlər ixtiyari olaraq 4-cü həftədə (A qrupu,  $n=24$ ) və ya ağrılaşma hallarında (B qrupu,  $n=23$ ) çıxarılmışdır. Hər iki qrupda stentin müvəffəqiyyətlə yerləşdirilməsi və disfaqiya göstəricilərinin yaxşılaşması müşahidə edilmişdir. B qrupunda ağrılaşma halları (güclü ağrı, qranulasiya toxumasının yaranması, miqrasiya, fistula-

nin inkişafı, hematemezis) daha çox qeyd olunsa da, bu, heç bir statistik əhəmiyyət daşıyır. Bununla belə, B qrupunda təkrar müdaxilə tələb edən xəstələrin sayı A qrupundan ( $P = 0.03$ ) daha yüksək olmuşdur. Bu nəticələr göstərdi ki, tam örtüklü özüaçılan metal stentlərin qısa müddətli yerləşdirilməsi və şüa terapiya müddətində çıxarılması ezofageal bədxassəli törəmə üçün az da olsa faydalı ola bilər. Başqa bir kiçik, retropsektiv tədqiqatda göstərilmişdir ki, özüaçılan metal stentlər bədxassəli disfaqiya üçün kimya və şüa terapiya alan xəstələrdə əhəmiyyətli əks təsir göstərmədən oral qidalanmanın sürətini yaxşılaşdırmışdır [31,46,47,48, 50].

Bu məhdud məlumatlara əsaslanaraq, özüaçılan metal stentlərin kimya-şüa terapiyası ilə birlikdə müntəzəm olaraq tətbiq olunması məsləhət görülmür.

#### **Qida borusunun perforasiyası, sızma və fistulalarının müalicəsində özüaçılan stentlərinin tətbiqi.**

Ezofaqektomiyadan sonra intratorakal anastomoz sızmalar və perforasiyalar xəstələnmə (10%–60%) və ölümün (4%–50%) əsas səbəbi hesab olunur: bundan əlavə, xəstələrin 10%-dən 50%-ə qədərində dilatasiya tələb edən darlıqlar yaranır. Bu günə qədər belə kompleks problemləri aradan qaldırmaq üçün vahid bir yanaşma mövcud olmamışdır. Bəzi tədqiqatçılar ezofaqektomiyadan sonra intratorakal anastomoz sızması olan xəstələr üçün aqressiv operativ müdaxilə edilməsini təklif etsələr də, digər tədqiqatçılar ümumi parenteral qidalanma, perianastomotik drenaj və geniş spektrli antibiotiklər ilə qeyri-operativ müalicəni təklif edirlər [58,60].

Hər iki yanaşma üçün təlimatlar yaxşı müəyyən edilməmişdir və əksər torakal cərrahlar terapevtik qərar vermə zamanı klinik qərarı nəzərə alır. Qərar daha çox sızmanın və perforasiyanın ölçüsü və lokalizasiyası və xəstənin ümumi klinik vəziyyətinə əsaslanır [11].

Son illərdə bir neçə məqalələrdə sızma və perforasiyaların müalicəsində endoskopik olaraq ezofageal stentlərin tətbiqi ilə bağlı məlumatlar təsvir edilmişdir. Bu məlumatlara heterogen xəstə populyasiyası, müxtəlif stent növləri (daha çox metal olanlar), müxtəlif müalicə konsepsiyaları və 60%-dən 90%-ə qədər olan ümumi müvəffəqiyyət dərəcələri daxildir. Halbuki, dərc olunmuş məqalələrin müxtəlif xarakterə malik olması, həmçinin düzgün müəyyən olunmamış nəticələr ezofageal intratorakal anastomoz sızma və ya perforasiyası olan xəstələrdə bu seçimi qəbul etmək istəyən cərrahlar üçün problem yaradır [62,63].

Spontan və ya yatrogenik olan qida borusu perforasiyaları, qida borusunun fistulası və qida borusu anastomozunun pozulması həyat üçün təhlükəlidir və xəstələnmə və ölüm göstəricisi yüksək olan hallardır. Perforasiyaların uğurlu müalicəsi erkən/dərhal diaqnostikadan və operativ müdaxilə edilməsindən asılıdır və bu isə kəskin mediastinitin baş verməsinin qarşısını alır [58,59,60].

Klassik cərrahi müalicə seçimlərinə bərpa etmə,

ezofaqektomiya və ya uğurlu drenaj yolu ilə mediastinal və peritoneal kontaminasiya, infeksiya və iltihabın təmizlənməsi daxildir. Cərrahiyyə sahəsindəki böyük inkişaflara baxmayaraq, ölüm nisbəti yüksək olaraq qalır. Sağ qalma göstəricisini yaxşılaşdırmaq üçün yaranmadan sonra 24 saat ərzində birincili bağlama və mediastinal drenaj olunmalıdır. Halbuki, gecikmiş diaqnozdan sonra əməliyyat xüsusən mediastinal və plevral kontaminasiya olan xəstələrdə yüksək xəstələnmə və ölüm hallarına səbəb olur. Bundan başqa, yaşlı və zəif xəstələrdə ezofaqektomiyadan sonra anastomozun pozulması və invaziv qida borusu xərçəngi ilə bağlı olaraq perforasiya zəif nəticənin göstəricisidir [61,62].

Bədxassəli ezofageal fistula, adətən, qida borusu karsinomasının tənəffüs yollarına (traxeya və ya bronxlar) infiltrasiyası nəticəsində yaranır. Bu, nadir hallarda qida borusu və aorta, mediastinum və ya plevra arasında baş verir. Bundan başqa, ağciyər və mediastinal xərçəng traxeoezofageal fistulaların yaranmasına səbəb ola bilər. Qida borusu-nəfəs yolu fistulaları üçün özüaçılan metal stentlərin istifadə edilməsi ilə bağlı bir neçə hallar vardır və okkluziya göstəricisi 70-100%, ağırlaşma göstəricisi isə 10-30% arasında göstərilmişdir. Shin və digər tədqiqatçılar qida borusu-tənəffüs yolu fistulaları olan 61 xəstəyə özüaçılan metal stentləri müvəffəqiyyətlə yerləşdirmiş, 49 xəstədə isə fistulaların bağlanması uğurla həyata keçirmişdir (80%). Halbuki, 10 xəstədə tənəffüs yolu protezinə ehtiyac olmuşdur. Müşahidə müddətində, təxminən xəstələrin üçdə birində fistulalar yenidən yaranmış, xəstələrin 8-i isə özüaçılan metal stent ilə müvəffəqiyyətlə müalicə olunmuşdur. Sağ qalma göstəricisi orta hesabla 3 aydır (1-56 həftə), amma bu göstərici fistulası tam bağlanmış xəstələrdə fistulası yarı bağlanmış xəstələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (15,1 həftə və 6,2 həftə;  $P < 0.05$ ) [35-45].

Bədxassəli ezofageal fistulalar üçün bağlı özüaçılan metal stentlərin endoskopik yerləşdirilməsi alternativ müalicə üsuludur. Bədxassəli fistulanın özüaçılan metal stentlərlə bağlanması ilə bağlı faktların keyfiyyəti orta, tövsiyyənin etibarlılığı isə yüksəkdir (kifayət qədər alternativlərin olmadığını nəzərə alsaq).

Bir sıra müşahidələrdə qida borusu stentlərinin spontan ezofageal perforasiyaların (Boerhaave sindromu) müalicəsində istifadə olunmasından bəhs olunmuşdur [64-67]. Müxtəlif nəticələr əldə edilmişdir. Ağırlaşmalara isə qanaxma, stentlə bağlı daralmaların yaranması, toxumanın daxilən inkişafı, fistulanın əmələ gəlməsi və stent miqrasiyası daxil olmuşdur. Özüaçılan metal stentlər (Song and Niti-S stents) ilə müalicə olunan Boerhaave sindromu olan 3 xəstə üzərində aparılmış müşahidədə əlverişli nəticələr (perforasiyanın bağlanması) əldə olunmuşdur. Stentlər 4-30 gün arasında yerləşdirilir və heç bir çətinlik olmadan 2-6 ay sonra çıxarılır [66].

Perforasiyaların müalicəsində qida borusunun



stentləşdirilməsi üsulu şişin rezeksiyası, qida borusunun dilatasiyası kimi endoskopik müalicələr və xarici küt və kəskin travma üçün ikinci dərəcəlidir. Aparılmış təcrübələrin birində qeyri-bədxassəli qida borusu perforasiyası olan və diaqnostikası 24 saatdan çox gecikdirilmiş 11 xəstə özuaçılan metal stentlərin yerləşdirilməsi ilə müalicə olunmuşdur. Plevral boşluqlar torakostomiya borusu ilə drenaj olundu və antibioktiklər təyin edildi. Stentlər simptomların başlanmasından sonra orta hesabla 60 saat müddətində yerləşdirildi. 11 xəstədən 9-da stentlər vasitəsilə perforasiya tamamilə bağlanmışdır, 2 xəstədə isə perforasiyanın qeyri-kafi bağlandığı və natamam drenajlanma olduğu üçün ezofagektomiyaya ehtiyac olmuşdur. 7 xəstədə stentlər endoskopik olaraq bərpa edilmişdir. Digər bir təcrübədə isə yatrogen qida borusunun perforasiyası olan 3 xəstədə özuaçılan metal stentlərin tətbiqi ilə perforasiyanın uğurlu bağlanması müşahidə olunmuşdur. Ancaq hər 3 xəstədə stentin miqrasiyası baş vermişdir və yalnız 1 xəstədə qida borusunun daralması qeyd edilmişdir. Başqa bir prospektiv təcrübədə isə qida borusu perforasiyası və ya yırtığı olan (13 xoşxassəli etiologiyalı) 22 xəstəyə yarı-örtüklü özuaçılan metal stentlər yerləşdirilmişdir. 13 xoşxassəli xəstəliyi olan xəstədən 12-də perforasiyanın uğurlu bağlanmasına nail olunmuşdur. Bütün stentlər 3 həftədən sonra heç bir ağırlaşma olmadan geri çıxarılmışdır [68,69,70].

Aparılmış retrospektiv bir tədqiqatda xoşxassəli spontan və yatrogen qida borusu perforasiyaları olan 15 xəstənin özuaçılan metal stentlər ilə müalicə nəticələri müqayisə edilmişdir: bir qrup xəstəyə orta hesabla 45 dəqiqə gecikmə ilə stent yerləşdirilmiş (qrup 1), digər qrup üçün bu göstərici 123 saat olmuşdur (qrup 2). 1-ci qrupdakı bütün xəstələrin müalicəsində yüksək müsbət nəticə əldə olunmuşdur. 2-ci qrupda isə 1 xəstə pnevmaniya ilə ölmüş, əksəriyyəti isə sepsis və multi-orqan çatışmazlığı ilə xəstəxanaya yerləşdirilmişdir. Stentin tez bir vaxtda yerləşdirilməsi xəstələrdə mükəmməl nəticənin əldə olunmasına imkan vermişdir və eləcə də gecikmiş diaqnozu olan xəstələrdə belə cərrahi əməliyyatla müqayisədə daha yaxşı nəticələr vermişdir [71].

Başqa bir təcrübədə əməliyyat sonrakı anastomoz sızması olan 3 xəstə özuaçılan metal stentlər ilə müalicə olunmuşdur və hər 3 xəstədə kliniki olaraq müsbət nəticə əldə olunmuşdur. Eynilə, aparılmış digər bir təcrübədə əməliyyat sonrakı anastomoz sızması olan 6 xəstənin özuaçılan metal stent ilə müalicə olunması göstərilmişdir. Sızmalar xəstələrin hamısında uğurla bağlanmış və 2-ci gündən isə oral qidalanma başlanılmışdır. Stentin miqrasiyası 2 xəstədə müşahidə edilmişdir [72,73].

Bundan başqa, mexaniki ventilyasiya alan 12 xəstədə sonradan yaranan xoşxassəli traxoezofaqeal fistulaların müvəqqəti bağlanmasında özügenişlənən metal stentlər istifadə edilmişdir. Stentin qoyulması büt-

tün xəstələrdə müvəffəqiyyətlə həyata keçirilmişdir və hər bir halda fistulanın okluziyası təmin edilmişdir. Heç bir stentin miqrasiyası qeyd alınmamışdır və fistulalar öləncə qədər və ya çıxarılma qərarı veriləncə qədər bağlı olaraq qalmışdır. 9 xəstə əsas xəstəlikdən ölmüşdür, daha əvvəl stentləri asanlıqla çıxarılmış 3 xəstəyə isə cərrahi əməliyyat məsləhət görülmüşdür [74].

Nəticə olaraq, özügenişlənən metal stentlər qida borusu perforasiyasının müalicəsində müəyyən edilmiş hallarda istifadə oluna bilərlər.

#### Ağırlaşmalar.

Qida borusu bədxassəli törəmələrdə stentin yerləşdirilməsi saysız-hesabsız və çoxsaylı ağırlaşmalara səbəb olur. Ağırlaşmalar şişin yerləşməsindən [26,27,28], fistulanın yaranması və ya olmamasından [24,40,45], kimya-şüa terapiyaları ilə birlikdə tətbiq olunmasından [49], şiş vaskulyarizasiyasından [55], eləcə də stentin özünün quruluşu və diametrindən asılıdır [17,18,20,21,23,24]. Ağırlaşmalara stentləşmədən sonra genişlənmənin kifayət qədər olmaması səbəbindən disfaqiyanın artması, boğaz və ya sinədə dəyişkən ağrılar, sonradan yaranan bağırsaq keçməməzliyi ilə və ya bağırsaq keçməməzliyi olmadan stentin miqrasiyası, qanaxma ilə qida borusunun eroziyası və ya fistualizasiya, stentin qida borusu-mədə qovşağı arasında yerləşdirməsi zamanı yaranan refluyukslar daxildir. Digər ağırlaşmalara isə stentlə bağlı olaraq perforasiya, şişin daxilən və ya həddindən artıq böyüməsi, eləcə də, qranulyasiya toxumasının böyüməsi ilə yaranan xoşxassəli obstruksiya daxildir. Ağırlaşmalar təxminən 30-35% təşkil edir və müşahidə müddəti və intensivlik artıqca, ağırlaşmalar da artır[51-56].

Ədəbiyyat göstəricilərinə görə demək olar ki, qida borusu və ya kardial hissəsinin bədxassəli şişi səbəbindən stentləşməyə məruz qalan bütün xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrdə döş qəfəsində kəskin və ya üzücü ağrılar qeyd olunur. Lakin bu ağrılar təxminən 10%-15% xəstələrdə daimi ağrı halına keçir. Striktur nəticəsində baş vermiş stenozlarda stentləşmədən sonra digər xəstələrə nisbətən daha çox ağrı qeyd olunur. Ağrı simptomları ilə yanaşı qanaxma, perforasiya, aspirasion pnevmoniya 10-20% xəstələrdə qeyd oluna bilər. Letallıq halları yuxarıda qeyd olunan ağrıların kəskinləşməsi nəticəsində yarana bilər. Stentin miqrasiyası qida borusunda təxminən 3-5% , kardial hissədə isə 5-10% hallarda baş verə bilər. Miqrasiya həmçinin stentlərin növlərindən asılı olaraq da dəyişir. Bu hal baş verərsə təkrari endoskopik müdaxilə və restentləşmə həyata keçirilir [10,15].

Aparılmış bir retrospektiv tədqiqatda qida borusu və ya mədənin kardial hissəsinin xərçəngindən yaranan bədxassəli disfaqiya olan 338 xəstə özuaçılan metal stentlərin 3 müxtəlif növü (Ultrafl ex (n = 153), Gianturco Z stent (n = 89) və Flamingo Wallstent (n = 96)) ilə müalicə olunmuşdur[54]. Ümumi olaraq 265 ədəd kiçik diametrlili və 73 ədəd böyük diametrlili stent istifadə

edilmişdir. Kiçik diametrli protezlərlə müqayisədə (ağırlaşma göstəricisi 40, 20%, müəyyənləşdirilmiş risk göstəricisi 5.03, 95 % Eİ: 1.33 – 19.11) böyük diametrli Gianturco Z stentlərdə əsas ağırlaşma riski (qanama, perforasiya, fistula və qızdırma) yüksək olmuşdur, lakin böyük diametrli Ultraflex or Flamingo Wallstent olan xəstələr daxil deyildir. Hətta, kiçik diametrli Gianturco Z stentlər ilə vaxtından əvvəl irradiasiya və ya kimya terapiya alan xəstələrdə də ağırlaşmalar, xüsusən də ağrılar daha çox olmuşdur. Digər tərəfdən isə bolyusun təsirindən yaranan disfaqiya, toxumanın həddindən artıq tez böyüməsi və stent miqrasiyası halları böyük diametrli stentlərdən daha çox kiçik diametrli stentlərdə daha tez-tez müşahidə edilir (Ultraflex 42 vs. 13 % , təhlükə dərəcəsi 0.16 (95 % Eİ: 0.04 – 0.74); Gianturco Z 27 vs. 10 %, təhlükə dərəcəsi 0.97 (95 % Eİ: 0.11 – 8.67)).

Homan və digər müəlliflər tərəfindən aparılan son tədqiqatda stent yerləşdirilmiş 133 xəstədən 71-də gecikmiş ağırlaşmalar, xəstələrin ¼-də isə bir çox ağırlaşma halları baş vermişdir [55]. Təkrarlanan disfaqiya ilə bağlı olaraq şişin daxilən inkişafı (22%), həddindən artıq inkişafı (15%), stentin miqrasiyası (9%) və qida borusu obstruksiyası (21%) ən çox baş verən ağırlaşmalardır və nəticədə isə qida borusu-nəfəs yolu fistulası (9%) əmələ gəlir. Uğurla təkrar müalicə olunan xəstələrin ömür müddəti ( $222 \pm 26$  vs.  $86 \pm 14$  gün,  $P < 0.001$ ) yenidən müdaxiləyə məruz qalmayan xəstələrdən əhəmiyyətli dərəcədə uzundur. Özüaçılan metal stent qoyulmuş 97 xəstənin daha bir retrospektiv təhlilində xəstələrin 90%-də traxeo-ezofaqal fistula simptomları, 86%-də isə disfaqiyanın yaxşılaşması göstərilmişdir [57]. Əsas ağırlaşmalar (hematemezis, ağır qusma, stentin miqrasiyası, şişin həddindən artıq böyüməsi, yeni daralmanın yaranması, qida tıxanması, prosedurla bağlı olaraq ölüm halı) 37% xəstədə, qeyri-əsas olan ağırlaşmalar isə (ağrı, ürəkbulanma, qusma, reflüks) 47% xəstədə qeyd edilmişdir. Əsas ağırlaşmalar daha çox qadın ( $P = 0.008$ ) və adenokarsinoma olan xəstələrdə ( $P = 0.03$ ) müşahidə edilmişdir və yaş, daralmanın uzunluğu, yerləşmə mövqeyi və vaxtından əvvəlki kimya-irradiasiya ilə bağlı deyildir.

Beləliklə yuxarıda qeyd olunanlara əsasən demək olar ki, özüaçılan metal stentlərin tətbiqi ilə aparılan ezofaqal stentləşdirmə bədxassəli disfaqiyaaların yaxşılaşdırılmasında ən geniş yayılmış üsuldur. Aydındır ki, rezeksiya mümkün olmayan obstruktiv qida borusu xərçənginin müalicəsində özüaçılan örtüklü metal stentlərə özüaçılan örtüksüz metal stentlərdən daha çox üstünlük verilir. Bu isə başlıca olaraq şişin daxilən böyüməsinin daha aşağı səviyyədə olması ilə bağlıdır. Müxtəlif özüaçılan metal stentlərin effektivlik və ağırlaşma göstəricilərində kiçik fərqlər vardır və bu baxımdan da özüaçılan metal stentlərin bir markasının digərindən daha üstün olmasını demək mümkün deyil. Anastomoz sızma və perforasiyaların müalicəsində özüaçılan stentlərin tətbiqi perspektivli görünür.

**Açar sözlər:** qida borusu xərçəngi, disfaqiya, özüaçılan metal stentlər.

## ƏDƏBİYYAT:

1. Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Нечипай А.М. и др. Стентирование стриктур верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Сборник тезисов 13-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 22-24 апреля 2009 г., Москва, с. 63-64.
2. Владыко А.К., Каспаров Э.В., Шульмин А.В. Эндопротезирование пищевода. Особенности стентирования онкобольных с несостоятельностью эзофагоэнтероанастомозов. / Сборник тезисов 16-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 18-20 апреля 2012 г., Москва, с. 42-43.
3. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. Москва, 1999 г., 273 с.
4. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Эндоскопические методы лечения при раке пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2001, №6, с. 75-78.
5. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Амелина М.А. Эндопротезирование органов желудочно-кишечного тракта саморасправляющимися стентами // Практическая медицина, 2008, №2, с. 13-17.
6. Ганул В.Л., Киркилевский С.И. Рак пищевода: руководство для онкологов и хирургов. Киев: Книга плюс., 2003, 200 с.
7. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2007, 392 с.
8. Жарков В.В., Каркоцкая А.П., Акинфеев В.В. и др. Стентирование при раке пищевода: первый опыт, успехи и осложнения // Онкологический журнал, 2009, №4, с. 16-23.
9. Климов А.Е., Фёдоров А.Г., Давыдова С.В., Водолеов А.С. Эндопротезирование верхних отделов пищеварительного тракта // Тихоокеанский медицинский журнал, 2008, №4, с. 6-12.
10. Королев М.П., Роман Л.Д., Федотов Л.Е. и др. Осложнения эндоскопического стентирования пищевода: методика контроля, причины возникновения, эффективная коррекция // Сборник тезисов 16-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 18-20 апреля 2012 г., Москва, с. 113-115.
11. Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Стентирование пищевода при злокачественных стенозах и эзофагореспираторных свищах // Клиническая эндоскопия, 2008, №2, с. 12-15.
12. Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Стентирование пищевода и кардии при доброкачественных и злокачественных стенозах // Поволжский онкологический вестник, 2010, №2, с. 31-38.
13. Смирнов А.А. Эндопротезирование саморасправляющимися металлическими стентами при стенозирующих заболеваниях пищевода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: С.Пб, 2010, 21 с.
14. Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В. Стентирование при стенозирующем раке пищевода и желудка // Онкохирургия, 2012, №3, с. 62-64.
15. Фёдоров А.Г., Давыдова С.В., Климов А.Е. Ранние и отдаленные осложнения стентирования верхних отделов пищеварительного тракта. / Сборник тезисов 16-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 18-20 апреля 2012 г., Москва, с. 212-213.
16. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка, М.: ИздАТ, 2004, 506 с.
17. Knyrim K., Wagner H., Bethge N. et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. // N. Engl. J. Med., 1993, v.329, 1302

- 1307 .
18. Vakil N., Morris A., Marcon N. et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction.// *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, v.96, p.1791– 1796 .
  19. Saranovic D., Djuric-Stefanovic A., Ivanovic A. et al. Fluoroscopically guided insertion of self-expandable metal esophageal stents for palliative treatment of patients with malignant stenosis of esophagus and cardia: comparison of uncovered and covered stent types.// *Di Esophagus*, 2005, v.18, p.230 – 238 .
  20. Sabharwal T., Hamady M., Chui S. et al. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultrafl ex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma.// *Gut*, 2003, v.52, p.922 – 926 .
  21. Siersema P., Hop W., van Blankenstein M. et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. // *Gastrointest Endosc.*, 2001, v.54, p.145 – 53 .
  22. May A., Hahn E., Ell C . Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations.// *J. Clin. Gastroenterol*, 1996, v.22, p.261– 266 .
  23. Conio M., Repici A., Battaglia G. et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia.// *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, v.102, p.2667 – 2677 .
  24. Conigliaro R., Battaglia G., Repici A. et al. Polyfl ex stents for malignant oesophageal and oesophagogastric stricture: a prospective, multicentric study.// *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, v.19, p.195 – 203
  25. Verschuur E., Kuipers E., Siersema P. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter. // *Gastrointest. Endosc.*, 2007, v.66, p.1082 – 1090 .
  26. Eleftheriadis E., Kotzampassi K. Endoprosthesis implantation at the pharyngo-esophageal level: problems, limitations and challenges.// *World J. Gastroenterol.*, 2006, v.12, p.2103 – 2108.
  27. Macdonald S., Edwards R., Moss J. Patient tolerance of cervical esophageal metallic stents.// *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2000, v.11, p.891 – 898 .
  28. Shim C., Jung I., Bhandari S. et al. Management of malignant strictures of the cervical esophagus with a newly-designed self-expanding metal stent.// *Endoscopy*, 2004, v.36, p.554 – 557 .
  29. Dua K., Kozarek R., Kim J. et al. Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism. // *Gastrointest. Endosc.*, 2001, v.53, p.603 – 13 .
  30. Laasch H., Marriott A., Wilbraham L. et al. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux.// *Radiology*, 2002, v.225, p.359 – 365 .
  31. Lee S., Osugi H., Tokuhara T. et al. Self-expandable metallic stent for unresectable malignant strictures in the esophagus and cardia.// *Jpn. J. Thorac Cardiovas Sur.*, 2005, v.53, p.470 – 476.
  32. Shim C., Jung I., Cheon Y. et al. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. // *Endoscopy*, 2005, v.37, p.335 – 339 .
  33. Wenger U., Johnsson E., Arnelo U. et al. An antireflux stent versus conventional stents for palliation of distal esophageal or cardia cancer: a randomized clinical study.// *Surg. Endosc.*, 2006, v.20, p.1675 –1680 .
  34. Homs M., Wahab P., Kuipers E. et al. Esophageal stents with antireflux valve for tumors of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial.// *Gastrointest. Endosc.*, 2004, v.60, p.695 – 702 .
  35. Low D., Kozarek R. Comparison of conventional and wire mesh expandable prostheses and surgical bypass in patients with malignant esophagorespiratory fistulas.// *Ann. Thorac Surg.* 1998, v.65, p.919 – 23 .
  36. Saxon R., Morrison K., Lakin P. et al. Malignant esophageal obstruction and esophagorespiratory fistula: palliation with a polyethylene-covered Z-stent.// *Radiology*, 1997, v.202, p.349 – 354 .
  37. Sarper A., Oz N., Cihangir C. et al. The efficacy of self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal strictures and fistulas.// *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2003, v.23, p.794 – 798 .
  38. Morgan R., Ellul J., Denton E. et al. Malignant esophageal fistulas and perforations: management with plastic-covered metallic endoprostheses.// *Radiology*, 1997, v.204, p.527 – 532.
  39. Dumonceau J., Cremer M., Lalmand et al. Esophageal fistula sealing: choice of stent, practical management and cost.// *Gastrointest Endosc*, 1999, v.49, p.70-78.
  40. May A., Ell C. Palliative treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with Gianturco-Z stents. A prospective clinical trial and review of the literature on covered metal stents . // *Am. J. Gastroenterol.* 1998 , v.93, p.532 – 5 .
  41. Do Y., Song H., Lee B. et al. Esophagorespiratory fistula associated with esophageal cancer: treatment with a Gianturco stent tube.// *Radiology* , 1993, v.187, p. 673 – 7 .
  42. Bethge N., Sommer A., Vakil N. Treatment of esophageal fistulas with a new polyurethane-covered, self-expanding mesh stent: a prospective study.// *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, v. 90 , p.2143 – 2146 .
  43. Kozarek R., Raltz S., Brugge W. et al. Prospective multicenter trial of esophageal Z-stent placement for malignant dysphagia and tracheoesophageal fistula .// *Gastrointest Endosc.*, 1996 , v.44, p.562 – 567 .
  44. Raijman I., Siddique I., Ajani J. et al. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable metal stents: experience with 101 patients.// *Gastrointest. Endosc.*, 1998, v.48, p.172 –179 .
  45. Shin J., Song H., Ko G. et al. Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in patients.// *Radiology*, 2004, v.232 , p.252 – 9 .
  46. Homs M., Hansen B., van Blankenstein M. et al. Prior radiation and/or chemotherapy has no effect on the outcome of metal stent placement for oesophagogastric carcinoma.// *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, v.16, p.163 – 70 .
  47. Kinsman K., DeGregorio B., Katon R. et al. Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy.// *Gastrointest Endosc.*, 1996 , v.43, p.196 – 203 .
  48. Raijman I., Siddique I., Lynch P. Does chemoradiation therapy increase the incidence of complications with self-expanding coated stents in the management of malignant esophageal strictures? // *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, v.92, p.2192 – 2196 .
  49. Lecomte S., Di Fiore F., Ben-Soussan E. et al. Prior chemoradiotherapy is associated with a higher life-threatening complication rate after palliative insertion of metal stents in patients with oesophageal cancer . // *Aliment Pharmacol Ther* , 2006, v.23, p.1693 – 1702 .
  50. Siddiqui A., Loren D., Dudnick R. et al. Expandable polyester silicon covered stent for malignant esophageal strictures before neoadjuvant chemoradiation: a pilot study.// *Dig. Dis. Sci.* 2007, v.52, p.823 –829 .
  51. Siersema P., Schrauwen S., van Blankenstein M. et al. Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer.// *Gastrointest Endosc.*, 2001, v.54, p.579 – 586 .
  52. Kozarek R., Raltz S., Marcon et al. Use of the 25 mm flanged



- esophageal Z stent for malignant dysphagia: a prospective multicenter trial. //Gastrointest. Endosc., 1997,v.46, p.156 – 160 .
53. Bartelsman J., Bruno M., Jensema A. et al. Palliation of patients with esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: experiences in 153 patients.// Gastrointest. Endosc., 2000, v.51, p.134 – 138.
  54. Verschuur E., Steyerberg E., Kuipers E. et al. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer.// Gastrointest. Endosc., 2007, v.65, p.592 – 601 .
  55. Homann N., Nofzt M., Klingenberg-Nofzt R. et al. Delayed complications after placement of self-expanding stents in malignant esophageal obstruction: treatment strategies and survival rate.// Dig Dis Sci 2008, v.53, p.334 – 340 .
  56. Baron T. Minimizing endoscopic complications: endoluminal stents.// Gastrointest Endosc. Clin. N. Am., 2007, v.17, p.83 – 104.
  57. Ross W., Alkassab F., Lynch P. et al. Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas.// Gastrointest Endosc., 2007, v. 65, p.70 – 76 .
  58. Raju G., Thompson C., Zwischenberger J. Emerging endoscopic options in the management of esophageal leaks (videos) . //Gastrointest. Endosc., 2005, v.62, p.278 – 286 .
  59. Pate J., Walker W., Cole F. et al. Spontaneous rupture of the esophagus: a 30-year experience.// Ann. Thorac Surg., 1989, v.47, p.689 – 692 .
  60. Attar S., Hankins J., Suter C. et al. Esophageal perforation: a therapeutic challenge.// Ann. Thorac Surg., 1990 , v.50, p.45 – 49.
  61. Brinster C., Singhal S., Lee L. et al. Evolving options in the management of esophageal perforation .// Ann. Thorac Surg., 2004, v.77, p.1475 – 1483.
  62. Zwischenberger J., Savage C. , Bidani A. Surgical aspects of esophageal disease. Perforation and caustic injury.// Am. J. Respir. Crit. Care Med., 200, v.164, 1037 – 1040
  63. Tilanus HW , Bossuyt P , Schattenkerk ME et al. Treatment of oesophageal perforation: a multivariate analysis .// Br .J. Surg., 1991. v.78, p.582 – 585.
  64. Adam A., Watkinson A., Dussek J. Boerhaave syndrome: to treat or not to treat by means of insertion of a metallic stent . J. Vasc. Interv. Radiol. 1995, v. 6, 741 – 743.
  65. Eubanks P., Hu E., Nguyen D. et al. Case of Boerhaave's syndrome successfully treated with a self-expandable metallic stent.// Gastrointest. Endosc., 1999, v. 49, p.780 – 783 .
  66. Chung M., Kang D., Park D. et al. Successful treatment of Boerhaave's syndrome with endoscopic insertion of a self-expandable metallic stent: report of three cases and a review of the literature.// Endoscopy., 2001, v.33, p.894 – 897 .
  67. Petruzzello L., Tringali A., Riccioni ME. et al. Successful early treatment of Boerhaave's syndrome by endoscopic placement of a temporary self-expandable plastic stent without fluoroscopy. Gastrointest Endosc., 2003, v.58. P.608 – 612 .
  68. Siersema P., Homs M., Haringsma J. et al. Use of large-diameter metallic stents to seal traumatic nonmalignant perforations of the esophagus .// Gastrointest Endosc., 2003, v.58, p. 356 – 361.
  69. Koch S., Weber A., Fein F. et al. Esophageal stents as a salvage therapy for non-malignant iatrogenic esophageal perforations.// Gastroenterol. Clin. Biol., 2005, v.29, p.735 – 739 .
  70. Johnsson E., Lundell L., Liedman B. Sealing of esophageal perforation or ruptures with expandable metallic stents: a prospective controlled study on treatment efficacy and limitations.// Dis. Esophagus., 2005, v.18, p.262 – 266 .
  71. Fischer A., Thomusch O., Benz S. et al. Nonoperative treatment of 15 benign esophageal perforations with self-expandable covered metal stents. //Ann. Thorac Surg., 2006, v. 81, p.467 – 72 .
  72. Profili S., Feo C., Cossu M. et al. Effective management of intrathoracic anastomotic leak with covered self-expandable metal stents. // Report on three cases . Emerg Radiol , 2008, v.15, p.57 – 60 .
  73. Nowakowski P., Ziaja K., Ludyga T. et al. Self-expandable metallic stents in the treatment of post-esophagogastric/ post-esophagoenterostomy fistula.// Dis .Esophagus. 2007 , v.20, 358 – 360 .
  74. Eleft heriadis E, Kotzampassi K. Temporary stenting of acquired benign tracheoesophageal fistulas in critically ill ventilated patients .// Surg. Endosc, 2005, v.19, 811 – 815.



# NÜVƏ TƏBƏBƏTİNDƏ İSTİFADƏ OLUNAN RADIOFARMASEVTİK DƏRMAN VASİTƏLƏRİ: FLÜORDEOKSİQLÜKOZANIN (FDG) İSTEHSALI

C.Ə. Əliyev, F.Ə. Novruzov, E.L. Mehdi, R.T.Şükürov  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## RADIOPHARMACEUTICALS USED IN NUCLEAR MEDICINE: PRODUCTION OF FLUORODEOXYGLUCOSE (FDG)

J.Aliyev, F. Novruzov, E.Mehdi, R.Şukurov

Nuclear medicine plays an exceptional role in the treatment and diagnostics of oncology, cardiology and neurological diseases in a modern medicine practice. For this reason, there is a need for further enhancement of equipment used in medicine, as well as the production of new types of radiopharmaceuticals. These tests are performed with the help of positron emission tomography equipment. The imaging system is based on the principle of introducing a radioactive substance to a patient and detecting emitting rays from organs that have become a radioactive source. The article provides information on F18-FDG and its impact mechanism, one of the most common radiopharmaceuticals in the field of nuclear medicine. At the same time, the principle of the operation of the cyclotron is described. In addition, the characteristic features of nuclear reactions occurring during the synthesis of radioactive material have been interpreted. The main features and phases of the F18-FDG production process are shown. The article may play the role of a source of information about the radioactivity used in nuclear medicine and their impact mechanisms, as well as the F18-FDG synthesis process.

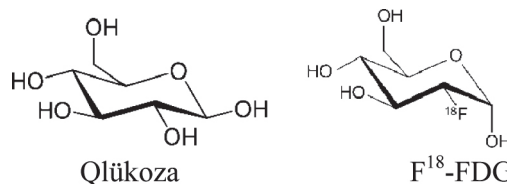
**Key words:** Radiopharmaceuticals, radionuclide, 18-FDG, PET-CT

Müasir tibb təcrübəsində onkoloji, kardioloji, nevroloji və bir sıra infeksiyon xəstəliklərin aşkarlanması, diaqnostikası və müalicəsinin həyata keçirilməsində radiofarmasevtik dərman vasitələrinin (RDV) istifadəsi müstəsna rol oynayır. Digər dərman vasitələrinin sahib olduğu farmakoloji xüsusiyyətlərlə yanaşı, tərkibində müxtəlif növ radionuklidlər saxlaması RDV-nin özünəməxsus səciyyəvi xüsusiyyətləri hesab edilir.

Hal-hazırda tərkibində F18 izotopu saxlayan RDV dünyanın bir sıra inkişaf etmiş ölkələrinin nüvə təbabəti sahəsində müvəffəqiyyətlə tətbiq edilir. Bu növ dərman vasitələrinə misal olaraq F18-FDG ([F18]Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose), F18DOPA (L-3,4-Dihydroxy-6-[F18] fluorophenylalanine), NaF18, F18-xolin, F18MISO (fluoro-2-hydroxypropyl)-2-nitroimidazole kimi nümunələri misal göstərmək olar. Bunlardan nüvə təbabəti sahəsində ən geniş yayılmış dərman vasitəsi F18-FDG-dir [1].

Qlükozanın analoqu olan F18-FDG, qlükoza molekulu 2-ci karbon atomuna birləşmiş hidroksil radikalının flüor atomu (F18) ilə əvəz edilmiş formasıdır. Asan diffuziya nəticəsində orqanizmdə qlükozaya oxşar şəkildə canlı hüceyrələr tərəfindən mənimsənilən F18-FDG, heksokinaza fermentinin təsirindən fosforlaşma prosesinə məruz qalır. Qlükozadan fərqli olaraq molekulunun 2-ci karbon atomunda radikal dəyişikliyi (hidroksil qrupu flüor atomu ilə əvəz edilmişdir) baş verdiyindən, F18-FDG metabolizmin sonrakı mərhələlərini keçə bil-

mir. Beləliklə, F18-FDG qlükoza indikatoru şəkilində xəstələrin PET-KT (Pozitron-Emissiya Tomografiyası) müayinəsinin aparılması zamanı, hüceyrə canlılığının və onun metabolik xüsusiyyətlərinin təyin edilməsində əhəmiyyətli rol oynayır.

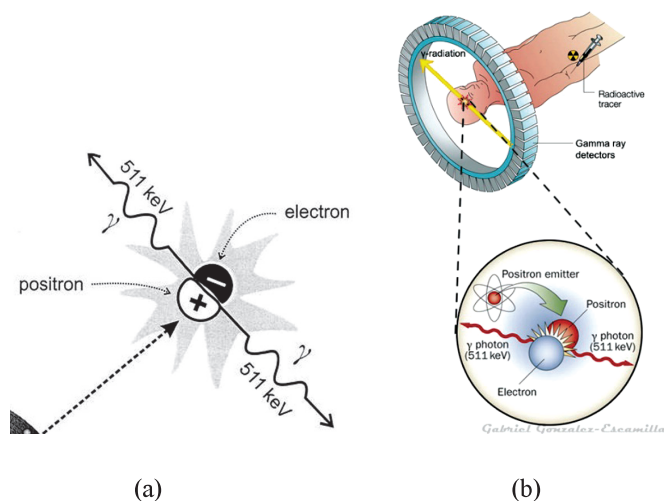


Nüvə təbabəti sahəsində RDV-nin istifadəsi iki sistemə əsasən aparılır. Onlardan biri sayma, digəri isə görüntüləmə sistemidir. Sayma sistemlərində, in-vitro analizlərdə olduğu kimi, insan orqa-nizmindən alınan qan nümunələri ilə radioaktiv maddənin qarışığından alınmış nümunələr istifadə edilir. Görüntüləmə sistemi isə, tədqiq ediləcək orqana əsasən seçilmiş RDV-nin xəstəyə verilməsi və radioaktiv mənbə halına gətirilmiş orqanlardan xaric olan şüaların aşkarlanması prinsipinə əsaslanır. Bu metod, orqanlarda molekulyar səviyyədə belə baş vermiş ən kiçik dəyişikliklərin təyin edilməsinə imkan yaradır [2-3].

F18-FDG-nin xəstəyə damar daxili inyeksiya edilməsi nəticəsində tərkibində olan F18 radionuklidindən ayrılan pozitron (Pozitron elektronun anti hissəciyi) olaraq xarakterizə edilir. Elektrondan ən böyük fərqi yükünün müsbət olmasıdır. Pozitron molekul

atomunda neytron sayı az olan radionuklidlərdən xaric olur) qısa zamanda orqanizmdə bir elektronla qarşılıqlı təsirə məruz qalır. Anhilyasiya adı verilən bu proses nəticəsində pozitron və elektronun kütləsi enerjiyə çevrilir və nəticədə 511 keV-lik bərabər enerjiyə sahib, bir-birindən  $180^\circ$  əks istiqamətdə hərəkət edən iki qamma fotonu meydana çıxır (Şəkil 1-a).

PET müayinəsi, qamma kameralar vasitəsi ilə yuxarıda qeyd edilmiş fotonların qeydə alınması prinsipinə əsaslanır. RDV-nin orqanizmə yeridilməsi nəticəsində orqanlardan xaric olan qamma şüalar hər bir istiqamətə doğru hərəkət edir. Kamera detektorunun önünə yerləşdirilmiş ko-limator yalnız müəyyən istiqamətdə gələn fotonların keçməsinə icazə verir. Kolimatordan keçən fotonlar çox incə qalınlığa sahib, disk şəkilli, NaI-Tl tərkibli kristalda tutularaq fotonlar meydana gətirir. Kiçik enerjili sintilyasiya fotonları boru şəkilli katoddan elektronlara çevrilir və boru çıxışında gərginlik siqnailləri əmələ gətirir. Elektron sistemin köməkliyi ilə alınmış bu impulslardan xəstə görüntülərinin alınması üçün istifadə edilir (Şəkil 1-b) [4-6].



Şəkil 1. Anhilyasiya prosesi və PET müayinəsinin əsası

Sevindirici haldır ki, dünyada nüvə təbabəti sahəsində F18-FDG-nin ilk dəfə kliniki tətbiqi, Amerikanın Pensilvaniya Universitetinin, Nüvə Təbabəti Elmi Araşdırmalar bölməsinin rəhbəri əslən azərbaycanlı, professor Abbas Ələvinin adı ilə bağlıdır. O, ilk dəfə 1976-cı ildə radioizləyici olaraq F18-FDG-dən istifadə etməklə, xəstələrin beyin və bütün bədən hissəsinin PET müayinəsini həyata keçirmişdir [7].

#### Radionuklidlərin Siklotron cihazında istehsalı

PET görüntülərinin əldə edilməsində əsasən 4 növ radioizotopdan istifadə edilir. Bunlar flüor-18 (F18), karbon-11 (C11), azot-13 (N13) və oksigen-15 (O15) adlı radioizotoplardır. Sözügedən radioizotopların istehsalı, proton və deytron reaksiyalar vasitəsi ilə həyata keçirilə bilər. PET radioizotoplarının əksəriyyət hissəsi siklotron adlı cihazda istehsal edilir.

İlk tibbi siklotron 1941-ci ildə Vaşinqton Universitetində St. Louis tərəfindən quraşdırılmış və fosfor, dəmir, arsen və kükürd elementlərinin radioizotoplarının istehsalı həyata keçirilmişdir.

Cədvəl 1-də müxtəlif enerji dərəcələrinə sahib, istehsalı ən geniş yayılmış radioizotoplara dair məlumatlar qeyd edilmişdir:

Nüvə təbabətində istifadə olunan radionuklidlərin əksər hissəsinin istehsalı 18-30 MeV aralığında enerjiyə sahib protonlardan istifadə etməklə həyata keçirilir [8].

F18-FDG sintezi, siklotron cihazının hədəf kamerasına yerləşdirilən zənginləşdirilmiş sudan [O18] H<sub>2</sub>O flüor (F18) izotopunun istehsalı ilə başlayır. Zənginləşdirilmiş su molekulunun tərkibinə daxil olan oksigen atomlarının ən az 97 %-i O18 izotopuna məxsus olmalıdır. Normal suyun tərkibində bu növ oksigen izotopu, bütün oksigen atomlarının yalnız 2 %-ni təşkil edir. Bu səbəbdən, tərkibində O18 izotopu saxlayan zənginləşdirilmiş suyun, mürəkkəb bir proses nəticəsində əldə edildiyini qeyd etmək lazımdır.

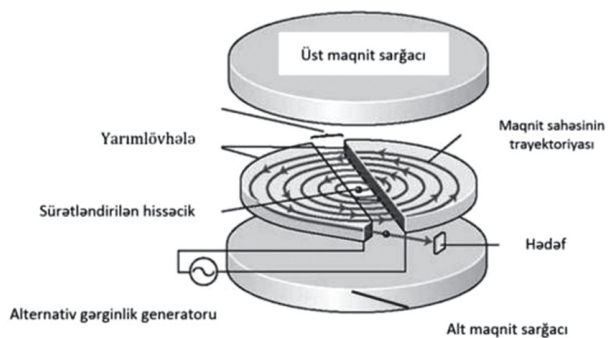
Siklotron cihazında proton, deytron,  $\alpha$  hissəciklər və He3 kimi yüklü hissəciklər yüksək vakum şəraitində

Cədvəl 1. PET radionuklidlərinin fiziki xarakteristikaları və istehsal reaksiyalarının xüsusiyyətləri

| Radionuklid     | Yarımparçalanma dövrü (dəqiqə) | Radioaktiv şüalanma növü | Nüvə reaksiyası                                                              | İstehsal üçün tələb olunan enerji (MeV) | Maksimum spesifik aktivlik |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
| C <sup>11</sup> | 20.4                           | 100% $\beta$             | N <sup>14</sup> (p, $\alpha$ )*                                              | 11-17                                   | 9220 Ci/mol                |
| N <sup>13</sup> | 9.98                           | 100% $\beta$             | O <sup>16</sup> (p, $\alpha$ )<br>C <sup>13</sup> (p, n)**                   | 19<br>11                                | 18900 Ci/mol               |
| O <sup>15</sup> | 2.03                           | 100% $\beta$             | N <sup>15</sup> (p, n)<br>N <sup>14</sup> (p, 2n)<br>O <sup>16</sup> (p, pn) | 11<br>6<br>>26                          | 91730 Ci/mol               |
| F <sup>18</sup> | 109.8                          | 97% $\beta^+$<br>3% EC*  | O <sup>18</sup> (p, n)<br>Ne <sup>nat</sup> (d, $\alpha$ )                   | 11-17<br>8-14                           | 1710 Ci/mol                |

\* (electron capture – elektron qəbulu)

elektromagnetik sahənin köməkliyi ilə A və B olaraq adlandırılan metal yarım-lövhələrin içərisində dairəvi şəkildə istiqamətləndirilməklə sürətləndirilir (Şəkil 2).



Şəkil 2. Siklotron cihazında radionuklidlərin istehsal prosesinin sxemi.

Siklotron cihazının növündən və quruluşundan asılı olaraq sürətləndirilən hissəciklər kilo elektron volt (keV) enerjiden bir neçə milyard elektron volt (BeV) enerji dərəcəsinə sahib ola bilərlər. Maqnit sahəsinin təsirindən dairəvi şəkildə hərəkət edən yüklü hissəciyin tədricən artan enerji dərəcəsi, onun hərəkət radiusu ilə düz mütənəşib olaraq artır. Siklotron cihazında müəyyən radiusla hərəkət edən sürətləndirilmiş hissəciyin, qarşısına hədəf olaraq yerləşdirilmiş stabil elementlərlə toqquşması və onları şüalandırması nəticəsində nüvə reaksiyaları baş verir. Nüvə reaksiyası zamanı enerjisindən asılı olaraq hissəcik öz enerjisinin bir hissəsini hədəf elementin atom nüvəsinə verdikdən sonra, nüvəni tərk edə və yaxud nüvə tərəfindən tamamilə absorbsiya oluna bilər. Hər iki halda, nüvəsindən nukleonlar (protonlar və neytronlar) ayraraq özündən enerji xaric edən həyəcanlanmış atomun şüalanması baş verir. Energetik dayanıqlığı qısa olan həyəcanlanmış nüvədən nukleonların ayrılması ilə yanaşı, eyni zamanda  $\gamma$ -şüalanması da müşahidə edilir. Sürətləndirilmiş hissəciyin sahib olduğu enerjinin böyüklüyündən və hədəf olaraq seçilmiş element nüvəsinin şüalandırılması zamanı ayrılan nukleonların sayından asılı olaraq, müxtəlif növ radionuklidlərin əldə edilməsi mümkündür. Şüalandırmaya səbəb olan hissəciyin enerjisinin yüksəlməsi və udulan nuklid sayının artmasına paralel olaraq, müxtəlif çeşid radionuklidlərin sintez olunması ehtimalı da yüksəlmiş olur. Enerjinin udulması ilə baş verən nüvə reaksiyalarında şüalanmanı həyata keçirən hissəciyin kənar enerjiden daha yüksək enerjiyə sahib olması vacib şərtlərdən biridir. Əks təqdirdə nüvə reaksiyası baş verməyəcəkdir [9-12].

$Cd^{111}$  izotopunun 12 MeV protonlarla şüalandırılması nəticəsində istehsal olunan  $In^{111}$  radionuklidini siklotron cihazında istehsal olunan radionuklidlərə misal olaraq göstərmək olar. Nüvə reaksiyası aşağıdakı şəkildə baş verir:  $Cd^{111} + p \rightarrow In^{111} + n$

Burada  $Cd^{111}$  hədəf element, p (proton) şüalanmanı həyata keçirən hissəcik,  $In^{111}$  istehsal olunan ra-

dionuklid, n (neytron) isə emissiya olunan (saçılan) hissəcikdir. Birinci neytronun xaric olması ilə, sintez olunan radionuklid yeni bir nukleonun udulması üçün

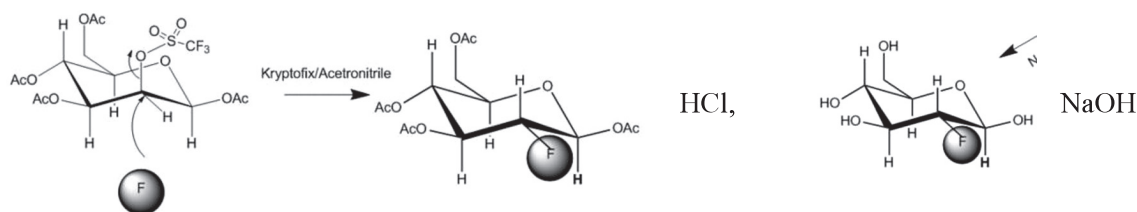


lazım olan enerjiyə sahib olmadığından, bu kimi halın təkrarlanması mümkün deyildir. Nəticədə, yeni bir nukleonun udulması üçün yetərli enerjiyə sahib olmayan həyəcanlanmış nüvənin artıq enerjisi  $\gamma$ -şüası şəklində ətrafa yayılacaqdır [6].

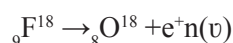
Bombardman zamanı arzuolunmaz kənar radionuklidlərin meydana çıxmasının qarşısının alınması məqsədi ilə, hədəf olaraq zənginləşdirilmiş izotop sinfinə məxsus və həmçinin saf və monoizotopik xüsusiyyətə malik material seçilir. Həmçinin, şüalandırılacaq hissəciyin növü və enerjisi öncədən təyin edilməklə, sürətləndirilmiş hissəcik və hədəf elementin qarşılıqlı təsirindən baş verəcək nüvə reaksiyaları zamanı arzuolunmaz kənar radionuklidlərin meydana çıxmasının qarşısı alınır. Xüsusi bir şüalandırma sistemi sayəsində bir növ element izotopunu izolyasiya etməklə, müxtəlif elementlərin bir sıra izotoplarını istehsal etmək mümkündür [13].

**$F^{18}$ -FDG-nin sintez edilməsi.**  $F^{18}$ -FDG-nin sintezi  $F^{18}$  izotopunun 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl-b-D-mannopyranose, başqa adla mannoz triflat kimi adlandırılan prekursor maddəsi ilə nukleofil reaksiyaya daxil olması yolu ilə aparılır. Mannoz triflat maddəsini, tərkibində 2-ci karbon atomunda nukleofil reaksiya nəticəsində asanlıqla ayrılabilən trifluoro-methanesulfonyl qrupu saxlayan, digər reaksiyaya girə biləcək 4 potensial hidroksil radikallarının isə asetilləşdirilməsiylə blokada alınmış qlükoza molekulu kimi xarakterizə etmək olar. Qlükoza-nın radioaktiv nişanlanması reaksiyasına əsasən triflat qrupu nukleofil əvəzetməyə əsasən  $F^{18}$  radionuklidi ilə əvəz edilir. Proses asetilli efir radikallarının turş və ya əsasi hidroliz nəticəsində hidroksil qruplarına çevrilməsi və yekun məhsul olaraq  $F^{18}$ -FDG-nin sintez edilməsi ilə tamamlanır. Kimyəvi reaksiya aşağıdakı şəkildə təsvir edilir:

Zaman keçdikcə  $F^{18}$ -FDG-nin tərkibində olan  $F^{18}$  radionuklidi radioaktiv parçalanmaya məruz qalaraq radioaktivlik xüsusiyyətini itirir. Bu proses, radionuklidin



( $F^{18}$ ) atom nüvəsində bir protonun neytrona çevrilməsi və artıq enerjinin müsbət yüklü bir elektron (pozitron) və bir neytrino şəkilində xaric olması ilə nəticələnir[5].



$F^{18}$ -FDG-nin istehsalat şəraitində xüsusi cihazlardan (məs.: Synthera V2) istifadə etməklə aparılır.  $F^{18}$ -

FDG-nin sintez prosesinin əsas xüsusiyyətlərini aşağıdakı şəkildə xarakterizə etmək mümkündür;

**1. Prekursor molekulunun asetilləşdirilməsi.** Prekursor molekulunun nəzərdə tutulmuş nukleofil reaksiyaya daxil olması üçün uyğun reaksiya şəraiti yaradılmalıdır. Flüorid anionu ( $F^{18}$ ) istənilən növ polyar radikal qrupları, məsələn şəkər molekulunda yerləşən hidroksil radikalları ilə güclü hidrogen rabitəsi əmələ gətirir. Ya-

Cədvəl 2.  $F^{18}$ -FDG-nin istehsal mərhələləri

| Mərhələ | Proses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Proses zamanı nəzarət olunan göstəricilər                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | $[F^{18}]$ flüor radionuklidinin istehsalı:<br>$O^{18} + p \rightarrow F^{18} + n$<br>Siklotron cihazında hədəf olaraq seçilmiş tərkibində oksigen-18 izotopu ( $O^{18}$ ) saxlayan zənginləşdirilmiş suyun protonlarla bombardıman edilməsi                                                                                                                                                                                                                                                       | Hədəf sistemin soyudulması;<br>Şüanın enerjisi və axını;<br>Şüalanma zamanı şüanın effektivliyi; |
| 2       | $[F^{18}]$ radionuklidinin qətran tərkibli katricdə tutulması, $F^{18}$ izotopuna çevrilməmiş $O^{18}$ izotopunun isə yenidən zənginləşdirilmiş suyun tullantı həcmində toplanması.<br>Komponentlər: Anion dəyişdirici kartriclər; $K_2CO_3$ və kriptofiks 2.2.2. və ya tetrabutylammonium (TBA) karbonat                                                                                                                                                                                          | Qətran kartricin hazırlanması;<br>Reaktivlərin kvalifikasiyası;<br>Radioaktivliyin izlənilməsi   |
| 3       | $[F^{18}]$ flüorun qurudulması:<br>85°C-dən yüksək temperaturda, 10 dəqiqə ərzində asetonitril iştirakı ilə azeotrop buxarlandırma;<br>Proses bir neçə dəfə təkrar oluna bilər.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Reaksiya qabının temperaturuna nəzarət                                                           |
| 4       | Qlükoza molekulunun $[F^{18}]$ flüor radionuklidi ilə nişanlanması: (nukleofil əvəzetmə reaksiyası)<br>Komponent: tetraasetilmannoz triflat;<br>Həlləddici: susuz asetonitril<br>Temperatur: 80-90 °C: proses müddəti: 5 dəq.                                                                                                                                                                                                                                                                      | Reaktiv kvalifikasiyası;<br>Reaksiya qabının temperaturuna nəzarət                               |
| 5       | Qoruyucu radikal qruplarının uzaqlaşdırılması (hidrolizi): Turş və ya əsasi hidroliz<br>Reaktivlər:<br>HCl (1M); >100°C temperaturda 8 dəq., və yaxud<br>NaOH (1-2M); qətran kartrici istifadəsi ilə otaq temperaturunda və yaxud məhlul istifadəsi ilə 50°C temperatur şəraitində proses minimum 3 dəqiqə davam etdirilir                                                                                                                                                                         | Reaksiya qabının temperaturuna nəzarət                                                           |
| 6       | Yekunda əldə edilmiş $F^{18}$ -FDG dərman vasitəsinin təmizlənməsi və hazırlanması:<br>Kartriclər vasitəsi ilə məhlulum fraksiyalı ekstraksiyası (sintez modulundan asılı olaraq aliminium, $C^{18}$ və kation dəyişdirici və/və yaxud ion ləngidici kartriclərin müxtəlif kombinasiyasından istifadə edilir)<br>Yekun məhlulun hazırlanmasında NaCl hipertonic məhlulu, sitrat, askorbinat, $NaH_2PO_4$ buferi, inyeksiya üçün steril su, fizioloji məhlul kimi xammallardan istifadə oluna bilər | Qətran kartriclərin hazırlanması;<br>Radioaktivliyin izlənilməsi                                 |
| 7       | Filtrləməklə sterilizasiya:<br>0.22 µm-lik mikroorqanizm saxlayıcı filtrlər tətbiq edilir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Filtr bütövlük testi                                                                             |



ranacaq hirdogen rabitəsi nəzərdə tutulmuş nukleofil əvəzetmə reaksiyası zamanı flüor anionunun reaksiyaya girməsinə maneəçilik törədir. Bu səbəbdən prekursor molekulundakı bütün hidroksil radikalları asetil efir yarıqrupu ilə əvəz edilərək mühafizə olunur.

**2. Kriptofiks 2.2.2. maddəsinin istifadəsi.** Kriptofiks 2.2.2. (4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1, 10-diazabicyclo[8,8,8] hexacosane) sintez prosesinin aralıq mərhələsinin katalizatorudur. Bu maddə bir tərəfdən flüor anionunun ( $F^{18}$ ) susuz həlledici məhlulunda (asetonitril) həll olmasına, digər tərəfdən isə kalium kationları ilə əhatə olunmuş flüor anionu ( $F^{18}$ ) ilə kalium kationu arasında yaranmış güclü ion rabitəsinin qırılmasına köməklik göstərir. Nəticədə katalizator, flüorid anionunun nukleofil əvəzetmə reaksiyasına girməsi üçün lazımi şərait yaradır. Sintezi prosesində kriptofiks 2.2.2. katalizatoruna alternativ olaraq TBA (tetrabutylammonium carbonate) maddəsinə də istifadə etmək mümkündür.

**3. Qurudulma mərhələsinin əhəmiyyəti:** Susuz mühitdə flüor anionu ( $F^{18}$ ) daha aktiv reaksiyaya girmə qabiliyyətinə malik olur ki, nəticədə yüksək nisbətə stabil flüorlaşmış FDG prekursoru sintez edilir. Qurudulma, suyun asetonitrillə azeotrop distilləsi nəticəsində asanlıqla həyata keçirilir. Azeotrop distillə  $55^{\circ}C$  temperaturda aparılır. Bu mərhələnin ardınca qısa zaman ərzində (3-5 dəq.)  $85^{\circ}C$  temperaturda ümumi qurudulma həyata keçirilir. Bütün avtomatlaşdırılmış sintez modullarında sürətləndirilmiş qurudulma və asetonitril buxarının kənarlaşdırılması prosesləri, vakum şəraiti və zəif axınlı təsirsiz qazlardan ( $He$  və ya  $N_2$ ) istifadə edilməklə aparılır.

**4. Sintez reaksiyası nəticəsində D-qlükozanın əmələ gəlməsi:** D-qlükoza,  $F^{18}$ -FDG sintez prosesində aralıq məhsul kimi, reaksiyaya girməmiş prekursor molekulunun tetraasetilmannoz triflat qruplarının hidroliz olunması nəticəsində meydana çıxır. Bu səbəbdən məhsulun keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi zamanı, onun tərkibində D-qlükozanın olub-olmamasına dair analizlər farmakopeya məqalələrinə əsasən həyata keçirilir [5,14]. Sintez və təmizləmə prosesinin mərhələləri cədvəl 2-də qeyd edilmişdir.

**Nəticə.** Müasir tibb sahəsində nüvə təbabətinin malik olduğu bir sıra üsulların müvəffəqiyyətlə tətbiqi, onkoloji, kardioloji və nevroloji xəstəliklərin diaqnostika və müalicəsinin həyata keçirilməsində müstəsna rol oynayır. Tibbin bu sahəsinin sürətlə inkişafı, bu sahədə istifadə olunan mövcud RDV-nin daha da təkmilləşdirilməsinə və eyni zamanda bu istiqamətdə yeni-yeni dərman vasitələrinin işlənilməsinə şərait yaratmışdır.

Sevindirici haldır ki, dünyanın inkişaf etmiş ölkələri

ilə yanaşı, ölkəmizdə də hal-hazırda beynəlxalq tələblərə tam şəkildə cavab verən Nüvə Təbabəti Mərkəzi fəaliyyət göstərir. Mərkəzin nəzdində fəaliyyət göstərən istehsal bölməsində  $F^{18}$ -FDG,  $F^{18}$ DOPA,  $NaF^{18}$ ,  $Ga^{68}$ PS-MA,  $Ga^{68}$ DOTATATE,  $Ga^{68}$ DOTANOC və  $Lu^{177}$ PSMA kimi RDV müvəffəqiyyətlə istehsal edilir. Bu RDV və mərkəzin klinik bölməsində yerləşən PET-KT cihazından istifadə etməklə xəstələrin yüksək səviyyədə müayinə və müalicəsi həyata keçirilir.

**Açar sözlər:** Radiofarmasevtik dərman vasitələri, radionuklid,  $^{18}F$ FDG, PET-KT

**Dəstək.** Bu elmi iş Azərbaycan Respublikası Prezidenti Yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə dəstəyi ilə icra edilmişdir. Grant № EIF-2014-9(24)-KETPL-14/13/3-M-08

## ƏDƏBİYYAT

1. Technical Reports Series No. 454, Quality assurance for radioactivity measurement in nuclear medicine, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2006, p.19-24.
2. Prof. Dr. Zeynep Burak, /Nükleer Tıp Teknisyenin Notları, 2012, s.35-42.
3. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/021870lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021870lbl.pdf) p.4-8.
4. Technical Reports Series No. 465, Cyclotron produced radionuclides: principles and practice, International Atomic Energy Agency Vienna, 2008, p.199.
5. International Atomic Energy Agency, Cyclotron produced radionuclides: guidance on facility design and production of [ $^{18}F$ ] Fluorodeoxyglucose (FDG), Vienna, 2012, p.59-67.
6. Gopal B. Saha, Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Sixth Edition, Department of Nuclear Medicine, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA, 2010, p.341-345.
7. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, et al. The ( $^{18}F$ ) fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. //Circ Res, USA, 1979, v.44, p.127-137.
8. Yu S. Review of  $^{18}F$ -FDG synthesis and quality control. //Biomed Imaging Interv J 2006,v.2 p.57.
9. Technical Reports Series No. 471, Cyclotron produced radionuclides: Guidelines for setting up a facility, printed by the IAEA in Austria, July 2009, p.121-124.
10. Technical Reports Series, No. 908, World Health Organization, Annex 3: Guidelines on Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical Products, WHO 2003, p.8-9.
11. European Union, Eudralex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals, Brussels, September, 2008, p.43-51.
12. Technical Reports Series No. 468, Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods, International Atomic Energy Agency Vienna, 2009, p.2-8.
13. European Pharmacopoeia Ed. 7.0, Monograph: Fluorodeoxyglucose ( $^{18}F$ ) Injection, 2008, p.822-823.
14. Ruangma A, PhD, FDG-PET and FDG production at Wattansoth Hospital //The Bangkok Medical Journal ,2013, V.5, p.80-91.

# НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

*Т.Н. Мусаев, Ф.А. Гулиев, Э.Ш.Халилов, Р.Э.Керимбейли, А.Р.Алиев*  
Национальный центр онкологии, г.Баку

## THE IMMEDIATE RESULTS OF RADICAL SURGICAL TREATMENT FOR BLADDER NEOPLASMS IN WOMEN

*T.Musayev, F.Guliyev, E.Khalilov, R. Karimbayli, A.R.Aliyev*

To evaluate the immediate results of radical surgical treatment for muscle-invasive bladder cancer in women.

The study included 16 women who underwent radical cystectomy between 2008 and 2017. The average age was 58.2 (45-63) years. All operations are performed by one team of oncurologists. Bricker's urinary diversion was performed in 2 (12.5%) patients, Hautmann's - 6 (37.5%). Ureterocutaneostomy was performed in 8 (50%) patients. The body mass index in 5 (31.3%) patients was  $<25 \text{ kg} / \text{m}^2$ . The rest 11 (68.7%) were above  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ . The Charlson comorbidity index in 7 (43.8%) patients was equal to 3-5, and 9 (56.2%) patients were higher than 6. The efficacy evaluation criteria were frequency of intraoperative and early postoperative complications, 30 and 90 day mortality.

The incidence of intraoperative complications was 18.8% ( $n = 3$ ), early postoperative complications - 50% ( $n = 8$ ). The 30-day mortality rate was 12.5% ( $n = 2$ ). Mortality within 90 days after the operation is not documented. The main predictors of intraoperative complications were a high body mass index, a surgeon's skills, pT4 and pN+. Risk factors for early postoperative complications were a high body mass index and a surgeon's skills (less than 50 operations). Mortality also depended on the skills of the surgical team, high body mass and Charlson comorbidity indexes.

To reduce the number of complications after radical cystectomy with different variants of urinary diversion, patients with an increased body mass and Charlson comorbidity indexes should be operated by surgeons performing more than 50 operations per year.

**Keywords:** bladder cancer, radical cystectomy, complications, mortality.

Ежегодно в Азербайджане регистрируется более 300 новых случаев рака мочевого пузыря (РПМ). По данным канцер регистра АР в 2015 году среди первичных больных РМП было 83% мужчин, 17% - женщин [1]. Преобладающие число, заболевших РМП приходится на возрастную группу 50-69 лет. Если у мужчин при первичном обращении выявляются поверхностные формы РМП, то у женщин преобладают мышечно-инвазивные формы РМП.

Золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия (РЦЭ). Сегодня, цистэктомия в радикальном объеме включает в себя, удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем, прилежащей брюшины и паравезикальной клетчатки. У мужчин подлежат удалению вместе с мочевым пузырем предстательная железа и семенные пузырьки с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальные части семявыносящих протоков и 1-2 см проксимальной уретры. У женщин РЦЭ выполняется в объеме передней экзентерации малого таза, что подразумевает под собой удаление единым блоком мочевого пузыря, матки с придатка-

ми и уретры с передней стенкой влагалища. Как у мужчин, так и у женщин операция сочетается с тазовой лимфаденэктомией и последующим реконструктивным этапом [2,3].

В Европе соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 3,8:1 [2]. В Азербайджане данное соотношение составляет 5,5:1 [1]. Относительно небольшое число больных женщин и их отказ от РЦЭ в связи с утратой качества жизни стало причиной того, что частота этих операций на сегодняшний день не высока. В различных сериях исследований частота РЦЭ среди женщин не превышает 10% от общего числа включенных в исследование пациентов [4].

**Цель работы:** Оценить непосредственные результаты радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного РМП у женщин.

**Материал и методы.** С 2008 по 2017 года в отделении онкоурологии МЗ АР выполнено 257 РЦЭ. Из них женщин было всего 16. Средний возраст прооперированных женщин составил 58,2 (45-63) года. Все операции выполнены одной бригадой хирургов

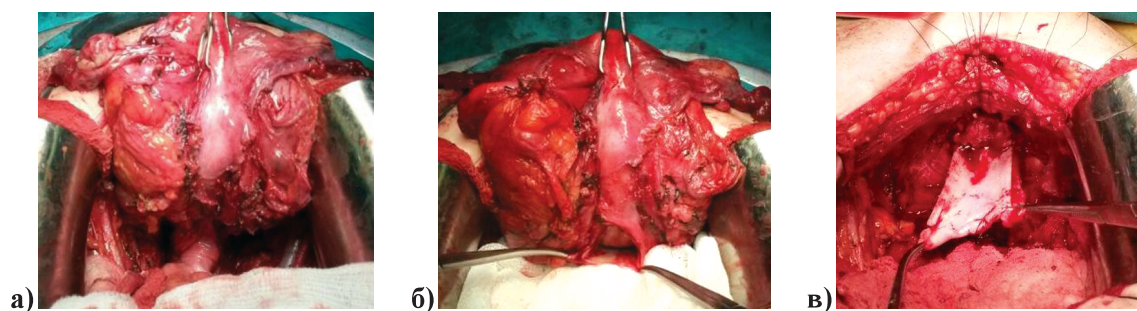


Рисунок 1. Этапы радикальной цистэктомии у женщин

онкоурологов. Объем оперативного вмешательства во всех 16 случаях соответствовал всем принципам радикализма. Операция выполнялась из нижнесрединного лапаротомного доступа. Производилась мобилизация передней и боковых стенок мочевого пузыря. Далее перевязываются и пресекаются сосудистые пучки и связки матки (рис. 1-а). После этого ниже шейки матки окаймляющим разрезом, начиная с задней стенки, производится разрез влагалища (рис. 1-б). С целью сохранения задней стенки влагалища, боковые стенки рассекаются продольно книзу.

терэктомия. Производится пластика влагалища непрерывным швом (рис. 3). С целью профилактики резервуаро-вагинальных свищей и опущения влагалища, культи влагалища укрывается париетальной брюшиной (рис. 4,5). Следующим этапом выполняется тазовая лимфаденэктомия (рис. 6) с последующей орто или гетеротопической реконструкцией. Если планируется ортотопическая реконструкция, мобилизуется сальник, на питающей ножке и опускается в малый таз в пространство между прямой кишкой и резервуаром (рис. 7).

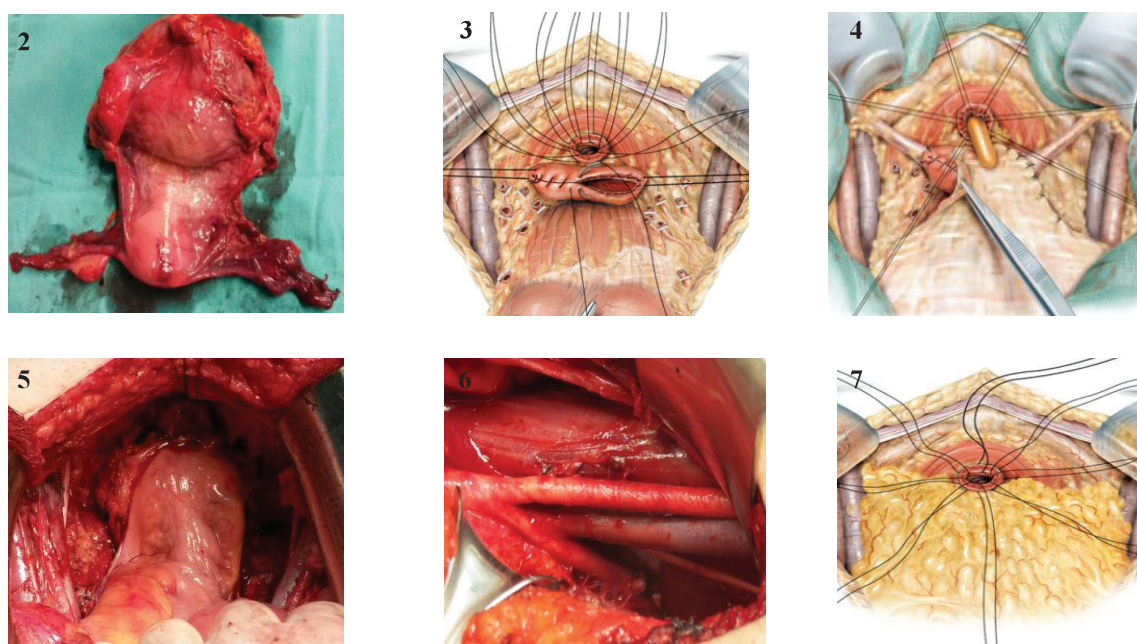


Рисунок 2-7. Макропрепарат, пластика культи влагалища и тазовая лимфаденэктомия

После этого производится мобилизация пузырно-влагалищного сегмента. При отсутствии опухоли в уретре и планировании ортотопической реконструкции, мобилизованная уретра на расстоянии 1,0-1,5 см от шейки мочевого пузыря рассекается по окружности. Накладываются 5-6 нитей Monocryl 3.0 с двумя иглами. Полностью отсекается уретра и производится низкая резекция передней стенки влагалища, таким образом, чтоб задняя стенка осталась в виде полоски (рис. 1-в).

Выполняется передняя экзентерация органов малого таза (препарат удаляется N-block) (рис. 2). При наличии опухоли в уретре выполняется уре-

Характеристика пациенток в зависимости от стадии (pT, pN), морфоструктуры, степени злокачественности, метода отведения мочи, хирургических краёв резекции, индекса массы тела (ИМТ) и индекса коморбидности Чарлсона представлены в таблице 1.

Для оценки эффективности проведенного хирургического лечения изучены интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, а также 30-ти и 90 дневная летальность. Проанализированы риск факторы вышеуказанных критериев оценки эффективности. В силу небольшого количества больных, включенных в данное исследование, анализ с



Таблица 1. Характеристика пациентов включенных в исследование

| Показатель                    |                        | Число прооперированных женщин (n=16) |       |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------|
|                               |                        | Абс. Число                           | %     |
| Характер операций             | РЦЭ*                   | 12                                   | 75    |
|                               | СЦЭ**                  | 4                                    | 25    |
| Метод отведения мочи          | по Брикеру             | 2                                    | 12,5  |
|                               | по Хаутману            | 6                                    | 37,5  |
|                               | УКС***                 | 8                                    | 50    |
| Гистологический тип опухоли   | Уротелиальный рак      | 14                                   | 87,5  |
|                               | Веретенноклеточный рак | 1                                    | 6,25  |
|                               | Саркома                | 1                                    | 6,25  |
| Степень дифференцировки       | High Grade             | 16                                   | 100   |
|                               | Low Grade              | -                                    | -     |
| Показатель pT                 | pT <sub>2</sub>        | 10                                   | 62,5  |
|                               | pT <sub>3</sub>        | 4                                    | 25    |
|                               | pT <sub>4</sub>        | 2                                    | 12,5  |
| Показатель pN                 | pN0                    | 10                                   | 62,5  |
|                               | pN <sub>+</sub>        | 6                                    | 37,5  |
| Хирургические края Резекции   | R0                     | 15                                   | 93,75 |
|                               | R <sub>1</sub>         | 1                                    | 6,25  |
|                               | R <sub>2</sub>         | -                                    | -     |
| ИКЧ****                       | 3-5                    | 7                                    | 43,75 |
|                               | 6-8                    | 7                                    | 43,75 |
|                               | 9-12                   | 2                                    | 12,5  |
| ИМТ*****<br>кг/м <sup>2</sup> | <20                    | 1                                    | 6,25  |
|                               | 20-24                  | 4                                    | 25    |
|                               | 25-29                  | 2                                    | 12,5  |
|                               | 30<                    | 9                                    | 56,25 |

Примечание: \*-радикальная цистэктомия, \*\*-спасительная цистэктомия, \*\*\*- уретерокутанеостомия, \*\*\*\*- индекс коморбидности Чарлсона, \*\*\*\*\*- индекс массы тела

использованием блока статистических программ, не был проведен.

**Результаты.** Все пациентки после операции переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии. Среднее время пребывания в отделение реанимации составило 2,3 (1-12) суток. Средний койко-день составил 18,25 (13-31) суток.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства 267,5 (180-410) минут. Средний объем интраоперационной кровопотери составил 420 (200-1500) мл. Средний объем интраоперационной гемотрансфузии составил 700 мл. Интраоперационной летальности не зарегистрировано. Интраоперационные осложнения зарегистрированы в 3 (18,8%) случаях: 2 (12,5%) случая кровотечений из магистральных сосудов и 1 (6,25%) случай травмы прямой кишки. В одном из случаев отмечалось ранение внутренней подвздошной вены, а в другом повреждение внутренней подвздошной артерии, которая в последующем была лигирована. Дефект внутренней подвздошной вены восстановлен путем ушивания. Оба случая травмы магистральных сосудов были зарегистрированы при выполнении тазовой лимфаденэктомии. Рана прямой кишки ушита 2-х рядным швом, после иссечения краев дефекта. Превентивной колостомы в данном случае не было выведено. Анализ факторов риска показал, что основными

причинами возникновения ранений сосудов были высокий показатель ИМТ и наличие метастатически измененных лимфатических узлов, т.е стадия pN+. Травма прямой кишки зафиксирована также у пациентки с повышенным ИМТ и прорастанием опухоли мочевого пузыря в шейку матки. Таким образом, предикторами травмы прямой кишки установлены высокий ИМТ и стадия pT4.

Ранний послеоперационный период нами определен, как период в течение 30 дней после операции. Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 12,5% (n=2). Причиной смерти обеих пациенток были хирургические осложнения, повлекшие за собой полиорганную недостаточность. Основными предикторами 30 дневной летальности, у пациенток перенесших РЦЭ явились опыт хирурга и показатель ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>. Оба случая летальных исходов приходятся на период, когда еще не было выполнено 50 РЦЭ в целом. Летальных исходов в течение 90 суток после РЦЭ не зафиксировано.

Ранние послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien-Dindo. В соответствии с данной классификацией все пациентки распределены в пять групп. В I группу вошли больные с любым послеоперационным осложнением, не требующим хирургической или медикаментозной коррекции. Во II группу вошли пациентки, которым



требуется проведение медикаментозной коррекции, проведение гемотрансфузии и парентерального питания. В III группу включены пациенты, которым проводилось радиологическое, хирургическое или эндоскопическое вмешательство под местной (IIIa) или общей (IIIб) анестезией. В IV группе были пациенты с жизнеугрожающими осложнениями (также включены осложнения со стороны ЦНС), требующие неотложной помощи или интенсивной терапии с мультиорганной (IVa) или полиорганной (IVб) недостаточностью. В пятую группу включены пациенты, у которых была констатирована смерть от осложнений [5,6].

Итак, в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано 19 осложнений у 8 (50%) пациенток. Среди них: у 3 (18,8%) пациенток было выявлено по 1 осложнению, еще у 3 (18,8%) пациенток по 2 осложнения. 4 и более осложнений наблюдалось у 2 (12,5%) женщин, перенесших РЦЭ. По классификации Clavien-Dindo отмечено 3 (18,8%) осложнения I степени, 3 (18,8%) – II, 5 (31,2%) – III, 4 (25%) – IV и 2 (12,5%) – V степеней. Наиболее частыми явились хирургические осложнения, которые проявлялись лимфореей, атонией желудочно-кишечного тракта, тромбозом сосудов нижних конечностей, а также септическими состояниями, ставшими в 2-х случаях причиной летальности в раннем послеоперационном периоде. Среди прочих хирургических осложнений выявлены 1 случай несостоятельности мочеточнико-резервуарного анастомоза и 1 случай несостоятельности швов резервуара. Были также зарегистрированы метаболические нарушения, проявляющиеся дисбалансом калия, магния и натрия. Частота повторных операций в раннем послеоперационном периоде составила 31% (n=5). Из повторно выполненных хирургических операций выполнено 2 (12,5%) перкутанные нефростомии под местной анестезией, 1 (6,25%) релапаротомия по поводу несостоятельности мочеточнико-резервуарного анастомоза после операции Брикера. Еще 2 (12,5%) повторные операции выполнены по поводу экзентерации.

Анализ факторов, влияющих на частоту развития осложнений, показал, что основным предиктором развития ранних послеоперационных осложнений I – II степени (лимфорей, атония ЖКТ) были высокий показатель ИМТ и опыт хирурга. Так, частота случаев лимфорей, была выше у тучных пациентов в период выполнения первых 50 операций. Менее значимыми факторами были метод отведения мочи, характер операции и стадия болезни. Основными предикторами осложнений III – V степени были ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, опыт хирургической бригады и высокий показатель индекса коморбидности Чарлсона (9 – 12).

Наряду с полученными результатами, необходимо отметить, что у 2 (12,5%) пациенток был выявлен

рак шейки матки, у 1 (6,25%) пациентки на гистологическом исследовании обнаружены микрофокусы плоскоклеточного рака в стенке влагалища, при том, что рака шейки матки у данной пациентки ранее не было выявлено. Помимо, этого у 6 (37,5%) пациенток были выявлены доброкачественные новообразования в матке и яичниках.

**Обсуждение.** РМП среди женщин является довольно редкой патологией. Несмотря на то, что основная часть пациенток с первично выявленным РМП, имеют мышечно-инвазивную форму, число радикальных операций при данной патологии невысоко. Как указывалось выше, РЦЭ у женщин соответствует объёму передней экзентерации малого таза. Термин экзентерация малого таза подразумевает под собой полное моноблочное удаление органов малого таза [3,7]. Важно отметить, что экзентерации малого таза подразделяются на передние, задние и тотальные. Тотальная экзентерация возможна при местно-распространенных формах рака прямой кишки и шейки матки, которая подразумевает полное моноблочное удаление органов малого таза. Задние экзентерации, также возможны при вышеуказанных патологиях, но в данном случае моноблочному удалению подлежат матка с придатками и прямая кишка. Передние же экзентерации выполняются в основном при РМП и при местно-распространенном раке шейки матки с инвазией в мочевой пузырь. Первое сообщение о передней экзентерации было опубликовано в 1948 году Brunschwig [8]. Первая же операция в объёме передней экзентерации малого таза по поводу РМП была выполнена Е. Bricker в 1940 году, хотя автор опубликовал эти данные спустя 10 лет в 1950 году [9].

Представляемый нами материал обобщает 10 летний опыт работы, который включает всего 16 случаев передних экзентераций по поводу злокачественных новообразований мочевого пузыря. Обзор литературы, посвященный передним экзентерациям при РМП, показывает аналогичную картину касательно небольшого числа пациенток. В работах Nedialkov K (2015), Pichler (2017) и других авторов, число пациенток включенных в исследование не превышало 100 [10,11,12].

Летальность в раннем послеоперационном периоде после РЦЭ не зависимо от пола по данным различных авторов составляет 10-15% [4,13]. У женщин, перенесших экзентерацию малого таза, 30 дневная летальность в различных сериях исследований составляет 10-25% [14,15,16]. В нашем исследовании 30 дневная летальность составила 12,5%, что соответствует данным представленным в литературе.

Наиболее часто встречаемыми интраоперационными осложнениями экзентерации малого таза по обзорным данным являются массивные кровопотери

и травмы прямой кишки. В целом частота интраоперационных осложнений после таких операций составляет 15-30% [17]. В нашем исследовании частота интраоперационных осложнений составила 18,8%, что сопоставимо с данными представленными в литературе.

По нашему мнению, восприятие осложнений является субъективным показателем. Так, одни исследователи считают, что длительная лимфорея, анемия, гипопропротеинемия и метаболические осложнения, не являются осложнениями. Их оппоненты, эти состояния воспринимают, как осложнения, требующие медикаментозной коррекции. Внедрение в клиническую практику системы классификации осложнений, предложенную Clavien в качестве стандартной классификации осложнений в научных исследованиях, дали возможность использовать более точный системный подход к изучению осложнений [4,5]. Частота ранних послеоперационных осложнений в различных сериях исследований после экзентераций таза составляет 40 – 60 % [18,19]. В проведенной нами работе, частота осложнений составила 50%, что соответствует обзорным данным.

Известно, что наличие повышенного ИМТ в ряде случаев приводит к увеличению технической сложности выполнения операции и может явиться причиной появления технических ошибок и осложнений, особенно у менее опытных хирургов. Так, Lee С. и соавторы оценили влияние ИМТ на результаты экзентераций и выявил, что чем выше ИМТ тем выше частота ранних послеоперационных осложнений ( $p=0,01$ ) [20]. По данным Красного С.А. наряду с высоким ИМТ, не менее важным оказался такой критерий как, опыт хирурга [4]. В нашем исследовании основными факторами риска развития осложнений явились повышенный ИМТ и опыт хирурга.

Учитывая, «мультивисцеральность» операции, часто при патоморфологическом исследовании макропрепаратов, выявляются сопутствующие патологии органов малого таза. Tran L. и соавторы с целью выявления сопутствующей патологии, провели ретроспективный анализ патоморфологических результатов многоцентрового исследования 221 передней экзентерации малого таза, выполненных по поводу РМП. В 4% случаев выявлены злокачественные новообразования яичников. Доброкачественные опухоли матки и яичников диагностированы у 7,5% [21]. В нашей серии исследований, несмотря на то что, все пациентки прошли гинекологическое обследование до операции, зарегистрировано 19% случаев злокачественных новообразований шейки матки и влагалища и 37,5% доброкачественных новообразований матки и яичников. Столь резкие отличия в нашем исследовании, прежде всего по нашему мнению связаны с небольшим числом пациенток, включенных в исследование и отсутствием скрининговых

программ, направленных на выявление рака шейки матки.

**Закключение.** Передняя экзентерация органов малого таза при РМП у женщин является единственным радикальным методом лечения. Данная операция чревата высоким процентом ранних послеоперационных осложнений. Установлено, что интраоперационные осложнения на прямую связаны с опытом хирурга, повышенным ИМТ и стадией болезни. Результаты нашего исследования показывают, что главным источником возникновения ранних послеоперационных осложнений передних экзентераций являются высокий индекс массы тела и опыт хирурга. Основными предикторами 30 дневной летальности являются такие факторы, как индекс массы тела, опыт хирургической бригады и индекс коморбидности Чарлсона. Частота развития осложнений в зависимости от выявленных нами риск факторов позволяет дать довольно простые рекомендации: для снижения числа осложнений, возникающих после передних экзентераций малого таза, пациентки с повышенным ИМТ и индексом коморбидности Чарлсона должны оперироваться хирургами с опытом выполнения более 50 операций в год.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, осложнения, летальность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Мусаев Т.Н. Динамика статистических показателей рака мочевого пузыря в Азербайджане // Azərbaycan onkologiya jurnalı. 2016 г., №2, с. 9-12.
2. Wites J., Comperat E., Cowan N. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic Bladder cancer, 2017 edition.
3. Krestianinov S, Kostjuk I., Shestaev A. et al. Completion technology of pelvic surgery accompanying with cystectomy in elderly and senile patients. // J. Adv. Gerontology. 2014, v.1, p. 141-148.
4. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. Предикторы ранних тяжелых осложнений после радикальной цистэктомии. // Онкоурология, 2010 г., №4, с.42-47.
5. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. // J. Ann Surg 2004, v.240, p.205-13.
6. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. // J. European Urology, 2009, v.55, p.164-76.
7. De Wever I. Pelvic exenteration: surgical aspects and analysis of early and late morbidity in a series of 106 patients. // J. Acta Chir Belg. 2011; v.5. P. 273-281.
8. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. // J. Cancer 1948, p.177-83.
9. Bricker E. M. Bladder substitution after pelvic evisceration. // J Surg Clin North Am., 1950, v.30, p.1511-27
10. Nedialkov K, Magunska N, Bechev B. Pelvic exenteration--our experience. // J. Akush Ginekol (Sofia). 2015, v.9: p.19-23.
11. Pichler R., Fritz J., Heidegger I. et al. Gender-related Outcome in Bladder Cancer Patients undergoing Radical Cystectomy. // J. Cancer. 2017, v.8; p. 3567-3574.
12. Gregg J., Emeruwa C., Wong J. Oncologic Outcomes after

- Anterior Exenteration for Muscle Invasive Bladder Cancer in Women. // BJU Int. 2017; v.1, p. 12-24.
13. Shabsigh A., Korets R., Vora K. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. // J. European Urology, 2009, v.55, p.164–76.
  14. Костюк И., Шестаев А., Шостка К. Дифференцированная хирургическая тактика при поражении мочевого пузыря у больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями малого таза. // Онкоурология, 2012, № 3, с. 66-67.
  15. Давыдов М., Одарюк Т., Нечушкин М. и др. Тактика оперативного лечения при местно-распространенных опухолях органов малого таза с поражением мочевого пузыря. // Онкоурология, 2006, № 2, с. 26–30.
  16. Гоцадзе Д.Т. Экзентерация органов малого таза и его модификации. // Вопросы онкологии, 1997, № 6, с. 653-656.
  17. Veskimäe E., Neuzillet Y., Rouanne M. et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. // J. Urology, 2016, v. 4, p. 1030-1035.
  18. Bacalbasa N., Tomescu D., Balescu I. et al. Use of Inflated Foley Catheters to Prevent Early Empty Pelvis Complications Following Pelvic Exenteration. // J. Anticancer Res. 2015, v.10, p. 5543-5546.
  19. Romeo A., Gonzalez M., Jaunarena J. Pelvic exenteration for gynecologic malignancies: Postoperative complications and oncologic outcomes. // J. Actas Urol Esp. 2017, v. 11, p. 115-118.
  20. Lee C., Dunn R., Chen B. et al. Impact of body mass index on radical cystectomy. // J. Urology, 2004, v.1, p.281-285.
  21. Tran L., Antic T., Lastra R. Incidental Gynecologic Tract Neoplasms in Women Undergoing Anterior Pelvic Exenteration for Urothelial Carcinoma. // J Gynecol Pathol. 2017, v., p. 197-206.

# ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ В ПРЯМОЙ КИШКЕ НА СТЕПЕНЬ ПАТОМОРФОЗА ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ РАДИОХИМИОТЕРАПИИ

Ю.Р.Алиев, Е.Ш.Нагиев, Д.А.Аллахвердиев  
Национальный центр онкологии, г. Баку

## INFLUENCE OF TUMOR LOCALISATION IN RECTUM TO TUMOR REGRESSION GRADE AFTER NEOADJUVANTCHEMORADIO THERAPY

Y.Aliyev, E.Nagiyev, D.Allahverdiyev

To assess the interaction between tumor localization in rectum and tumor regression grade after neoadjuvantchemoradiotherapy

84 patients with local advanced rectal cancer treated with neoadjuvantchemoradiotherapy were included in trial. Women 44, men-40 (mean age 52,4±1,4)

Complete pathological tumor response TRG4 was revealed by 13(15,5%), TRG3 by 33(39,4%), TRG2 by 23(27,3%) and TRG1 by 15 (17,8%) patients. By localization of tumor in middle and low third of rectum in 64,6% cases was noticed good response after neoadjuvantchemoradiotherapy. By tumor localization in upper third of rectum, radioresistance was revealed. In conclusion, the data analysis revealed that the complete tumor response in 76,9% of cases by tumor localization in middle or in low third of the rectum.

**Keywords:** rectal cancer, neoadjuvantchemoradiotherapy, tumor regression grade.

Только лишь хирургическое вмешательство в лечении местнораспространенного рака прямой кишки ассоциируется со значительным процентом локальных рецидивов. Даже с внедрением в хирургическую практику тотальной мезоректумэктомии, радикальное хирургическое вмешательство приводило к хорошим результатам по отношению к частоте местных рецидивов только в особой группе пациентов. [1]. До сих пор радикальная хирургия рака прямой кишки ассоциируется со значительными цифрами послеоперационных осложнений и летальностью. В дополнение к классическим послеоперационным осложнениям, тотальная мезоректумэктомия ассоциируется с высоким риском осложнений со стороны мочевого пузыря и сексуальных дисфункций. В настоящее время неоадьювантная радиохимиотерапия на основе 5-фторурацила передтотальной мезоректумэктомией является золотым стандартом в лечении рака прямой кишки стадии II-III.[2] Некоторые аспекты первичного рака прямой кишки рассматриваются как предикторы ответа опухоли. Эти факторами являются начальная стадия заболевания, высота опухоли от ануса, степень её распространенности в окружающие ткани. Учитывая факт, что лишь немногочисленные исследования включали больных со стадией cT2N0 рака прямой кишки, до сих пор нет данных о том, что у этих опухолей чаще возникает полный регресс опухоли. С накоплением опыта лечения рака прямой кишки радиохимиотерапией, еще остается вероятность утверждать, что клиническая стадия болезни является предиктором ответа на химиолучевую терапию.[3,4]

Ответ опухоли на предоперационную контаминантную химиолучевую терапию пока предсказать тяжело. Но исследования многих хирургических школ идут в этом направлении. Так Das в 2007 и Wallin в 2013 в своих исследованиях изучали связь между частотой полного регресса опухоли уровнем СЕА, высотой опухоли от ануса и степенью циркулярной инвазии стенки прямой кишки.[5,6] Главной целью современной онкопроктологии является - полный регресс опухоли после неоадьювантного лечения.[7,8] Изучение факторов определяющих радиорезистентность и радиочувствительность опухоли на лучевую и химиолучевую терапию является основной задачей современного комплексного лечения рака прямой кишки. [9,10,11]

**Цель исследования:** Определить связь между локализацией опухоли в прямой кишке и степенью лечебного патоморфоза после проведенной неоадьювантной химиолучевой терапии.

**Материалы и методы исследования:** Был проведен анализ лечения 84 больных с местнораспространенным раком прямой кишки (Т 2-4, N2-0, M0) находившихся на лечение в отделении абдоминальной онкологии Национального центра онкологии Азербайджанской Республики с 2012 по 2016 гг.

Среди больных женщин было 44, мужчин-40. Средний возраст составил 52,4±1,4 года. Всем больным была проведена пролонгированная неоадьювантная радиохимиотерапия. 78 больным (92,8%) было проведена неоадьювантная химиолучевая терапия с применением 5- фторурацила и лейковорина. По-



сле КТ симуляции на линейном ускорителе CLINAC фотонами 6 Мев выполнялась дистанционная лучевая терапия по радикальной программе RapidArc: однократная очаговая доза на ложе прямой кишки и регионарных лимфоузлов составило- 1,8 Gy, суммарная доза-46Gy. На следующем, «бустерном», этапе терапии однократная очаговая доза составила 1,8 Gy, суммарная доза- 6,2Gy. На первой и пятой неделе лучевой терапии больным проводили конкомитантную химиотерапию по схеме 5-фторурацил – 750 мг внутривенно + лейковорин 35мг внутривенно с 1 по 4-й дни недели. У 5 больных (5,9%) в схеме химиолучевой терапии использовалась схема 5-фторурацил и кальций фолинат и 1 одного больного (1,3%) 5-фторурацил и митомицин. В группе больных где использовалась схема химиолучевой терапии на основе 5-фторурацила и лейковорина, у 2 больных (2,56%) химиолучевой терапии предшествовало в одном случае 3 курса и у второго больного 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX6. У 3 больных (3,8%) данная схема использовалась после проведения химиолучевой терапии. При этом двум больным было проведено 2 курса, и одному больному 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX6. В группе больных где при проведении химиолучевой терапии использовалась схема 5-фторурацил и кальций фолинат, одному больному до начала химиолучевой терапии было проведено 3 курса химиотерапии по схеме FOLFIRI. Все больные были прооперированы в сроки 6-12 недель после проведения неoadъювантного лечения. Оценка лечебного повреждения опухоли (tumortregressiongrade) проведена в соответствии с критериями лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, предложенных Г.А.Лавниковой (1976); J.Dworak (1997):[12]

**I степень (TRG 1)** - сохраняется тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли.

**II степень (TRG 2)** - примерно 1/3 часть клеток опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, отмечается очаговое исчезновение паренхимы

и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах;

**III степень (TRG 3)** - 2/3 части клеток опухоли находятся в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли в виде единичных островков среди некроза и фиброза ткани, резкая анаплазия и полиморфизм раковых клеток;

**IV степень (TRG 4)** - характерно замещение некритизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация её солями извести, кислотообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Для определения уровня локализации опухоли в прямой кишке использовалась схема хирургической анатомии прямой кишки предложенная американским анатомом J. Scandalakis в 2002 году. При этом использовалась правило 4-х. Согласно данной анатомической классификации прямая кишка делилась на 4 отдела (анальный канал, нижеампулярный, среднеампулярный, вышеампулярный отдел) и длина каждого отдела 4 см. Данные анализировались с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0). Статистическое исследование зависимостей для исследования характера и структуры взаимосвязей, существующих между анализируемыми показателями, проводилась методами регрессивного, корреляционного, дисперсионного и ковариационного анализа.

Данная работа утверждена ученым советом и этическим комитетом Национального онкологического центра Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по статье.

**Результаты и обсуждения:** Гистологический макропрепаратов после оперативных вмешательств выявил, что из 84 больных полная регрессия опухоли (TRG 4) было отмечена у 13 больных (15,5%), III степень патоморфоза (TRG 3) было выявлено у 33 больных (39,4%), слабый эффект от лечения II степень патоморфоза (TRG 2) отмечена у 23 больных (27,3%), и отсутствие эффекта от лечения I степень патоморфоза (TRG 1) у 15 больных (17,8%).(рис 1)

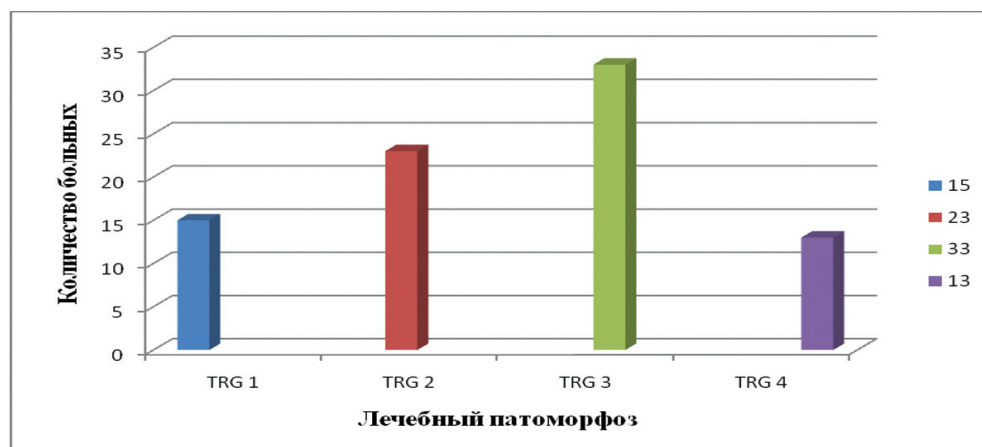


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от степени лечебнопатоморфоза

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

| Локализация опухоли в отделах прямой кишки           | Степень патоморфоза |                    |                     |                    | Всего |
|------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------|
|                                                      | I степень (TRG 1)   | II степень (TRG 2) | III степень (TRG 3) | IV степень (TRG 4) |       |
| Верхнеампулярный                                     | 2                   | -                  | -                   | -                  | 2     |
| Среднеампулярный                                     | 2                   | 4                  | 6                   | 5                  | 17    |
| Нижнеампулярный                                      | 1                   | 5                  | 6                   | 5                  | 17    |
| Верхне-среднеампулярный                              | 2                   | 5                  | 7                   | 1                  | 15    |
| Средне-нижнеампулярный                               | 5                   | 5                  | 8                   | 2                  | 20    |
| Нижнеампулярный-анальный канал                       | 2                   | 4                  | 4                   | -                  | 10    |
| Нижнеампулярный-анальный канал- перианальная область | -                   | -                  | 1                   | -                  | 1     |
| Среднеампулярный-нижнеампулярный-анальный канал      | -                   | -                  | 1                   | -                  | 1     |
| Тотальное поражение                                  | 1                   | -                  | -                   | -                  | 1     |
|                                                      |                     |                    |                     |                    | 84    |
| p-value                                              | 0,006               | 0,000              | 0,005               | 0,05               |       |

Таким образом у 54,9% больных отмечен положительный ответ на проведенную неоадьювантную терапию.

Анализ данных представленных в таблице 1 показал, что у 36 больных (42,9%) процесс локализовался в одном отделе прямой кишки. При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки положительный эффект от проведенной неоадьювантной химиолучевой терапии отмечался в 64,6 % случаях (p=0,000) (III иIV степень патоморфоза). Идентичная тенденция отмечается при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе. Аналогично в 64,6%(p=0,000) случаях отмечана III и IV степень патоморфоза при данной локализации. Опухоли расположенные в верхнеампулярном отделе прямой кишки характеризуются радиорезистентностью, что также было отмечено в нашей работе. У обоих больных выявлена I степень патоморфоза. У 48 больных (57,1%) отмечена поражение двух и более отделов прямой кишки. В двух случаях субтотальное и в одном случае тотальное поражение опухолевым процессом прямой кишки. При данной локализации и распространение опухоли лишь у 3 больных 6,3% (p=0,2) отмечена полная регрессия опухоли, в то время как у 50%(p=0,000) больных отсутствие либо слабый эффект от проведенной химиолучевой терапии. Анализируя данные больных с полным клиническим регрессом опухоли и отсутствием ответа на проведенное лечение показал, что при IV степени патоморфоза (TRG 4)- в 76,9% (p=0,053) случаях опухоль локализуется в средне-либо нижнеампулярном отделе прямой кишки, при этом соотношение между ними одинаковое. Приотсутствие ответа на проведенное лечение лишь у 20% (p=0,006) больных отмечалась локализация опухоли в средне или нижнеампулярном отделе. В остальных

случаях опухолевый процесс поражал два и более отдела прямой кишки, либо локализовался в верхнеампулярном отделе. Ранее существовало мнение что опухоли локализующиеся в нижнеампулярном отделе являются наиболее агрессивными по своему характеру. Однако на основании данных нашей работы мы можем сделать вывод, что чем ближе расположение опухоли к анальному каналу тем более выраженный эффект мы можем получить при проведении неоадьювантной терапии. Даже при распространенных формах заболевания, когда процесс охватывал более одного отдела прямой кишки , но изначально располагался в нижнеампулярном отделе, был отмечен положительный эффект от лечения. Таким образом расположение опухоли в нижне или среднеампулярном отделе прямой кишки и ограничение его в пределах данных отделов является относительным предиктивным фактором хорошего ответа опухоли на неоадьювантнуюрадиохимиотерапию.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неоадьювантная радиотерапия, уровень регрессии опухоли

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sanghera P, Wong D, McConkey C., Geh J, Hartley A., Chemoradiotherapy for rectal cancer : an updated analysis of factors affecting pathological response. //Clin.Oncol 2008, v.20, p.176-83
2. SauerR., H.Beckeretal. “Preoperativeversuspostoperativechemoradiation for rectal cancer.”N.Engl. J. Med. 2004,v.351,p.1731-1740
3. Van Gijn W, Marijnen C.A, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. //Lancet Oncol 2011,v.12,p.575-582
4. Frasson M, Garcia-Granero E., Roda D, et al: Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer.//Cancer 2011, v. 117,p.3118-3125.

5. Das P, Skibber J.M., Rodrigues-Biges M.A Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer . //Cancer 2007, v.109,p.1750-55 DOI:10.1002/cncr 22625
6. Wallin U., Rothenberger D., Loury A. et al. CEA- a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2013 Juli;56(7): 859-68. DOI:10.1097/DCR.06013e 31828e5a7277
7. Gerard JP, Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. //J ClinOncol 2006,v. 24,p. 4620-5
8. Rodel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.// J ClinOncol 2005,v.23,p.8688-96
9. Habr Gama A., Perez R., Sabbaga J et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. Results of a prospective study using additional chemoradiotherapy during the resting period.// Dis Colon Rectum 2009, v. 52, p. 1927-34
10. Wolff H, Gaedeke J, Jung K et al. High grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathological tumor regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer. // Strahlentherapie Oncol 2010,v.186, p. 30-5
11. Lee SD, Park JW KS et al. Influence of anaemia on tumor response to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. //Int J Colorectal Dis 2009,v.24, p. 1451-8
12. Dworak O, Keilholz L., Hoffmann A., "Pathologic features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy ".// Int J Colorectal Disease, 1997, v.12,p.19-23.// Engl J Med 2007,v.35,p.11731-40.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ САРКОМ МАТКИ

*В.С.Сухин*

*ГУ «Институт медицинской радиологии им.  
С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков, Украина*

### FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF UNDIFFERENTIATED UTERINE SARCOMAS

*V. Sukhin*

High-grade undifferentiated uterine sarcoma is a rare aggressive malignant disease. The data about treatments methods is not clear. We tried to describe the treatment effectiveness, based on clinical stages, of uterine sarcoma patients, who underwent treatment in our clinic.

There was defined a group of 18 patients with a high-grade undifferentiated uterine sarcoma, stage I–IV, who underwent treatment in our clinic during years 1993 - 2018.

Due to classification FIGO 2014 there were detected 6 patients with I stage of disease, stage II was revealed in 7 patients, stage III – in 2 patients, stage IV – in 3 patients. The treatment program was surgery, radiation therapy, +/- chemotherapy. 16 of 18 patients underwent surgery with adjuvant course of radiation therapy and chemotherapy. The follow-up term was 4 - 60 month. The relapse-rate is 55,6 % (10 of 18 patients), among them, the loco-regional was in 3 (30,0 %) cases, distant metastasis were detected in lungs, hepar, brain – in 7 (70,0 %) patients.

The relapse of the disease is caused by the presence of latent metastases. There are a plenty of peculiarities of pathological characteristics and treatment program in a small group of patients, which point on the lack of information about optimal prophylaxis in the past and tumor behavior

**Key words:** uterine sarcoma, treatment efficacy.

Саркомы матки – редкие опухоли, составляющие менее 1 % среди всех злокачественных опухолей женской половой системы и 2–5 % от всех злокачественных новообразований тела матки. Саркомы женской половой системы классифицируются в соответствии с их гистологическими характеристиками и, в частности, типом или типами клеток, из которых они состоят [11].

Мезенхимальными опухолями тела матки считаются опухоли, которые развиваются из тканей, имеющих мезодермальное происхождение, или дифференцируются в этом направлении. Дифференцировка обычно производится в сторону эндометриальных стромальных клеток и гладких клеток миометрия. В то же время возможно появление гетерологических тканей – то есть мезенхимальной ткани, которая в норме отсутствует в теле матки, например, поперечнополосатых мышц, хряща или кости [5]. Опухоли, в основном, представлены лейомиосаркомой, эндометриальной стромальной и недифференцированной саркомой. Частота, с которой встречается недифференцированная саркома среди прочих сарком матки, колеблется от 10 до 15 %.

До 2003 года эндометриальные стромальные саркомы (ЭСС) делили на типы низкой (low grade) и высокой (high grade) степени злокачественности в зависимости от уровня митотической активности.

ЭСС высокой степени злокачественности уже не имеют гистологического сходства с эндометриальной стромой ввиду потери специфической дифференцировки [8]. Поэтому было предложено называть их недифференцированными эндометриальными саркомами. И в этой классификации отличие между ЭСС низкой степени злокачественности и недифференцированной эндометриальной саркомой определяется не уровнем митотической активности, а полиморфизмом клеток и некрозом [1].

Согласно гистологической классификации (ВОЗ, 2014 г.) выделяют эндометриальную стромальную саркому низкой степени злокачественности (M8931/3), эндометриальную стромальную саркому высокой степени злокачественности (M8930/3), и недифференцированную саркому матки (M8805/3).

Недифференцированная саркома матки (НСМ) – высокоагрессивная опухоль, поражающая сосудистую систему и характеризующаяся выраженной цитологической атипией и высокой митотической активностью с частыми патологическими митозами [2, 4], в которой отсутствуют признаки специфической дифференцировки и гистологическая схожесть с эндометриальной стромой. Данная опухоль макроскопически характеризуется одним или более полиповидными мягкими серо-желтыми образованиями эндометрия с частыми выраженными кровоизлияни-



ями и некрозами [6].

Гистологически опухоль характеризуется выраженной клеточной атипией и большим количеством митозов с частыми патологическими формами. Она замещает миометрий в противовес инфильтративному росту ЭСС низкой степени злокачественности и не обладает васкуляризацией. Эта опухоль напоминает саркоматозный компонент карциносаркомы, поэтому вероятность карциносаркомы и других специфических сарком необходимо исключить путем адекватного забора материала. Недифференцированные эндометриальные саркомы негативны к рецепторам эстрогенов и прогестерона. Течение их агрессивное, и смерть пациенток в большинстве случаев наступает из-за диссеминации опухоли на протяжении 3 лет после хирургического лечения [3, 4, 5].

Целью нашего исследования является изучение особенностей клинического течения недифференцированных сарком матки для выбора адекватной терапии данного контингента больных.

Невысокая частота возникновения НСМ усложняет проведение рандомизированных исследований, поэтому много вопросов гистогенеза, прогноза и лечения этой категории больных до сих пор остаются открытыми.

**Материалы и методы.** В исследование включены 18 пациенток с гистологически доказанной недифференцированной саркомой матки, которые проходили лечение в ГУ ИМР с 1993 по 2018 гг. За этот период времени всего пролечено 146 пациенток с различными типами сарком матки. Таким образом, НСМ составила 12,3 % среди всех сарком. Больным проведено комплексное или комбинированное лечение — операция, лучевая терапия, +/- химиотерапия. Из 18 больных женщин 16 проведено хирургическое лечение в объеме ЭМП с последующей ЛТ и ПХТ, 1 пациентка получила химиоэмболизацию опухоли и 1 — химиолучевое лечение. Подробно эти данные представлены ниже.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0» (для определения достоверности полученных данных использовали точный метод Фишера,

t-критерий Стьюдента, метод максимально достоверной оценки для небольшого количества наблюдений, непараметрические критерии Манна-Уитни и Красекла-Уоллиса при сравнении средних данных выделенных подгрупп. Вероятность отличий между средними значениями показателей принималась при уровне значимости  $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Возраст пациенток наблюдался в диапазоне с 21 до 73 лет. Медиана составила 53,4 ± 2,8 года. В пременопаузе находилось 50 % пациен-

Наиболее частым симптомом было наличие кровянистых выделений из влагалища — у 12 из 18 пациенток (66,7 %), в то время как боли были отмечены у 4 (22,2 %) пациенток. Также 22,2 % пациенток наблюдались по поводу фибромиомы матки.

Фракционные выскабливания произведены у 66,7 % больных, диагноз недифференцированной саркомы матки поставлен 27,8 % пациенткам до операции, у остальных больных — на основании патоморфологического исследования удаленного макропрепарата.

Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

О — операция, ХТ — химиотерапия, ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, СЛТ — сочетанная лучевая терапия, ХЛТ — химиолучевая терапия

Как видно из таблицы, больные получали различные схемы противоопухолевой терапии. Хирургическое лечение в объеме ЭМП проведено 16 (66,7 %) из 18 больным. 2 пациентки не оперированы из-за распространенности опухолевого процесса — IV стадия: 1 пациентка получила химиоэмболизацию опухоли и 1 — химиолучевое лечение.

Только хирургическое лечение проведено 2 пациенткам II и IV стадии — от химиотерапии или радиотерапии больные отказались. Лучевую терапию в послеоперационном периоде получали 13 (81,3 %) из 16 пациенток, у 6 из которых СОД увеличивали за счет буста — брахитерапии влагалищного рубца. Химиотерапию не получали 5 пациенток, и только 10 женщин получали комплексную антибластомную терапию.

Время последующего контроля составило от 4 до 60 месяцев. В зависимости от стадии больные распределились таким образом: I стадия — 6 пациенток (33,3 %), II — 7 больных (38,9 %), с III стадией наблюдались 2 пациентки (11,1 %), а с IV — 3 (16,7 %).

На данный момент частота рецидивов составила 10 (55,6 %) пациенток, из них локорегионарные — 3 (30,0 %), отдаленные метастазы в легкие, печень, головной мозг — 7 (70,0 %) пациенток.

Медиана времени до появления рецидивов составила у 10 пациенток 3 мес. при среднем значении  $4,5 \pm 1,3$  мес., диапазон 1–13 месяцев.

Анализируя частоту прогрессии опухоли в зависимости от стадии заболевания выявлено, что при I стадии этот показатель составил 16,7 % при медиане наблюдения 23 месяца, диапазон 4–60 месяцев. Рецидив в тазу отмечен у одной пациентки через 3 месяца.

При II стадии рецидивы отмечены у 4 (57,1%) из 7 пациенток при медиане наблюдения 12 месяцев, диапазон 4–60 месяцев. У 2 из них отмечена прогрессия в процессе курса терапии через 3 месяца в брюшной полости, у 2 — отдаленные метастазы через 2 месяца (лечение — только операция) и 6 месяцев.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с недифференцированной саркомой матки

| № п/п | Возраст | Стадия  | Схема лечения | Общая выж-сть | Безрецидив. выж-сть | Локализация рецидива                             |
|-------|---------|---------|---------------|---------------|---------------------|--------------------------------------------------|
| 1     | 49      | T1NxM0  | O+XT+ДЛТ      | 35            | 35                  |                                                  |
| 2     | 36      | T1NxM0  | O+ДЛТ+XT      | 60            | 60                  |                                                  |
| 3     | 56      | T1NxM0  | XT+O+ДЛТ      | 11            | 11                  | Малый таз                                        |
| 4     | 21      | T1bNxM0 | XT+O+СЛТ      | 45            | 45                  |                                                  |
| 5     | 73      | T1NxM0  | O+ДЛТ         | 4             | 4                   |                                                  |
| 6     | 54      | T1bNxM0 | O+СЛТ+XT      | 9             | 9                   |                                                  |
| 7     | 60      | T2NxM0  | O             | 4             | 2                   | Гол. мозг, кости черепа                          |
| 8     | 60      | T2NxM0  | O+ДЛТ+XT      | 60            | 60                  |                                                  |
| 9     | 57      | T2NxM0  | O+СЛТ         | 12            | 6                   | Легкие, параметрии                               |
| 10    | 50      | T2NxM0  | O+ДЛТ         | 12            | 12                  |                                                  |
| 11    | 52      | T2NxM0  | O+4XT+ДЛТ+XT  | 9             | 3                   | Генерализация в брюшн. полость                   |
| 12    | 68      | T2N0M0  | O+СЛТ         | 5             | 3                   | Генерализация, парааорт. л/у, печень, легкие     |
| 13    | 56      | T2NxM0  | O+СЛТ+XT      | 53            | 53                  |                                                  |
| 14    | 66      | T3NxM0  | СЛТ+O+ЛТ      | 22            | 13                  | Мета в легкие, печень, брюшн. полость, малый таз |
| 15    | 42      | T3NxM0  | O+XT          | 3             | 3                   | Брюшн. полость                                   |
| 16    | 58      | T2NxM1  | XT            | 12            | 1                   | Мета в легкие, подвздош. л/у                     |
| 17    | 54      | T3NxM1  | ХЛТ           | 6             | 1                   | Головной мозг                                    |
| 18    | 49      | TxNxM1  | O             | 3             | 2                   | Брюшн. полость, малый таз, легкие                |

Три пациентки находятся в ремиссии – 10, 42 и 60 месяцев. Медиана безрецидивного периода всех пациенток составила 6 месяцев, находящихся в ремиссии – 42 месяца.

Средняя продолжительность безрецидивного периода всех 13 пациенток I-II стадии –  $23,3 \pm 6,5$  мес. при медиане 11 месяцев, а находящихся в ремиссии (8 пациенток) –  $34,8 \pm 8,3$  мес. при медиане 40 месяцев.

Все пациентки III и IV стадии имели прогрессию опухоли с летальным исходом до 1 года.

Медиана общей выживаемости 18 больных составила 11,5 месяцев, при I стадии – 23,0 мес., при II – 12,0 мес., III – 12,5 мес., а при IV – 6,0 мес. Разница между второй и третьей стадиями обусловлена тем, что пациентки II стадии на данный момент живы, в ремиссии.

Необходимо подчеркнуть, что ранее рецидивирование опухоли (до 3 мес.) обусловлено, скорее всего, наличием «скрытых» метастазов.

**Обсуждение.** Недифференцированная саркома является редкой высокозлокачественной опухолью, частота которой составила 12,3 % среди всех сарком матки, что коррелирует с данными литературы, где

этот показатель равен 10-15 % [5]. Ввиду того, что дооперационная диагностика данной патологии затруднена, диагноз до операции был поставлен всего лишь у 27,8 % пациенток. Высокий уровень отдаленных метастазов, особенно в легкие, обуславливает необходимость КТ-исследования всех зон сразу после получения гистологического диагноза «саркома матки» для исключения «скрытых» метастазов и разработки адекватной программы лечения.

Локализованные и местно-распространенные формы HCM составили 72,2 % случаев. Частота рецидивирования по всем стадиям отмечена в 55,6 %, при I – 16,7 %, II – 57,1 %, а при III и IV стадии все пациентки имели прогрессию опухоли с летальным исходом до 1 года.

Поскольку частота HCM низка, и публикаций по этой нозологии очень мало детально, сравнить полученные результаты с данными литературы не представляется возможным. В исследовании Abeler и сотр. [12], которое насчитывало 25 женщин с данной злокачественной опухолью, 5-летняя выживаемость составляла 57,0 % при I стадии в сравнении с 0,0 % при более высоких стадиях заболевания. По данным [9] общая выживаемость HCM составляет

менее 50,0 % на втором году наблюдения, даже если диагноз поставлен на ранней стадии.

Наши результаты также демонстрируют плохую общую выживаемость (11,5 месяцев) независимо от стадии, что коррелирует с данными других авторов – 11,8 месяцев [7]. В то же время, только 16,7 % пациенток имеют рецидив заболевания при первой стадии при медиане наблюдения 23,0 месяца. Это подтверждает данные о том, что стадия заболевания является важным прогностическим фактором.

**Выводы.** Формированию рекомендаций по лечению данного заболевания препятствуют сложность диагностики, редкость патологии и отсутствие проспективных исследований, результатом чего является отсутствие оптимальной тактики лечения. Необходимо проводить дополнительные исследования с большой группой пациенток, что позволит осуществлять более глубокий анализ данной редкой патологии для определения точной роли адъювантной терапии.

**Ключевые слова:** саркома матки, эффективность лечения

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Т.И. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика неэпителиальных опухолей тела матки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.14 / Т.И. Захарова. –ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М, 1999, 27 с.
2. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.00.14 / Н.И. Лазарева –ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, М. 2003, 47 с.
3. Bodner K., Bodner-Adler B., Obermair A. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients // *Gynecol. Oncol.* 2001, v. 81, p. 160–165.
4. Clement P. Oliva E. Mesenchymal lesions of the uterus // *Histopathology.* 2002, v. 41, p. 12–31.
5. F. Amant, A. Coosemann, M. Debiec-Rychter . et al. Clinical management of uterine sarcoma // *Lancet Oncol.* 2009, v. 10, p. 1188–1198.
6. D'Angelo E., Spagnoli, L., Prat J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system // *Hum. Pathol.* –2009, v. 40, p. 1571–1585.
7. E. Tanner, K. Garg, M. Leita Jr. et al. High grade undifferentiated uterine sarcoma: Surgery, treatment, and survival outcomes // *Gynecologic Oncology.* 2012, v. 127, p. 27–31.
8. Kondi-Paphitis A, Smyrniotis B., Liapis Stromal A. Sarcoma arising on endometriosis. A clinicopathological and immunohistochemical study of 4 cases // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1998, v. 19, v. 6, p. 588–590.
9. T. Ashraf-Ganjoei, N. Behtash, M. Shariat, A. Mosavi. Low grade Endometrial Stromal Sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases // *World J. Surg. Oncol.* 2006, v. 4, p. 123–127.
11. Oliva E. Uterine // *Textbook of gynecological Oncology. ESGO.* 2016. p. 543–549.
12. V. Abeler, O. Røyne, S. Thoresen et al. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients // *Histopathology.* 2009, v. 54, p. 355–364.

# QALXANABƏNZƏR VƏZİ DÜYÜNLƏRİNİN MÖHTƏVİYYATININ ULTRASƏS PARAMETRLƏRİNƏ ƏSASƏN DIFFERENSİAL DİAQNOSTİKASININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

*L.Z.Ağabəyli, Ə.Z.İbrahimov, F.Z.İsmayilova*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

## CHARACTERISTICS OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THE THYROID NODULES' INTERNAL STRUCTURE BASED ON ULTRASOUND PARAMETERS

*L.Aghabayli, A.Ibrahimov, F.Ismayilova*

The study involved 168 patients with thyroid nodules, among them there were 23 (14%) male and 143 (86%) female patients; mean age being  $47.1 \pm 1.11$  years. All the patients underwent diagnostic procedures: an ultrasound investigation and fine-needle aspiration biopsy of nodules followed by cytological analysis. Patients were consisting of three groups: I group – benign (I and II categories according to Bethesda classification,  $n=126$ ); II group – suspicious (Bethesda III and IV,  $n=29$ ); and III group – malignant (Bethesda V and VI,  $n=23$ ). The following parameters were assessed: echogenicity, the presence and type of calcifications and structure (solid, partially or pure cystic). Nodules with either a microcalcification, a solid structure or hypoechogenicity should be considered for cytology.

**Key words:** ultrasound, thyroid nodules, echogenicity, structure, calcifications.

Qalxanabənzər vəzin düyünlü törəmələrinin diaqnostikasında ultrasəs müayinəsi (USM) əlverişli, təkraroluna bilinən, poliklinika şəraitində aparılması mümkün olan, digər metodlara nisbətən iqtisadi cəhətdən nisbətən əlverişli, xəstəyə və həkimə şüa yükü verməyən, eyni zamanda yüksək informativliyə malik bir metoddur[1-2]. Palpator aşkarlanan düyünlərin miqdarı 5%-i keçmədiyi halda, USM ilə bu rəqəm 50-70%, autopsiyada isə ərazidən asılı olaraq 45-80% arasında dəyişir[3]. Ölçüsündən asılı olmayaraq aşkar olunan düyünlərin 5%-i bədxassəli olduğundan, düzgün diaqnoz qoymaq üçün müvafiq diaqnostik metodun seçilməsi problemi aktualdır. İncə iynə aspirasyon biopsiyası (İİAB) tiroid düyünlərinin diaqnostikasında “qızıl standart” hesab olunsa da, potensial ağırlaşma risklərinə - ağrı, hematoma, traxeyanın dəşilməsi, tiroid bölgəsində müvəqqəti şişkinlik, kistik degenerasiya, müvəqqəti bradikardiya, düyündə kalsifikasiyanın əmələ gəlməsi, müvəqqəti vokal kord iflici, kapsulyar psevdoinvaziya, fibroz, müvəqqəti tireotoksikoz və tireoqlobulin səviyyəsinin müvəqqəti olaraq yüksəlməsi, malikdir[4]. Bu xüsusiyyətlərinə, şübhəli və nondiaqnostik patohistoloji diaqnozların kliniki aparılmasının törətdiyi çətinliyə görə, alternativ və ya köməkçi diaqnostik metodlara ehtiyac vardır[5]. Ədəbiyyatda USM zamanı dəyərləndirilən bir sıra parametrlərin xərçəngin diaqnostikasında rolu haqqında məlumatlar mövcuddur. Qeyd etmək lazımdır ki, USM zamanı tiroid düyünlərinin sayı, lokalizasiyası, daxili möhtəviyyəti, kənarlarının xüsusiyyətləri, qan təhçizatı, elastikliyi müəyyən olunur. Sadalanan hər bir parametrin dəyərləndirilməsi xərçəngin diaqnostikasında özünəməxsus spesifikliyə

və həssaslığa malikdir[6]. Bu haqda müasir ədəbiyyatda çoxsaylı məlumatlar olsa da, fikirlər birmənalı olmayıb, tədqiqatlarda alınan nəticələr üst-üstə düşmür.

**Tədqiqatın məqsədi:** tiroid düyünlərinin daxili möhtəviyyətinin ultrasəs parametrlərinə əsasən differensial diaqnostikasının aparılması.

**Tədqiqatın material və metodları.** Tədqiqata qalxanabənzər vəzində bir və ya bir neçə düyünü olan 166 xəstə (178 düyün) daxil edilib. Xəstələrdən kişi 23-ü kişi (14%), 143-ü qadın (86%) olmuşdur. Kişilərin yaşı 38-61, qadınların yaşı 13-73, orta yaş  $47,1 \pm 1,11$  olmuşdur.

Bütün xəstələrə USM, rəngli Doppler müayinəsi, İİAB aparılmışdır. USM müayinəsi HİTACİ AVİUS Hİ VİSİON ultrasəs cihazında, 8-12MHz tezliyə malik xətti transdyuser vasitəsi ilə aparılmışdır. Düyünlərin USM zamanı aşağıdakı parametrlər dəyərləndirilmişdir: düyünlərin ölçüsü, sayı, kənarlarının və sərhədlərinin xüsusiyyətləri, düyünün hündürlüyünün eninə olan nisbəti, daxili möhtəviyyəti, halo parametri, qan təhçizatının xüsusiyyətləri, elastikliyi. Düyünlərin daxili möhtəviyyəti 3 ultrasəs parametrinə əsasən təlil edilmişdir: exostrukturu, exogenliyi və kalsinatların mövcudluğu.

Düyünün təbiətini müəyyən etmək üçün USM altında aparılan İİAB bizim tərəfimizdən tədqiqatın yekun mərhələsi kimi qiymətləndirilmişdir. Histoloji müayinənin nəticələri beynəlxalq standart kimi qəbul olmuş Bethesda təsnifatına [7] görə dəyərləndirilmişdir. Bethesda təsnifatına görə I kateqoriyaya daxil olan düyünlər (nondiaqnostik) 6% xəstələrdə, II kateqoriyaya daxil olan düyünlər (xəssəssəli) 65%, III kateqoriya-



Cədvəl 1. Exostruktura görə qruplar daxilində düyünlərin rastgəlmə tezliyi

| Qruplar       | Solid, %  | Dominant solid, % | Dominant kistik, % | Kistik, % | Süngərvari, % |
|---------------|-----------|-------------------|--------------------|-----------|---------------|
| Qrup I n=126  | 19,8±2,99 | 27,0±3,33         | 28,6±3,39          | 5,6±1,72  | 19,1±2,98     |
| Qrup II n=29  | 62,1±3,64 | 27,6±3,35         | 10,3±2,29          |           |               |
| Qrup III n=23 | 73,9±2,29 | 17,4±2,84         | 8,7±2,11           |           |               |

Cədvəl 2. Exogenliyinə görə düyünlərin qruplar daxilində paylanması

| Qruplar       | İzoexogen, % | Hipoexogen, % | Hiperexogen, % | Anexogen, % |
|---------------|--------------|---------------|----------------|-------------|
| Qrup I n=126  | 54,0±3,74    | 20,6±3,03     | 15,9±2,74      | 5,6±1,72    |
| Qrup II n=29  | 55,2±3,73    | 20,7±3,04     | 24,1±3,21      |             |
| Qrup III n=23 | 30,4±3,45    | 65,3±3,57     | 4,3±1,52       |             |

ya daxil olan düyünlər (qeyri-müəyyən atipik dəyərlərə malik düyünlər) 6%, IV kateqoriyaya daxil olanlar (follikulyar neoplaziya şübhəsi və ya follikulyar neoplaziya) 10%, V kateqoriyaya daxil olan düyünlər (malign şübhəsi) 4%, VI kateqoriyaya daxil olan düyünlər (malign) 9% xəstədə izlənməmişdir.

Xəstələr 3 qrupa bölünərək təhlil edilmişdir. I qrupa ( $n_I=126$ ) Bethesda təsnifatına görə xoşxassəli kimi qiymətləndirilən və nondiagnostik düyünlər daxil edilmişdir. I qrup “xoşxassəli” qrup kimi qiymətləndirilmişdir. II qrupa ( $n_{II}=23$ ) sitoloji cavabı qeyri-müəyyən atipiyə və neoplaziya olan xəstələr daxil edilərək, qrup “şübhəli” olaraq qiymətləndirilmişdir. III qrupa ( $n_{III}=29$ ) sitoloji rəydə bədxassəlilik şübhəsi və bədxassəli olan xəstələr daxil edilərək “bədxassəli” olaraq dəyərləndirilmişdir.

Əldə olunan nəticələr variasyon statistika metodları ilə təhlil olunub və bu zaman parametrik və qeyri-parametrik təhlil üsullarından istifadə olunub. Hesablamalar EXCEL elektron cədvəllərində və SPSS 19.0 proqramında aparılmışdır.

#### Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.

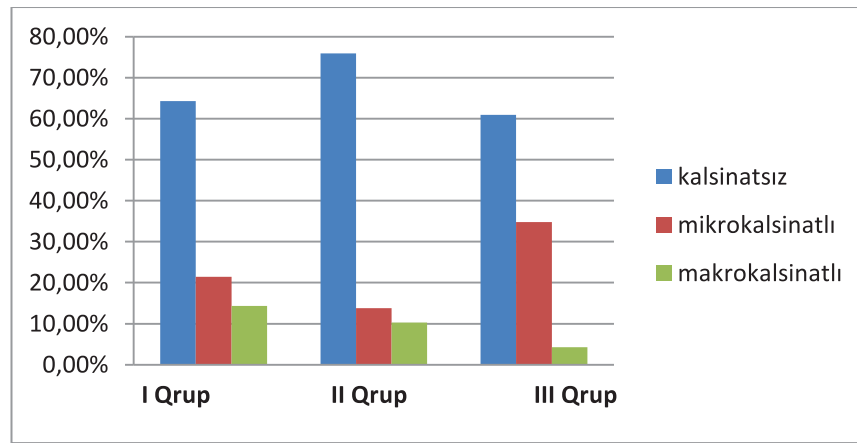
Exostruktura görə düyünlər 5 tipdə xarakterizə olunaraq təhlil olunub: solid, dominant solid (kistik komponent 50%-dən az), dominant kistik (kistik komponent 50%-dən çox), kistik (solid komponentsiz) və süngərvari. Bu təhlil cədvəl 1-də təqdim olunmuşdur. Qruplar arasında exostruktura görə fərq aşkarlanmışdır ( $\chi^2=26,1$ ,  $p<0,001$ ). Altqruplar arasında müqayisə, faiz xətası hesablanaraq Styudentin t əmsalına görə aparılmışdır.

Cədvəl 1-də göründüyü kimi III qrupda ən çox izlənilən solid xarakterli düyünlər olub ( $73,9\pm2,29\%$ ) və bu statistik etibarlı dərəcədə I qrupda olan mənzərə ilə tam fərqlidir (Qrup I,  $19,8\pm2,99\%$  - solid düyünlər,  $t=14,35$ ,  $p_{I-III}<0,001$ ). II qrup xəstələrdə də düyünlərin daha çox solid olması aşkarlanmışdır ( $62,1\pm3,64\%$ ) və I qrupla müqayisədə bu fərq statistik etibarlıdır ( $t=8,98$ ,  $p_{I-II}<0,001$ ). III qrupda solid düyünlərin rastgəlmə tezliyi II qrupa nisbətən çox olsa da, bu fərq etibarlı deyil ( $t=0,42$ ,  $p_{II-III}>0,05$ ). Dominant solid düyünlər I və II qrup xəstələrdə eyni faizlə izlənməmişdir (Qrup I -  $27,0\pm3,33\%$ , Qrup II -  $27,6\pm3,35\%$ ,  $t=0,13$ ,  $p_{I-II}>0,05$ ). III qrupda isə dominant solid düyünlərin rastgəlmə tez-

liyi digər iki qrupdan az olub, bu fərq statistik etibarlıdır (Qrup III, dominant solid düyünlər -  $17,4\pm2,84\%$ ,  $p_{I-III}<0,05$ ,  $p_{II-III}<0,05$ ). Dominant kistik düyünlər I qrupda daha çox,  $28,6\pm3,39\%$  hallarda izlənməmişdir. Bu fərq digər qruplardan statistik dərəcədə etibarlıdır ( $p_{I-II}<0,001$ ,  $p_{I-III}<0,001$ ). II qrupda dominant kistik düyünlər  $10,3\pm2,29\%$ , III qrupda  $8,7\pm2,11\%$  tezliklə izlənərək, bir-birindən cüzi dərəcədə fərqlənmişlər, lakin bu fərq statistik etibarlıq dərəcəsinə çatmamışdır ( $t=0,51$ ,  $p_{II-III}>0,05$ ). Kistik və süngərvari düyünlər ancaq I qrupda izlənməmişdir. Kistik düyünlərin sayı 7 olub, I qrupda olan düyünlərin  $5,6\pm1,72\%$ -ni təşkil etmişdir. Sonradan aparılan İİAB müayinəsi düyünlərin kista olduğunu sübut etmişdir. Süngərvari düyünlər isə I qrupda olan düyünlərin  $19,1\pm2,98\%$  - ni təşkil etmişdir. Nəticə olaraq, kistik və süngərvari düyünlər xoşxassəli olaraq proqnozlaşdırıla bilinir. Solid düyünlərdə isə bədxassəlilik riski yüksəkdir.

Tədqiqat zamanı exogenliyinə görə düyünlər 4 qrupa bölünərək təhlil olunmuşlar: anexogen, izoexogen, hipoxogen və hiperexogen düyünlər. Bu təhlil cədvəl 2-də əks olunmuşdur.

Cədvəl 2-də göründüyü kimi anexogen - kistik düyünlər ancaq I qrupda izlənərək sayı 7 ( $5,6\pm1,72\%$ ) olmuşdur. Qeyd edək ki, sonradan aparılan İİAB müayinəsi bu düyünlərin həqiqətən kista olduğunu sübut etmişdir. İzoexogen düyünlər I və II qrup xəstələrdə təqribi olaraq eyni tezlikdə izlənərək, demək olar ki bütün düyünlərin yarısını təşkil etmişlər və bu qruplar arasında izoexogenlik əlamətinə görə fərq izlənməmişdir (I qrup  $54,0\pm3,74\%$ , II qrup  $55,2\pm3,73\%$ ,  $p_{I-II}>0,05$ ). III qrupda isə izoexogen düyünlər cəmi  $30,4\pm3,45\%$  halda izlənərək, digər qruplardan statistik yüksək etibarlı fərq nümayiş etdirmişdir ( $p_{I-III}<0,001$ ,  $p_{II-III}<0,001$ ). Bu fərq hipoxogen düyünlərdə daha bariz olmuşdur. Belə ki, III qrupda düyünlərin  $65,3\pm3,57\%$ , I qrupda  $20,6\pm3,03\%$ , II qrupda  $20,7\pm3,04\%$ -i hipoxogen olmuşdur ( $p_{I-III}<0,001$ ,  $p_{II-III}<0,001$ ). Bu əlamətə görə də I və II qrup arasında fərq izlənməmişdir ( $p_{I-II}>0,05$ ). Lakin hiperexogen düyünlərdə hər 3 qrup arasında fərq olmuşdur. Belə ki, II qrupda izlənən düyünlərin  $24,1\pm3,21\%$ -ni hiperexogen düyünlər təşkil edərək, digər qruplardan üstünlük nümayiş etdirmişdir ( $p_{I-II}<0,05$ ,  $p_{II-III}<0,05$ ). I qrupda hiperexogen düyünlər  $15,9\pm2,74\%$  olaraq, III qrup-



Şəkil 1. Kalsinatların qruplar daxilində paylanması (faizlə)

dan statistik etibarlı dərəcədə fərqlənmişdir (III qrup, hiperexogen düyünlər  $4,3 \pm 1,52\%$ ,  $p_{I-III} < 0,05$ ). Maia F.R. və həmkarlarının 2011-ci ildə 143 xəstə üzərində apardığı tədqiqatda, bədxassəli düyünlərin 71,1%-i, xoşxassəli düyünlərin isə 42,3%-i hipoexogen olmuşdur [8]. Beləliklə, düyünlərin hipoexogen olması daha çox bədxassəliliyə, hiperexogen və ya izoexogen olması xoşxassəliliyə dair əlamət kimi qəbul oluna bilər.

Düyünün strukturunda izlənən hiperexogen törəmələrin - kalsinatların mövcudluğuna və növünə (mikrokalsinatlar və makrokalsinatlar) görə qruplar arasında paylanması haqqında məlumat şəkil 1-də verilmişdir. Şəkildən göründüyü kimi kalsinatsız düyünlər I qrupda  $64,3 \pm 3,59\%$ , II qrupda isə daha çox  $75,9 \pm 3,21\%$  hallarda izlənmişdir. İzlenen bu fərq statistik etibarlıdır ( $p_{I-II} < 0,05$ ). I və III qrup arasında isə bu əlamətə görə fərq aşkarlanmamışdır (Qrup III, kalsinatsız düyünlər  $60,9 \pm 3,66\%$ ,  $p_{I-III} > 0,05$ ). II və III qrup arasında isə, əksinə, kalsinatsız düyünlərin rastgəlmə tezliyinə görə fərq izlənmişdir ( $p_{II-III} < 0,05$ ). Strukturunda mikrokalsinatı olan düyünlərə gəldikdə isə, bədxassəli qrup kimi qiymtləndirilən III qrupda bu düyünlərin rastgəlmə tezliyi digərlərinə nisbətən daha çox olmuşdur və bu fərq özünü II və III qrupun müqayisəsində daha bariz göstərmişdir (Qrup III, mikrokalsinatlı düyünlər  $34,8 \pm 3,57\%$ ,  $p_{I-III} < 0,05$ ,  $p_{II-III} < 0,001$ ). Strukturunda mikrokalsinatı olan düyünlər I qrupda  $21,4 \pm 3,07\%$ , II qrupda isə daha az  $13,8 \pm 2,59\%$  hallarda izlənmişdir və bu fərq statistik etibarlıdır ( $p_{I-II} < 0,05$ ). Strukturunda olan makrokalsinatlara görə də qruplar arasında müqayisə aparılmışdır. Bu zaman ancaq I və III qrup arasında fərq alınmışdır. Belə ki, I qrupda makrokalsinatlı düyünlər  $14,3 \pm 2,62\%$ , III qrupda

$4,3 \pm 3,52\%$  izlənmişdir ( $p_{I-III} < 0,05$ ). II qrupda isə makrokalsinatlı düyünlər  $10,2 \pm 2,28\%$  rast gəlinərək, digər qruplardan statistik fərqlənməmişdir ( $p_{I-II} > 0,05$ ,  $p_{II-III} > 0,05$ ). Beləliklə, qalxanabənzər vəzi düyünlərinin bədxassəli olmasına bilavasitə işarə edən parametri mikrokalsinatların mövcudluğudur. Makrokalsinatların USM zamanı aşkarlanması daha çox düyünlərin xoşxassəli olması haqqında məlumat verir. Düyünlərin strukturunda kalsinatların olmaması düyünlü törəmələrin onkoloji şübhəli olmasını da göstərə bilər (qrup II).

Khoo M.L. və həmkarlarının 2002-ci ildə 462 xəstə üzərində apardığı tədqiqatda 49 xəstədə düyündxali kalsinatlar aşkar etmişlər ki, bunlardan 29 (59.2%) xəstədə əməliyyatdan sonrakı materialda tiroid karsinoması izlənmişdir [9]. Qeyd edək ki, əməliyyat önü aparılmış İİAB müayinəsi zamanı xəstələrin yeddisində (24.1%) xoşxassəli cavab alınmışdır. Bu müayinədə tək düyünü olan 37 xəstə arasında, hansı ki, strukturunda mikrokalsinatlar olmuşdur, 28 (75.7%) xəstədə karsinoma aşkarlanmışdır. Bu da tədqiqatçılara, tək düyünlü, mikrokalsinatları olan xəstələrin, hətta İİAB nəticələri xoşxassəli olsa belə, cərrahi müdaxiləyə göstəriş olduğu nəticəsinə gətirmişdir. Bizim tədqiqatda isə bu istiqamətdə heç bir qanunauyğunluq aşkarlanmamışdır. Belə ki, solitar düyünə malik xərcəng aşkarlanan xəstələrin 10 nəfərindən ancaq 3-də (30%) mikrokalsinatlar izlənmişdir.

Exostruktura, exogenliyinə və strukturunda kalsinatların mövcudluğuna görə düyünlərin təhlili aparılmış, bu parametrlərin informativliyinə dair məlumat cədvəl 3-də verilmişdir. Qeyd etmək istərdik ki, bu hesablamalara II qrup (şübhəli qrup) daxil edilməmişdir.

Cədvəl 3. Ultrasəs parametrlərinin informativliyi.

| Ultrasəs parametri    | Həssaslıq % | Spesifiklik % | Dəqiqlik % | PPV % | NPV % | OR   |
|-----------------------|-------------|---------------|------------|-------|-------|------|
| Solid exostruktur     | 73,9        | 80,2          | 79,2       | 39,5  | 94,4  | 11,5 |
| Hipoexogen düyün      | 65,3        | 74,4          | 73,8       | 32,6  | 92,2  | 5,8  |
| Mikrokalsinatlı düyün | 34,8        | 78,6          | 71,8       | 32,0  | 86,8  | 2,0  |

Qeyd: PPV-pozitiv proqnostik göstərici, NPV-neqativ proqnostik göstərici, OR-şanslar nisbəti.

Exostruktur parametrlərinə görə aparılan hesablamalarda tam solid düyünlər bədxassəliliyə dair əlamət, digərləri isə - dominant solid, dominant kistik, kistik və süngərvari düyünlər isə xoşxassəliliyə dair əlamət olaraq qəbul edilmişdir [3,6]. Cədvəldən göründüyü kimi solid exostruktur parametrlərinə görə USM-nin həssaslığı bədxassəli düyünlərin diaqnostikasında və proqnozlaşdırılmasında 73,9% olmuşdur. Solid düyünün izlənmədiyi hallarda törəmələrin xoşxassəli olma ehtimalı, yəni solid exostruktur parametrlərinin spesifikliyi 80,2% olmuşdur. Bu parametrlərin dəqiqliyi, xəstələri sağlamlardan seçmə bacarığı 79,2% təşkil etmişdir. Solid düyün müşahidə edilən zaman bədxassəlilik ehtimalı, pozitiv proqnostik göstərici (PPV) 39,5%, solid düyün izlənməyən hallarda xoşxassəlilik ehtimalı, neqativ proqnostik göstərici (NPV) 94,4% təşkil etmişdir. Solidlik parametrlərinə görə OR əmsalı, şanslar nisbəti (odds ratio) 11,5 olub, bu əlamətin statistik etibarlı dərəcədə bədxassəli xəstələr arasında rastgəlmə şansını göstərir.

Exogenlik parametrlərinə görə aparılan hesablamalarda isə hipoxogen düyünlər bədxassəliliyə dair əlamət, anexogen, hiperexogen, izoxogen düyünlər isə xoşxassəliliyə dair əlamət olaraq qəbul edilmişlər [2-3]. Hipoxogenlik parametrlərinə görə olan həssaslıq, bədxassəli düyünləri seçmə, o qədər də yüksək olmayıb, 65,3%-ə bərabər nəticə alınmışdır. Paola Campa-nella və həmkarlarının apardıqları, 41 tədqiqatçı (29678 düyün) əhatə edən meta-analiz zamanı, düyünlərin hipoxogenlik əlamətinin yod defisiti olmayan ərazilərdə daha yüksək bədxassəlilik riskinə malik olduğunu aşkar etmişlər[10]. Ümumdünya səhiyyə təşkilatının məlumatına görə, Azərbaycan ərazisi orta dərəcəli yod defisitli region olduğu üçün bu parametrlərin həssaslığı bizim tədqiqatımızda digərlərinə nisbətən aşağı alınmışdır[11]. Hipoxogen düyün mövudluğunda PPV 32,6%, NPV isə kifayət qədər yüksək, 92,2% olmuşdur. OR əmsalı, 5,8 -ə bərabər olaraq, solidlik parametrlərinin OR əmsalına nisbətən aşağı olsa da, statistik etibarlıdır. Deməli, tiroid şişi olan xəstələr arasında hipoxogen düyün izləmə şansı 5,8 dəfə artıqdır.

Düyündə mikrokalsinatların mövcudluğu bədxassəliliyə, makrokalsinatların olması və kalsinatsız düyünlərin izlənməsi isə xoşxassəliliyə dair əlamət olaraq qəbul edilərək, mikrokalsinatlılıq parametrlərinin informativliyi hesablanmışdır [12]. Düyündə mikrokalsinatların mövcudluğuna dair əlamətin həssaslığı, tiroid şişi olan xəstələr arasında bədxassəliliyi təyin etmə dərəcəsi aşağı olaraq 34,8% olmuşdur. Bu əlamətə məxsus spesifikasiylik, bədxassəli olmayanları təyin etmək dərəcəsi, 78,6% təşkil etmişdir. Mikrokalsinat parametrlərinin həssaslığı aşağı olduğu üçün, testin informativliyinin II dərəcəli göstəriciləri olan dəqiqlik, PPV, NPV haqqında olan təhlil önəm daşımır. Bu kimi hallarda digər göstərici, OR-şanslar nisbəti (odds ratio) hesablanaraq statistik dürüstlük təyin olunur. Belə ki, mikrokalsinat parametrlərinə görə OR 2,0 olmuşdur. Deməli, bədxassəli

xəstələr arasında mikrokalsinatlı düyün rastgəlmə şansı 2 dəfə artıqdır. Lakin bu statistik etibarlı deyil ( $p>0,05$ ). Digər parametrlərdə izlənen mənzərə bundan tam fərqlidir. Belə ki, solidlik parametrlərinə görə OR 11,5 olub, bu əlamətin statistik etibarlı dərəcədə bədxassəli xəstələr arasında rastgəlmə şansını göstərir. Hipoxogen düyün parametrlərinin OR qiyməti nisbətən aşağı olsa da (5,8), yenə də bu statistik etibarlılıq dərəcəsinə çatmışdır. Buna əsasən belə demək olar ki, mikrokalsinatların mövcudluğu düyünlərin bədxassəli olması şansını etibarlı dərəcədə artırır.

**Nəticə.** Düyünlərin daxili möhtəviyyatının ultrasəs parametrləri exostruktur, exogenlik və kalsinatlara görə təhlil edilir. Exostrukturuna görə tam kistik və süngərvari düyünlər ancaq xoşxassəli törəmələr arasında izlənilir. Dominant kistik düyünlərin xoşxassəli olma ehtimalı yüksəkdir. Dominant solid düyünlər arasında xoşxassəli və şübhəli törəmələrin izlənməsi, bədxassəlilərdən daha çoxdur. Solid düyün aşkarlanması bədxassəliliyə dair əlamət kimi qəbul oluna bilər. Exogenliyə gəldikdə isə, hipoxogen düyünlər, solidlik parametri qədər olmasa da, bədxassəliliyə dair əlamət kimi qəbul oluna bilər. Anexogen düyünlər, kistik düyünlər olub xoşxassədirlər. İzoexogenlik və hiperexogenlik, xoşxassəli və şübhəli düyünlər arasında daha çox izlənilir. Tədqiqat apardığımız populyasiyada müxtəlif təbiətli düyünlər arasında kalsinatsız düyünlər böyük əksəriyyəti təşkil etsə də, mikrokalsinatlı düyünlər daha çox bədxassəlilərlər arasında izlənməmişdir. Makrokalsinatlı düyünlər isə daha çox xoşxassəli düyünlərə xas bir əlamətdir.

**Açar sözlər:** ultrasəs müayinəsi, qalxanabənzər vəzi düyünləri, exogenlik, exostruktur, mikrokalsinatlar.

## ƏDƏBİYYAT

1. Park S., Oh C, Cho H. et al. Association between screening and the thyroid cancer "epidemic" in South Korea: evidence from a nationwide study // BMJ 2016, V. 355.
2. Gamme G., Parrington T., Wiebe E. et al. The utility of thyroid ultrasonography in the management of thyroid nodules // Canadian journal of surgery 2017, v. 60. pp. 134-139.
3. Mitchell A., Gandhi A., Scott-Coomes D. et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines // The journal of laryngology and otology, v. 130, pp. 150-160.
4. Sajjadi H., Sajjadi V., Aminoroaya A. et al. Value of sonography in determining the nature of thyroid nodules: evaluation of the sonographic characteristics // Journal Of Diagnostic Medical Sonography 2005, v. 21, pp. 38-41.
5. I. Gao L., Wang Y., Jiang Y. et al. Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules // Medicine (Baltimore) v.96, e.6564
6. Slowinska-Kliencka D., Wojtaszek-Nowicka M., Sporny S. et al. The predictive value of sonographic images of follicular lesions - a comparison with nodules unequivocal in FNA - single centre prospective study // Biomed Central Endocrine disorders 2016, v.16,p.69-75
7. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis // Acta Cytologica 2012, v. 56, pp. 333-339.

8. Maia F., Matos P., Silva B. et al. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule // Biomed central Head and Neck Oncology 2011, v.3, p.17-20.
9. Khoo M., Asa S., Witterick I. et al. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma // Head and Neck 2002, v.24, pp. 651–655.
10. Campanella P., Lanni F., Rota C.A. et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis // European Journal of endocrinology 2014, v.170, pp. 203-211.
11. Markou K.B., Tsekouras A., Anastasiou E. et al. Treating iodine deficiency: long-term effects of iodine repletion on growth and pubertal development in school-age children // Thyroid. 2008, v.18, pp. 449-454
12. Yildirim D., Samanci C., Ustabasioglu F.E. et al. A dilemma at gray scale thyroid ultrasound: microcalcification or not? Differentiation with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging-Virtual Touch Imaging // Medical ultrasonography 2016 , v. 8, pp. 452-456.



## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА С ДРОБЛЕНИЕМ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

*Н.Г.Кулиева, Н.М.Аскеров, Р.Р.Казиева, З.М.Гасанова, Г.Г.Насирова, У.З.Набизаде, Л.Н.Гулиева.  
Национальный центр онкологии, г. Баку*

### THE SPLIT COURSE RADIATION THERAPY OF PATIENTS WITH THE ESOPHAGEAL CANCER

*N.Qulieva, N.Askarov, P.Qazieva, Z. Hasanova, G. Nasirova, U.Nabizade, L. Qulieva*

The radiation treatment outcome of 242 patients with esophageal cancer was analyzed and revealed that the split course radiation therapy more effective than conventional radiation therapy. The split course radiation treatment of esophageal cancer resulted in an increase the frequency of complete and partial regression of the tumor, including prognostic ally less favorable disease, an increase overall survival, a decrease in the number of negative reactions and the degree of immunosuppression. The split course would be a promising radiation treatment for wide application and combination with other methods of antitumor therapy.

**Key words:** cancer of the esophagus, radiation therapy, multifraction treatment.

В Азербайджане рак пищевода (РП), по данным последних лет, составляет 5,7 среди женщин и 8,0 среди мужчин на 100 тыс. населения, занимая 8-е место в мире в структуре заболеваемости и 6-е место по показателям смертности среди всех злокачественных опухолей./3,11/В последние годы отмечается снижение показателей смертности в среднем на 0,78 % в год, что обусловлено совершенствованием методов диагностики и лечения РП./1,12,15,19,22,23/ Основным методом лечения больных РП является хирургический. Между тем, несмотря на то, что данный метод в настоящее время достиг значительно-го развития, показатели операбельности и резектабельности у этих больных остаются недостаточно высокими /4,13,14,16,20,21/

Большинство пациентов (70-85%) к моменту поступления на лечение являются неоперабельными из-за распространенности опухолевого процесса, ослабленного общего состояния, обусловленного стенозирующим характером роста опухоли, дисфагией с тяжелыми метаболическими нарушениями. (1,9,15). Кроме того, около половины заболевших (по нашим данным и данным литературы-до 49,5% больных РП) составляет контингент в возрастном промежутке от 61 до  $\geq 71$  лет, с наличием сопутствующих заболеваний, что также ограничивает возможности радикального хирургического метода. Применяемые к настоящему времени схемы химиотерапии при лечении РП являются недостаточно эффективными, приводя к регрессии опухоли в 15-40% /8,9,15/

Лучевая терапия (ЛТ) до настоящего времени все еще остается одним из ведущих методов лечения больных РП, прежде всего в силу относительно

меньших ограничений в показаниях и как правило менее тяжелых осложнений в процессе лечения./5,6,7,17/. В то же время, несмотря на значительное усовершенствование технических и методологических компонентов в программах ЛТ больных РП-современной аппаратуры, использование специальных программ для планирования и контроля процесса облучения, в силу топографо-анатомических особенностей пищевода не удается избежать негативных лучевых реакций и осложнений- как общих (28,8-36,3% случаев), так и местных (эзофагиты-35,3-39,5%, пневмофиброзы-5,2-6,4%). /2,10,24/

Учитывая современную тенденцию к комплексным методам лечения, радиотерапия используется в 70-80% случаев при злокачественных новообразованиях пищевода- как в самостоятельном варианте, так и как компонент мультимодальной терапии: неoadьювантной и адьювантной, в комбинации с химиотерапией- конкомитантным методом. В контексте вышеизложенного становится очевидной необходимость более широкого применения средств, способствующих снижению негативных реакций при ЛТ больных РП, при этом как минимум - без понижения эффективности в отношении результатов.

Одним из таких методов является суточное дробление дозы, которое в ряде публикаций обозначается как «ускоренное фракционирование», «гиперфракционирование», «мультифракционирование», иногда приводится конкретная расшифровка- «использование трех мелких фракций в день», «облучение 2 раза в день» и т.д.

В краткой форме- суть метода основана на радиобиологической концепции о разнице в скорости

Таблица 1. Непосредственные результаты лучевой терапии больных РП

| Степень регрессии<br>опухоли | I гр. |          | II гр. |          | Всего |          |
|------------------------------|-------|----------|--------|----------|-------|----------|
|                              | абс.  | M±m<br>% | абс.   | M±m<br>% | абс.  | M±m<br>% |
| Полная                       | 32    | 24,2±3,7 | 51     | 46,4±4,7 | 83    | 34,3±3,0 |
| Частичная                    | 76    | 57,6±4,3 | 53     | 48,2±4,8 | 129   | 53,3±3,2 |
| Без эффекта                  | 21    | 15,9±3,2 | 5      | 4,5±1,9  | 26    | 10,7±1,9 |
| Прогрессирование             | 3     | 2,3±1,3  | 1      | 0,9±0,1  | 4     | 1,7±0,8  |

постлучевой репарации сублетальных повреждений гипоксичных клеток опухоли и клеток нормальных тканей, и при разовой дозе, приближенной к 100 сГр, подведенной 2 раза в сутки с интервалом  $\geq 4$  часа, клетки опухоли, в отличие от клеток нормальных тканей, не успеют восстановиться, и дважды получат двойную канцероцидную дозу ионизирующего излучения /18/.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 242 больных РП, получавших ЛТ в Национальном центре онкологии. Среди них было 67,7% мужчин и 32,3% женщин. Большинство пациентов было старше 50 лет (83,2%), у 76,6% из них отмечались различные сопутствующие заболевания. Сроки госпитализации больных после первых симптомов заболевания колебались в пределах 1-18 месяцев и составляли в среднем 4,8 месяца. Дисфагия различной степени отмечалась у 98,7% больных.

Всем пациентам для установления диагноза, стадии заболевания, уточнения всех параметров опухолевого процесса и состояния организма в целом производилась эзофагогастроскопия с гистологическим исследованием биоптата, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковая томография органов брюшной полости и регионарных лимфоузлов, электрокардиограмма, биохимические анализы крови, по показаниям применялись радионуклидная диагностика, внутриволостная УЗИ, магнитно-резонансная томография и т.д.

В зависимости от метода лечения больные были распределены на 2 группы.

По основным показателям группы были прогностически равноценны, однако, отмечалась тенденция к преобладанию во II группе опухолей с эндометрическим ростом, стадией заболевания T3N0M0, в I группе чаще отмечалось поражение верхнегрудного отдела, стадия T2N0M0, гистологически -аденокарцинома ( $p\leq 0,05$ ).

Дистанционная гамма- или фотонотерапия про-

водилась на аппаратах «Terabalt» или «Clinac» после соответствующей предлучевой подготовки. Все 242 больных методом рандомизации были распределены на 2 группы, в зависимости от режима ЛТ. В I группу вошли 132 больных РП, получавших ЛТ в традиционном, классическом режиме: в разовой очаговой дозе (РОД)-2,0 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД)-60,0 Гр. Во II группе из 110 больных РП ЛТ проводилась также 5 раз в неделю, но суточная доза ионизирующего излучения делилась на 2 фракции в РОД-1,2 Гр с интервалом  $\geq 4$  часа до СОД-60,0-64,8 Гр.

Полученные непосредственные результаты ЛТ оценивались, согласно критериям ВОЗ, через 3-4 недели после завершения ЛТ, на основании клинических данных и инструментальных методов. Данные представлены в таблице N1.

При анализе степени регрессии опухоли пищевода после ЛТ было выявлено, что у 87,6% пациентов отмечались положительные результаты -полная и частичная регрессия, лечение было неэффективным в 12,4% случаев. При классическом режиме фракционирования преобладала частичная регрессия, при режиме мультифракционирования количество больных с наличием полной и частичной регрессии опухоли было примерно одинаковым и достигало 94,6%, что превышало этот показатель по сравнению с традиционным режимом на 12,8 % ( $p\leq 0,05$ ).

Нами также была изучена продолжительность жизни больных. Данные представлены в таблице N2.

Также была проанализирована корреляция полученных результатов и наиболее значимых клинических показателей. Влияние пола больных на результаты лечения достоверно не установлено ни при одном режиме. Те же данные получены относительно возрастного фактора. Имелась тенденция, статистически недостоверная ( $p>0,05$ ), к увеличению частоты полной регрессии опухоли и трех-

Таблица 2. Отдаленные результаты лучевой терапии больных РП

| Группы Число (n) |     | Средняя продолжительность жизни (в месяцах) | Сроки жизни (M±m % больных) |          |          |
|------------------|-----|---------------------------------------------|-----------------------------|----------|----------|
|                  |     |                                             | 1 год                       | 2 года   | 3 года   |
| I                | 132 | 13,0                                        | 55,5±4,5                    | 19,3±3,6 | 6,5±2,4  |
| II               | 110 | 20,0                                        | 71,1±4,4                    | 37,5±4,7 | 14,3±5,4 |

летней выживаемости больных старше 50 лет при мультифракционном режиме. При анализе влияния локализации процесса на результаты лечения выявлено, что наибольшая частота полной и частичной регрессии опухоли, независимо от режима облучения, наступала при ее локализации в среднегрудном отделе пищевода (в I группе - у 61,8%, во II-у 96% больных). Это отразилось и на сроках жизни больных - 17 месяцев и 20,0 месяцев соответственно. Данные результатов ЛТ шейного, верхнегрудного и абдоминального отделов из-за небольшого числа наблюдений были проанализированы вне зависимости от способа облучения, эффективность лечения была ниже, особенно - при поражении абдоминального отдела.

Результаты ЛТ пациентов с наличием плоскоклеточного РП были значительно выше, чем при аденокарциноме ( $p \leq 0,05$ ). При аденокарциноме пищевода ни один больной в наших наблюдениях, получавший ЛТ в мультифракционном режиме, не прожил более 2 лет, а при традиционном режиме - более одного года. Макроскопическая форма роста опухоли пищевода достоверно влияла как на непосредственные, так и на отдаленные результаты ЛТ. При традиционном режиме фракционирования полная и частичная регрессия опухоли была получена у 91,3% больных с экзофитной формой, у 54,8% - со смешанной и у 26,4% - с эндофитной формой. Эти же показатели при режиме мультифракционирования составили 96,6%, 98,2% и 44,8% соответственно. Как видно из приведенных данных, при режиме мультифракционирования результаты лечения РП при всех формах опухолевого роста были выше, чем при традиционном. Средняя продолжительность жизни при обоих вариантах фракционирования была наибольшей при экзофитной форме роста, наименьшей - при эндофитной, трехлетняя выживаемость составляла соответственно 16,2% и 2,8% ( $p \leq 0,05$ ). На результаты лечения существенно влияли протяженность и стадия процесса. Так, при протяженности  $\leq 5$  см полная и частичная регрессия опухоли в I группе была достигнута у 88,2% больных, а во II-у 100%, 3-летняя выживаемость составила 41,7% и 61,1%. При протяженности опухоли 9-15 см процент больных с полной и частичной регрессией составил соответственно 35,7% и 71,2%, а 3-хлетняя выживаемость отмечалась только при мультифракционном режиме и составляла 3,9%. Подобная корреляция была отмечена и со стадией заболевания - 3-летняя выживаемость при стадии T1N0M0 составила 29,4%, T2N0M0 - 16,1%, T3N0M0 - 3,1%. Следует отметить, что ни один пациент со стадией заболевания T3N0M0, получавший ЛТ в традиционном режиме, не пережил 3-летнего срока наблюдения. Как известно, непосредственные результаты лечения, в частности, степень регрессии опухоли, оказывают непо-

средственное влияние на выживаемость больных. На нашем клиническом материале этот постулат также подтвердился - из пациентов с полной регрессией опухоли по окончании ЛТ свыше 3-х лет прожили 15,8%, а при частичной регрессии были живы только 3 человека. Из пациентов, прослеженных после завершения ЛТ, с неэффективным результатом (регрессия опухоли менее 50%), в первый год наблюдения умерли 82,2%, а остальные 19,2% - в первую половину второго года.

Для всесторонней оценки эффективности анализируемых вариантов ЛТ нами были проанализированы негативные лучевые реакции, возникавшие в процессе лечения. Как отмечается в литературных источниках, негативные реакции в процессе ЛТ чаще отмечаются в патологически измененных органах при наличии фоновых заболеваний, что, учитывая большой удельный вес пожилых пациентов среди больных РП, является весьма значимым моментом именно при этой патологии. Так, доля больных с сопутствующими заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой, легочной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта в отдельности или в сочетании в I группе составляла 58,1%, а во II группе - 79,1%. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании не были зарегистрированы реакции и осложнения настолько тяжелой степени, чтобы воспрепятствовать проведению ЛТ, и все больные завершили запланированный курс. Основные данные представлены в таблице N3.

Общая лучевая реакция характеризовалась жалобами больных на общую слабость, ухудшение аппетита, тошноту, нарушения сна, раздражительность. Отмечалась тенденция к ее уменьшению при средней и тяжелой степени выраженности при облучении в режиме мультифракционирования, наиболее резко выраженная относительно легкой степени. Основными признаками лучевой реакции со стороны сердечно-сосудистой системы являются нарушения ритма, нейроциркуляторная дистония гипотонического типа, обусловленные рефлекторным воздействием на центральную нервную систему. Подобные реакции отмечались относительно редко, при этом достоверных различий при различных режимах не было выявлено. В целом практически все негативные лучевые реакции при суточном дроблении дозы ионизирующего излучения были выражены слабее, чем при традиционном режиме. Наиболее значимые различия, как отражено в таблице, отмечались в количестве эпидермитов, эзофагитов, постлучевого рубцового сужения пищевода различной степени, постлучевых пневмоний ( $p \leq 0,05$ ).

Важнейшим патогенетическим механизмом развития РП как заболевания целостного организма является формирование грубых метаболических сдвигов, закономерно вызывающих и метаболическую

Таблица 3. Наиболее частые реакции и осложнения в процессе ЛТ при РП.

| Реакции и осложнения   | Группа    | Группа   | Всего     |
|------------------------|-----------|----------|-----------|
|                        | М± m%     |          |           |
| Общая лучевая реакция  |           |          |           |
| Легкая                 | 21,8±3,7  | 8,2±3,7  | 15,7±2,3  |
| Средняя                | 10,5 ±2,7 | 7,3±2,5  | 9,5 ±1,9  |
| Тяжелая                | 4,0 ±1,7  | 2,7±1,5  | 3,4±1,2   |
| Лейкоцитопения         | 12,1±2,9  | 6,4±2,3  | 10,4±1,9  |
| Анемия                 | 6,4±2,2   | 3,6±1,8  | 5,2±1,4   |
| Эпидермиты             | 15,3±3,2  | 3,1±1,7  | 8,8±1,8   |
| Эзофагиты, всего       | 39,5±4,4  | 23,6±4,0 | 35,3 ±3,1 |
| -умеренный             | 30,6±4,1  | 19,1±3,7 | 28,1 ±2,9 |
| -выраженный            | 8,9±2,5   | 4,5± 2,0 | 7,2± 1,7  |
| Рубцовое сужение       | 26,2±4,3  | 18,4±3,8 | 34,7±3,1  |
| Лучевые пневмонии      | 7,3± 2,3  | 2,7± 1,5 | 5,6±1,5   |
| Пневмофиброз           | 6,4± 2,2  | 4,5±2,0  | 5,2±1,3   |
| Нарушения ритма сердца | 17,7±3,4  | 16,4±3,5 | 17,6±2,4  |
| Миокардиодистрофия     | 8,1± 2,4  | 4,5± 2,0 | 6,9± 1,6  |

иммунодепрессию. Принимая во внимание, что ионизирующее излучение само по себе вызывает иммунодепрессивный эффект, следует предположить, что при ЛТ больных РП действие перечисленных факторов будет суммироваться и повышать вероятность выраженных иммунологических нарушений. Однозначно, при оценке преимуществ и недостатков любого метода терапевтического лучевого воздействия необходимо учитывать и степень его влияния на состояние иммунной системы. Для этого нами была изучена динамика некоторых показателей иммунитета у 80 больных РП , контролем служили 30 здоровы доноров. Данные представлены в таблице N 4.

Как видно из представленных цифровых данных, у больных РП количество иммунокомпетентных клеток было изначально снижено по сравнению со здоровыми лицами -число Т-лимфоцитов, соотношение Тт.р./Тт.ч. -более, чем в 1,5 раза.

После завершения ЛТ и статистической обработки его результатов, проводилась их оценка и сопоставление с изученными показателями иммунитета. Было выявлено, что, независимо от режима облучения, ЛТ понижает основные показатели иммунитета по сравнению с исходными. Снижение начинается уже при СОД-30,0 Гр и продолжается до окончания ЛТ, что особенно выражено в отношении показателя Тт.р./Тт.ч . Нами было осуществлено сопоставление результатов иммунологических исследований с непосредственными результатами лечения и длительностью безметастатического периода после его завершения .Данные приведены в таблице N5.

При полной и частичной регрессии опухоли у больных РП после ЛТ иммунологические показатели, определенные сразу после лечения , достигли исходного значения только у 6,2% больных, в то время, как у 93,8% эти показатели значительно снизились,

и эта тенденция начала проявляться уже при СОД ≤30,0 Гр. Как видно из таблицы, у пациентов как с полной, так и частичной регрессией опухоли показатели Е-РОК и ЕА-РОК были достоверно выше, чем у пациентов с неэффективным лечением. Менее выраженной к окончанию лечения была разница показателей Тт.р./Тт.ч. Значительные изменения данной величины были выявлены при анализе длительности безрецидивного периода- у больных со сроками жизни 6 месяцев и менее данный показатель был в 2 раза ниже, чем у пациентов, переживших 12 месяцев и выше. При анализе длительности безрецидивного периода разница в величине и остальных показателей иммунитета проявлялась в основном во временном промежутке 6-12 месяцев. У пациентов, проживших более 12 месяцев, дальнейшего выраженного снижения величины показателей не отмечалось (p≤0,05).

Как видно из представленных цифровых данных, у больных РП количество иммунокомпетентных клеток было изначально снижено по сравнению со здоровыми лицами -число Т-лимфоцитов, соотношение Тт.р./Тт.ч. -более, чем в 1,5 раза.

После завершения ЛТ и статистической обработки его результатов, проводилась их оценка и сопоставление с изученными показателями иммунитета. Было выявлено, что, независимо от режима облучения, ЛТ понижает основные показатели иммунитета по сравнению с исходными. Снижение начинается уже при СОД-30,0 Гр и продолжается до окончания ЛТ, что особенно выражено в отношении показателя Тт.р./Тт.ч . Нами было осуществлено сопоставление результатов иммунологических исследований с непосредственными результатами лечения и длительностью безметастатического периода после его завершения .Данные приведены в таблице N5.

При полной и частичной регрессии опухоли у



Таблица 4. Динамика показателей иммунитета ПРИ ЛТ больных РП

| Показатели иммунитета | Лейкоц. (тыс/мм <sup>2</sup> ) | Лимфоц. % | Т общ. % | Т акт. % | Т т.р. % | Т т.ч. % | Тт.р./Тт.ч. |
|-----------------------|--------------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| Доноры                | 6,32±0,73                      | 24,6±2,2  | 63,4±1,6 | 32,8±2,9 | 48,2±3,1 | 15,2±0,9 | 3,17        |
| Больные РП            | 7,43±0,84                      | 27,9 ±1,1 | 39,2±2,6 | 29,1±2,6 | 26,8±2,1 | 12,3±0,4 | 2,18        |
| В середине ЛТ         |                                |           |          |          |          |          |             |
| -I гр.                | 5,40±0,60                      | 28,2±4,1  | 32,1±9,3 | 26,5±8,8 | 22,0±7,3 | 10,1±6,0 | 2,18        |
| -II гр.               | 5,80±0,49                      | 25,4±3,6  | 28,4±8,2 | 23,2±7,7 | 17,3±6,9 | 11,1±5,7 | 1,55        |
| По окончании ЛТ       |                                |           |          |          |          |          |             |
| -I гр.                | 4,8±0,62                       | 22,6±4,6  | 26,7±8,8 | 22,1±8,3 | 16,8±7,5 | 9,9±6,0  | 1,69        |
| -II гр.               | 5,2±0,61                       | 26,8±5,4  | 31,5±8,5 | 12,8±6,1 | 20,3±7,3 | 11,3±5,8 | 1,8         |

больных РП после ЛТ иммунологические показатели, определенные сразу после лечения, достигли исходного значения только у 6,2% больных, в то время, как у 93,8% эти показатели значительно снизились, и эта тенденция начала проявляться уже при СОД  $\leq 30,0$  Гр. Как видно из таблицы, у пациентов как с полной, так и частичной регрессией опухоли показатели Е-РОК и ЕА-РОК были достоверно выше, чем у пациентов с неэффективным лечением. Менее выраженной к окончанию лечения была разница показателей Тт.р./Тт.ч. Значительные изменения данной величины были выявлены при анализе длительности безрецидивного периода- у больных со сроками жизни 6 месяцев и менее данный показатель был в 2 раза ниже, чем у пациентов, переживших 12 месяцев и выше. При анализе длительности безрецидивного периода разница в величине и остальных показателей иммунитета проявлялась в основном во временном промежутке 6-12 месяцев. У пациентов, проживших более 12 месяцев, дальнейшего выраженного снижения величины показателей не отмечалось ( $p \leq 0,05$ ).

мультифракционирования. Видимо, это обусловлено суммарным воздействием применяемого режима облучения и непосредственных результатов лечения, которые, как было отмечено, при режиме мультифракционирования были более высокими.

**Выводы.** 1. Режим мультифракционирования при лучевой терапии больных раком пищевода повышает частоту полной и частичной регрессии опухоли и уменьшает частоту неэффективного лечения по сравнению с традиционным режимом. (полная и частичная регрессия  $94,6 \pm 4,7$  и  $81,8 \pm 3,7\%$ , неэффективное лечение-  $5,4 \pm 0,1$  и  $18,2 \pm 1,3\%$  соответственно);

2. Режим мультифракционирования дозы ионизирующего излучения увеличивает сроки жизни и годовую выживаемость у больных раком пищевода по сравнению с традиционным режимом (трехлетняя выживаемость при мультифракционном режиме-  $14,3 \pm 5,4\%$ , средняя продолжительность жизни- 20 месяцев, при традиционном-  $6,5 \pm 2,4\%$  и 13,0 месяцев соответственно);

3. При прогностически менее благоприятных

Таблица 5. Иммунологические показатели при непосредственных и отдаленных результатах ЛТ больных РП

| Результаты ЛТ                       | Иммунологические показатели |           |             |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------|-------------|
|                                     | Е-РОК                       | ЕА-РОК    | Тт.р./Тт.ч. |
| Полная регрессия                    | 35,6 ±9,0                   | 25,1±8,2  | 1,9         |
| Частичная регрессия                 | 31,6±7,4                    | 19,4±6,3  | 1,6         |
| Без эффекта                         | 27,3±4,1                    | 16,3±6,7  | 1,6         |
| Прогрессирование                    | 22,9±8,3                    | 13,1±10,2 | 1,0         |
| Длительность безрецидивного периода |                             |           |             |
| Менее 6 мес                         | 28,3±4,8                    | 13,8±5,7  | 0,9         |
| 6-12 месяцев                        | 35,1±7,4                    | 35,1±7,4  | 1,5         |
| Более 12 месяцев                    | 34,9±6,3                    | 34,9±5,8  | 1,8         |

Анализируя динамику показателей иммунитета при различных режимах фракционирования отмечено, что в первые недели ЛТ основные показатели при традиционном и мультифракционном режимах не имеют существенных различий, в то время, как к концу лечения выявляется выраженная тенденция к повышению показателей иммунитета при режиме

формах опухоли пищевода режим мультифракционирования эффективнее традиционного (при эндоефитной форме роста полная и частичная регрессия опухоли-  $44,8\%$ , 3-хлетняя выживаемость-  $8,3\%$ , при традиционном-  $37,4\%$  и  $1,2\%$ ; при протяженности опухоли 9-15 см эти показатели составили  $71,2\%$  и  $3,9\%$  при мультифракционном режиме, при тра-

диционном- 35,7% и 1,2%);

4. Режим мультифракционирования значительно уменьшает количество и тяжесть негативных лучевых реакций и осложнений по сравнению с традиционным (при мультифракционном режиме средняя частота эзофагитов составляла  $23,6 \pm 4,0\%$ , рубцовых сужений пищевода- $18,4 \pm 3,8\%$ , лучевых пневмоний- $2,7 \pm 1,5\%$ , миокардиодистрофии- $4,5 \pm 2,0\%$ ; при традиционном режиме эти показатели составляли- $39,5 \pm 4,4\%$ ,  $26,2 \pm 4,3\%$ ,  $7,3 \pm 2,3, 8,1 \pm 2,4\%$ );

5. У больных раком пищевода отмечается иммунодепрессия, усугубляющаяся в процессе лучевой терапии, что отрицательно воздействует на длительность безрецидивного периода. При режиме мультифракционирования отмечается достоверная тенденция к уменьшению степени иммунодепрессии по сравнению с традиционным режимом, что более выражено к окончанию лечения ( $p \leq 0,05$ );

6. В силу простоты и отсутствия необходимости дополнительных затрат методология доступна для осуществления в любом отделении лучевой терапии, а высокая эффективность и снижение частоты негативных лучевых реакций и степени иммунодепрессии повышает ее перспективность для сочетания с другими методами противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** рак пищевода, лучевая терапия, мультифракционный режим.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev C.Ə., İsayev İ.H. Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi: nəzəri əsasları, tətbiqi, nəticələri // Bakı 2012, 1227 s., s. 336-347.
2. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Насирова Г.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р. Внутриполостная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir 192. // Медицинские новости, Белоруссия. 2014, №8, с.53-56
3. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Марданлы Ф.А. Повышение заболеваемости злокачественными опухолями как издержка научно-технического и социально-экономического прогресса. // Azerbaijan Journal of oncology and hematology, 2009, №2, с. 3-9.
4. Гордеев С.С. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2010. // Annual Meeting: Abstract, 3507.
5. Исаев И.Г., Аскерова Л.Н., Зейналова Н.Р., Насиров А.А. Радиотерапия больных раком пищевода с использованием ускоренного гиперфракционирования облучения // VI съезд онкологов и радиологов СНГ, материалы съезда, Душанбе, 2010, с. 331.
6. Исаев И.Г., Аскерова Л.Н. Результаты лучевой терапии больных раком пищевода // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı, 2010, №4, с. 78-81.
7. Исаев И.Г., Н.Г.Кулиева, Г.Г.Насирова. Непосредственные и ближайшие результаты сочетанной лучевой терапии больных раком пищевода. // Azerbaijan Journal of oncology and Hematology, 2013, №1, с. 27-32
8. Киселева Е.С. и соавт. Лучевая терапия злокачественных опухолей // Москва, Медицина, 1996, с. 51-53
9. Козлова А.Г. Лучевое лечение рака пищевода // Москва, 1986, с. 31-46
10. Кулиева Н.Г., Бейбутов Ш.М., Казиева Р.Р. Оценка некоторых показателей иммунитета в процессе лучевой терапии больных раком пищевода при различном временном распределении дозы ионизирующего излучения. // сб. «посв.80лет.проф..А.Т. Аббасова» -Баку, 2008, с.16-17.
11. Кулиева Н.Г., А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Г.Г.Насирова. Особенности заболеваемости и смертности злокачественными опухолями пищеварительной системы в Азербайджане (2009-2012 гг) // Журнал «Биомедицина», 2014, №1, с.55-61
12. Рудых Ю.В., С.Г.Афанасьев, С.А.Тузинов с соавт. Эффективность комбинированного лечения больных раком пищевода с применением неоадьювантной химиотерапии // Сибирский онкологический журнал, 2013, №4, с.18-22.
13. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F et al. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. // Ann Oncol 2008, v.19, p.631–640.
14. Clark PI. Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in oesophageal cancer: an updated analysis of a randomised controlled trial conducted by the UK Medical Research Council Upper GI Tract Cancer Group // Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, v.20, 126a (Abstr 502).
15. Darling G.E. Quality of life in patients with esophageal cancer // Thorac Surg Clin. 2013 Nov, v.23, p. 569-575
16. Earlam R., Cunha-Melo J. Oesophageal squamous cell carcinoma // A critical review of surgery. Br.J.Surg., 2008, v.78, p. 388-390.
17. Gong G., Wang R., Guo Y., Zhai D. et al. Reduced lung dose during radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma: VMAT combined with active breathing control for moderate DIBH // Radiat Oncol. 2013, v. 20, p. 291-7
18. Gorden Steel, 2007 Steel G.G. Basic clinical radiobiology., second edition // Oxford University Press, Inc., New York, 2007, p. 131-38
19. Jingu K., Ariga H., Nemoto K., Narazaki K. et al. Long-term results of radiochemotherapy for solitary lymph node metastasis after curative resection of esophageal cancer.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012, v.83, p.172-177
20. Kauppi J., Gockel I., Rantanen T., Hansen T. et al. Cause of death during long-term follow-up for superficial esophageal adenocarcinoma // Ann Surg Oncol. 2013, v.20, p.2428-33
21. Li H.Z., Mao W.M., Wang X.H., Yu C.D., Du L.B. Incidence and mortality of cancer in Zhejiang province in 2009 // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2013, v.47, p.592-596
22. Mueller J., Erasmi H., Stelzner M. et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma // Br.J.Surg., 2007, v. 87, p. 745-757.
23. Sliwa B, Szelachowski P, Strutyńska-Karpińska M. An analysis of the impact of clinico-pathological features on long-term results following esophagectomy due to squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus // Adv Clin Exp Med. 2013, v.22, p.369-75.
24. Wedenberg M. A ssuming the uncertainty in QUANTEC's dose-response relation of lung and spinal cord with a bootstrap analysis.//Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013, v.87, p.795-801

# VİTAMİN C-NİN VENADAXİLİ TƏTBİQİ SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN PASİENTLƏRDƏ KİMYA/RADİOTERAPİYA ZAMANI VƏ REABİLİTASIYA DÖVRÜNDƏ HƏYAT KEYFİYYƏTİNİN YAXŞILAŞDIRMASINA DAIR ALMANİYADA KEÇİRİLƏN RETROSPEKTİV, ÇOXMƏRKƏZLİ, EPIDEMİOLOJİ KOHORT TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ

*K. Vollbraxt, B. Şneyder, V.Lendert, Q.Veis, L.Auerbax, C. Beus*

*Pascoe Əczaçılıq Preparatları GmbH, Giessen, Almaniya,  
Hannover Tibb Universiteti, Biometrik İnstitutu, Almaniya,  
Vyana Tibb Universiteti, Avstriya,  
Köln Universiteti ,Təbii Dərman Vasitələri İnstitutu, Almaniya*

## INTRAVENOUS VITAMIN C ADMINISTRATION IMPROVES QUALITY OF LIFE IN BREAST CANCER PATIENTS DURING CHEMO-/RADIOTHERAPY AND AFTERCARE: RESULTS OF A RETROSPECTIVE, MULTICENTRE, EPIDEMIOLOGICAL COHORT STUDY IN GERMANY

*C. Vollbrach, B.Schneider, V. Leendert, G. Weiss, L. Auerbach, J.Beuth*

The aim of the study was to evaluate underpraxis conditions the safety and efficacy of intravenous (i.v.) vitamin C administration in the first postoperative year of women with breast cancer. Epidemiological multicentre cohort study, including 15 gynaecologists and general practitioners representatively distributed in Germany. Data from 125 breast cancer patients in UICC stages IIa to IIb were selected for the study. A total of 53 of these patients were treated with i.v. vitamin C (supplied as Pascorbin® 7.5 g) additional to standard tumour therapy for at least 4 weeks (study group) and 72 without this additional therapy (control group). Main outcome measures were efficacy in regard to outcome and severity of disease- or therapy-induced complaints during adjuvant chemo- and radiotherapy and aftercare. Results: Comparison of control and study groups revealed that i.v. vitamin C administration resulted in a significant reduction of complaints induced by the disease and chemo-/radiotherapy, in particular of nausea, loss of appetite, fatigue, depression, sleep disorders, dizziness and haemorrhagic diathesis. After adjustment for age and baseline conditions (intensity score before adjuvant therapy, chemotherapy, radiotherapy), the overall intensity score of symptoms during adjuvant therapy and aftercare was nearly twice as high in the control group compared to the study group. No side-effects of the i.v. vitamin C administration were documented. Complementary treatment of breast cancer patients with i.v. vitamin C was shown to be a well tolerated optimization of standard tumour-destructive therapies, reducing quality of life-related side-effects.

**Key words:** Ascorbic acid, SV neoplasm, intravenous vitamin C, side effects, surgery

SV xərçəngi qadınlar arasında ən çox ölümə səbəb olan xərçəng növü hesab olunur. Müalicə müddətində həyat keyfiyyətini (HK) yaxşılaşdırmaq üçün tətbiq olunan komplementar terapiyanın istifadəsi ümumi formada olur. SV xərçənginin ilkin mərhələsində olan, xüsusilə də aşağı HK malik qadınlarda komplementar terapiyanı istifadə etmək ehtimalı daha yüksəkdir (1). Amerika Xərçəng Cəmiyyəti müəyyənləşdirmişdir ki, komplementar təbabət və onun metodları müntəzəm tibbi qulluqla birlikdə istifadə oluna bilər. Əgər bu metodlar diqqətli şəkildə seçilsə və düzgün tətbiq olunarsa, pasiyentlərin ümumi vəziyyətində yaxşılaşma və yüksək komfort vardır.

Vitamin C (Askorbat) mühüm qida maddəsidir. Bu əhəmiyyətli antioksidant və müxtəlif fermentlər üçün kofaktordur. Xüsusilə də immun, sinir və sümük toxumasının optimal funksiya yerinə yetirə bilməsi üçün vitamin C-yə olan tələbatı yüksəkdir. O, kollagen, karnitin, neyrotransmitter və neyropeptid sintezində iştirakı sayəsində, yaraların tez sağalmasına, enerji metabolizminə və sinir sistemi funksiyasına əhəmiyyətli dərəcədə müsbət təsir göstərir.

Vitamin C-nin venadaxili (v.d.) tətbiqi komplementar terapiyanın bir hissəsi olub, HK-nın yüksəlməsinə, kimyaterapiya və şüalanmanın yan təsirlərindən qorunmağa, immune sisteminin müdafiə qüvvəsinin artırılması

və antiproliferativ təsirin gücləndirilməsinə yönəlmişdir. Venadaxili yüksək dozalı vitamin C-nin sitostatik təsiri hazırda onkoloqlar cəmiyyətinin mübahisə mövzudur, çünki Vitamin C-nin təhlükəsizliyinin və effektivliyinin elmi sübutu üçün tələb olunan dəlillər digər əlavə terapevtik yanaşmalar kimi indiyədək aparılmayıb (3-6). Əvvəllər onkologiya sahəsində bu müalicə metodunu sübutlu tibbə integrasiya etdirmək üçün v.d. vitamin C-nin fundamental tədqiqatı və klinik qiymətləndirilməsi istiqamətində intensive cəhdlər aparılmışdır. Fundamental tədqiqatlar sübut edir ki, yüksək konsentrasiyada vitamin C müxtəlif xərçəng hüceyrələrinə qarşı, o cümlədən, döş xərçəngi hüceyrələrinə qarşı antiproliferativ təsirə malikdir (7-9), xərçəng hüceyrələrinin sitostatik preparatlara qarşı həssaslığını artırır (10,11) və kimyaterapiya ilə əlaqədar yaranan yanaşı təsirlərdən qoruyur (12-14). Bunları da nəzərimizdə saxlamaq çox əhəmiyyətlidir: dəqiq yoxlamalara əsasən müəyyən olunmuşdur ki, vitamin C oral təyin olunduqda toxuma və plazmada  $<0.2$  millimol (mM) konsentrasiya yaradır, lakin parenteral təyinat zamanı vitamin C-nin plazmada nail olunmuş farmakoloji konsentrasiyası  $>0.2$  mM-dur (15). Heyvan modellərində farmakoloji C vitaminin tətbiqindən sonra şiş hüceyrələrinin preklinik göstəricilərə əsasən əhəmiyyətli dərəcədə kiçilməsinə baxmayaraq, farmakoloji C vitaminin təkbəşinə istifadəsi heç bir müalicəvi təsir göstərmədi (16-19). Bu onu vurğulayır ki, gələcək istiqamət Vitamin C ilə kimyaterapiyanın kombinasiyası şəklində gedə bilər (20). Klinik hallara dair yaxşı sənədləşdirilmiş hesabatların mövcudluğuna baxmayaraq (21, 22), kimyaterapevtik maddə kimivitamin C-nin effektivliyi klinik olaraq araşdırılmamışdır. HK-nı artırmaq məqsədilə v.d. vitamin C-nin təhlükəsizliyi və effektivliyinə dair klinik məlumatlar da məhdud saydadır. 1991-ci ildə Kameron v.d. vitamin C-nin ( $\sim 10$  q/d) tətbiqinə dair klinik təcrübəsini dərc etmişdir və 2007-ci ildə (23) Koreya tədqiqat qrupu terminal mərhələli xərçəng xəstələrində HK-nı artırmaq məqsədilə v.d. vitamin C-nin (20 q/d 3 gün interval ilə) 1 həftə ərzində yüksək dozada tətbiqinin effektivliyini araşdırmışdır (24). Onkologiyada komplementar vitamin C terapiyasının məqsədi kimyaterapiya və şüa ilə əlaqədar yaranmış yan təsirlərə səbəb olan və çox zaman nəzərdən yayınan oksidativ stress faktoru ilə mübarizədir. Şiş hüceyrələrinin metabolizmi, cərrahiyyə, kimyaterapiya və şüalanma reaktiv oksigen molekulalarının (RNO) artmasına səbəb olaraq antioksidant müdafiə sistemini zəiflədir və oksidativ stress yaradır. Şiş xəstələrində HK-nı azaldan səbəb məhz oksidativ stress olub qastrointestinal pozulma (selikli qısa disfunksiyası nəticəsində), anemiya, yorğunluq, psixi pozulma və lipid anomaliyası yaradır. Buna görə də alimlər xərçəng xəstələrində antioksidantların təyininin yenidən araşdırılmasına dair ümumi razılığa gəlmişlər (25). Oksidativ stress eyni zamanda SV xərçənginin yaranmasında da böyük etioloji faktor hesab olunur.

Mövcud klinik hallar – control tədqiqat zamanı qidalanmada antioksidant vitaminlərin qəbuluna dair araşdırmada pəhrizlə SV xərçəngi riski arasında əhəmiyyətli bir əlaqə tapa bilməmişlər (26), lakin vitamin səviyyəsinin qan təhlillərinə əsasən ölçülməsinə əsaslanan tədqiqatın nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, qanda vitamin C-nin səviyyəsinin artması ilə SV xərçənginin yaranma riskinin azalması arasında sıx əlaqə mövcuddur (27,28).

Xərçəngin proqressivləşməsində, inkişafında və etiologiyasında oksidativ stresin mühüm rol oynadığını nəzərə alaraq hazırkı klinik tədqiqatda SV xərçəngi xəstələrində protokola əsaslanan adyuvant kimya/şüa terapiyanın yaratdığı yanaşı təsirləri azaltmaq məqsədilə, komplementar terapiya kimi v.d. vitamin C-nin təhlükəsizliyi və effektivliyi təyin olundu.

**Material və metodlar.** Tədqiqatın forması. Epidemioloji, retrospektiv kohort tədqiqat paralel qruplarda həyata keçirilmişdir. Tədqiqatın forması və idarə olunması müşahidəli tədqiqatların hazırkı standartlarına uyğun formada icra olunmuşdur (29-30). Bu tədqiqatda iştirak edən hər bir şəxs əhali sırasından dəqiq müəyyənləşdirilərək (UICC IIa-dan IIb mərhələsinə kimi olan döş xərçəngi xəstələri) seçilmişdir və tətbiq olunan terapiyalar (qəsdən tədqiqat protokolu ilə deyil, müalicə həkiminin və ya pasiyentin qərarı ilə təyin olunan) və pasiyentlərin müalicəyə cavabı, müşahidə altına alınaraq sənədləşdirilmişdir. Bu quruluş vasitəsilə əhali arasında terapiyanın istifadəsinə dair araşdırma aparılmışdır. Lakin terapiya randomizə olunmuş şəkildə icra olunmadığından, müvafiq terapiya üçün qərar pasiyentin vəziyyəti və istəyi nəzərə alınaraq təyin edildi. Bu, həmçinin, pasiyentlərin müalicəyə cavabına təsir etmə iqtidarındadır. Buna görə də, müxtəlif terapiyaların müalicəyə cavabının dərhal müqayisəsi qeyri-obyektiv hesab olunur.

Müalicəyə cavabın obyektiv müqayisəsini əldə etmək üçün bütün terapiya qrupları arasında müalicə eyni şəraitdə aparılmalıdır. Bu müqayisəni kovaryans üsulu ilə həyata keçirmək mümkündür. Bu üsuldə bütün müalicə qruplarının göstəriciləri müalicəyə cavab və müvafiq şəraitlər (belə də adlandırılır: kovaryasyon) arasında funksional əlaqə (reqressiya funksiyası) qiymətləndirilərək qeyd olunur və müşahidə altında olan müalicəyə cavab reaksiyaları bu funksiya sayəsində ümumi vəziyyətə uyğun tənzimlənir. Bu üsul tədqiqat analizi üçün tətbiq olundu. Həmçinin, o da qeyd olunmalıdır ki, xəstələr homogen kovaryasyon yarımqrupları şəklində qruplaşdırıldı (məs., kimyaterapiya bəli/xeyr, şüaterapiya bəli/xeyr), müalicələrdəki müqayisə həm qrupdaxili, həm də bütün mövcud qruplar arasında (kovaryasyon və müalicə qrupları arasında əgər heç bir qarşılıqlı əlaqə mövcud deyilsə) aparıldı. Statistik testlər üçün əhəmiyyətlik ölçüsü kimi  $p=0.05$  götürüldü. Analiz statistik paket SPSS 17 ilə yerinə yetirildi.

Ümumilikdə 15 ginekoloq və terapevt tədqiqat nümayəndəsi kimi, tədqiqata münasib olan, cəmi 125



sayda (53 nəfər tədqiqat qrupu və 72 nəfər nəzarət qrupu) SV xərçəngli xəstə barəsində ətraflı məlumatlandırılaraq bütün Almaniyada fəaliyyətə başladılar. Tədqiqat qrupunun pasiyentləri şişəleyhinə standart müalicə ilə yanaşı komplementar terapiya kimi v.d.vitamin C (Vitamin C injectopas 2006-cı ildə Pascorbin adlandırılmışdır və tərkibinə infuziya üçün nəzərdə tutulmuş 7,5q askorbat daxildir) müalicəsi almışlar. Kontrol qrupun pasiyentləri Vitamin C terapiyası almamışlar. Kohort tədqiqatına təyin olunmuş meyarlar aşağıdakılardan ibarət idi: qeyri-metastatik SV xərçəngi UICC bölgüsünə əsasən IIa-IIIb mərhələsi, müalicə v.d. vitamin C (tədqiqat qrupu) 1/2000 - 12/2006 və ya v.d. vitamin C istifadə olunmadan (nəzarət qrupu) antineoplastik müalicə (əsas cərrahi müalicə, adyuvant kimya-, şüa-, hormon terapiyası) protokoluna əlavə olaraq aparıldı.

Adyuvant terapiya zamanı Vitamin C həftədə 1 dəfə olmaqla minimum 4 həftə 7,5q dozada təyin olunmuş meyarlara uyğun tətbiq olundu. Tədqiqat protokoluna əsasən, nəzarət qrupuna kimya- və şüaterapiya günlərində v.d. vitamin C infuziya olunmadı. Tədqiqat qrupunun pasiyentlərinə nisbətən, nəzarət qrupunda daha çox xəstə kimya, şüa və hormon müalicəsi aldı. Ortalama yaş göstəricisinə görə, adyuvant terapiyadan əvvəlki şikayətlərin ortalamə intensivlik göstəricisi və UICC mərhələsinə görə qruplar arasında əhəmiyyətli fərqlər müşahidə olunmadı.

Məlumatları toplamazdan öncə tədqiqat üçün tələb olunan məlumat elementləri tədqiqat protokolunda və klinik hal hesabatı (KHS) şəklində müəyyən edildi. Tədqiqat mərkəzlərində məlumatlar tədqiqatçılar tərəfindən pasiyentlərin tibbi qeydlərindən alınaraq standartlaşdırılmış KHS formasına dəyişdirildi.

Toplanan məlumatlar pasiyentlərin demoqrafik məlumatlarını, şiş xəstəliyinin xüsusiyyətləri, müalicə, əlamətlər, simptomlar və yan təsirləri əhatə edirdi. Klinik keyfiyyətə əminlik auditinin aparılması müstəqil bir qurum tərəfindən yerinə yetirildi və bu məlumatların klinik sınaq üçün məqbul sayılmasını təsdiqlədi.

**Nəticələrin təhlili.** Xəstəlik / terapiyaya aid tipik əlamətlər və simptomlar, başlanğıcda (adyuvant müalicəsinin başlamasından əvvəl), 6 aylıq adyuvant kimya/ şüaterapiya zamanı (6 aylıq postoperativ dövrdə) və 6 aylıq reabilitasiya dövründə (əməliyyatdan 6 - 12 ay sonra) pasiyent qeydlərindən toplanan məlumatlar əsasında qiymətləndirilmişdir. Əlamətlər və simptomların intensivlik göstəriciləri 0 (heç bir simptom yoxdur), 1 (orta dərəcəli simptomlar) və ya 2 (ağır dərəcəli simptomlar) kimi qiymətləndirildi.

Aşağıdakı simptomlar qeyd edildi: mədə-bağırsaq traktı simptomları (ürəkbulanma, qusma, iştahsızlıq, diareya), psixoloji vəziyyət (yorgunluq / əzginlik / həssaslıq, depressiya), yuxu pozulmaları, başgicəllənmələr, baş ağrısı, şiş ağrısı, kaxeksiya, dəri qıcıqlanması, mukozit, hemorragik diatez və infeksiyalar. Spesifik bir simptomla əlaqədar xəstənin təhlili aparılarkən, həmin

simptom həm başlanğıc dövrdə və / və ya standart müalicə dövründə (əməliyyat, kimyaterapiya / şüaterapiya), həm də 6 aylıq reabilitasiya dövründə, mövcud olduğu təqdirdə nəzərə alınaraq qiymətləndirməyə daxil olunmuşdur.

Effektivliyin təhlili zamanı simptomların intensivlik göstəriciləri dəyişkən kəmiyyətlər kimi hesablanmış və onlardakı fərqliliyin ortalamə göstəricisi təsvir edilmişdir. İlk effektivlik meyarı ümumi intensivlik göstəricisi idi: məsələn, adyuvant terapiya və reabilitasiya zamanı bir xəstə tərəfindən bildirilən simptomların ortalamə intensivlik göstəriciləri ilkin vəziyyət üçün bərabər tənzimlənmişdir. Əlavə effektivlik nəticələri adyuvant kimya, şüaterapiya və növbəti 6 aylıq reabilitasiya dövründə tədqiqat qrupu ilə nəzarət qrupu arasındakı Karnofski indeksinin və gündəlik təyin (ECOG) göstəricisinin müqayisəsinə əsasən müəyyən olundu. Ümumi intensivlik göstəricisinin bərabər ilkin vəziyyətlərə uyğun korreksiyası yaşa dair kovaryansın, adyuvant terapiyadan, kimya, şüa və hormon - terapiyadan əvvəl ümumi intensivlik göstəricisinin təhlili ilə həyata keçirilmişdir.

V.d. vitamin C ilə müalicənin təhlükəsizliyinin təhlili aparılarkən, yan təsirlərin sayı və kəskinlik dərəcəsi, onların davam etmə müddəti, aparılan müalicə və nəticələr sənədləşdirilərək xəstənin fayllarına daxil edilmişdir.

**Nəticələr.** SV xərçəngi olan 125 pasiyentin tibbi qeydlərindən məlumatlar 15 təcrübə mərkəzindən götürülərək sənədləşdirilmişdir. Bütün qadınların hamısı I.2000 - XII.2006 ərzində protokol əsasında müalicə alaraq, eyni zamanda adyuvant kimya, şüa və hormon terapiyasına komplementar müalicə üsulu kimi bir qismi v.d. C vitamini infuziyası aldı, digər qismi isə almadı. Əsas kimyaterapiya təyinatında epirubisin / siklofosfamid (56%), siklofosfamid / metotreksat / fluorourasil (20%) və fluorourasil / epirubicin / siklofosfamid (15.2%) idi.

**Kovariativlər.** Tədqiqat və nəzarət qruplarının əsas xüsusiyyətləri və pasiyent məlumatları əsas müalicə istisna olmaqla müqayisə edilə bilər. İki qrup arasında şüaterapiyası ( $p = 0.003$ ), kimyaterapiya ( $p = 0.044$ ) və hormon terapiyasında ( $p = 0.012$ ) nəzərə çar-pacaq dəyişikliklər götürülmüşdür.

UICC mərhələsinə və digər şiş parametrlərinə gəldikdə, tədqiqat və nəzarət qruplarının statistik göstəricilər arasında heç bir fərq yoxdur.

**Şikayətlər.** Effektivlik nöqtəyi-nəzərindən cavab vermə meyarları adyuvant müalicə mərhələsində (əməliyyatdan 6 ay sonra) və reabilitasiya mərhələsində (əməliyyatdan 6-12 ay sonra) pasiyentlərin qeydiyyat sənədlərində qeyd olunan şikayətlərin intensivliyinə (0 = heç bir şikayət yoxdur, 1 = zəif şikayətlər, 2 = kəskin şikayətlər) əsaslanıb. Tədqiqat və nəzarət qrupu kimya və şüaterapiyanın istifadəsində bir-birindən fərqləndiyindən, sənədləşdirilmiş intensivliklər yaşın ümumi göstəricisinə (ümumi ortalamə), başlanğıc ümu-

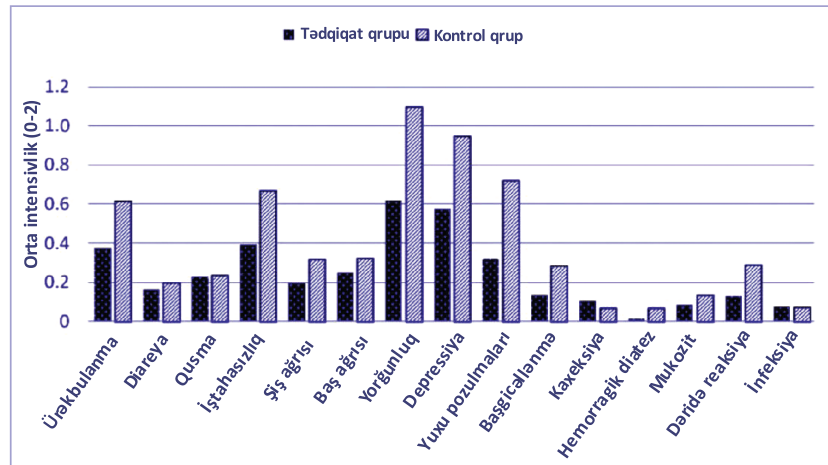
mi intensivlik göstəricisi kimyaterapiya, şüaterapiya və hormon müalicəsinə əsasən tənzim olunmuşdur.

Adyuvant terapiya dövründə tənzimlənmiş ortalama intensivlik göstəriciləri Şəkil 1-də, reabilitasiya dövründəki tənzimlənmiş ortalama intensivlik göstəriciləri isə Şəkil 2-də göstərilmişdir.

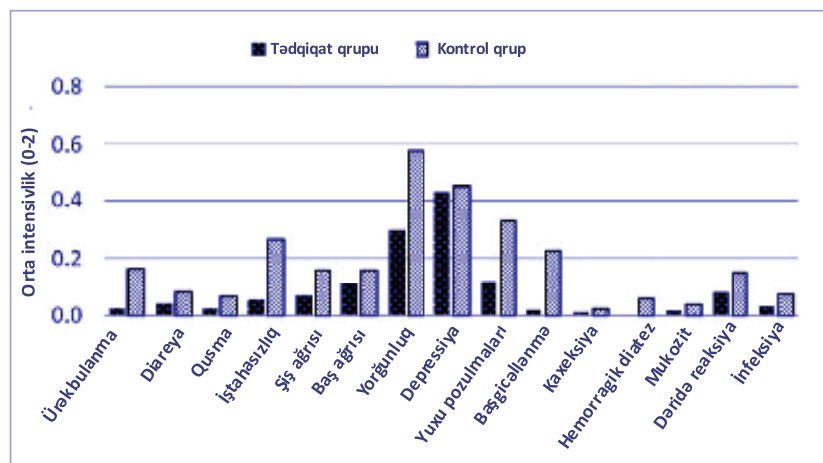
Tədqiqat qrupunun bütün şikayət və mərhələlərə görə ortalama göstəriciləri nəzarət qrupuna nisbətən daha aşağıdır. Bu fərqlər 0.05 səviyyəsində statistik əhəmiyyətə malikdir.

göstərilmişdir.

Hər iki mərhələ üçün tədqiqat qrupunun ortalama göstəriciləri nəzarət qrupunun (adyuvant müalicə mərhələsində  $p = 0.013$  və reabilitasiya mərhələsində  $p = 0.021$ ) göstəricilərindən əhəmiyyətli dərəcədə az oldu və hər iki qrup arasında müqayisə apararkən, reabilitasiya mərhələsinin göstəriciləri adyuvant terapiya mərhələsinin göstəricilərindən daha az oldu. Bu onu göstərir ki, adyuvant və reabilitasiya dövründə, müqayisəli şəkildə əsas müalicəyə əlavə olaraq vitamin



**Şəkil 1.** Adyuvant terapiya dövründə yaşa görə, başlanğıc ümumi intensivlik, kimyaterapiya, şüaterapiya və hormon terapiyası zamanı şikayətlərin ortalama intensivliyi

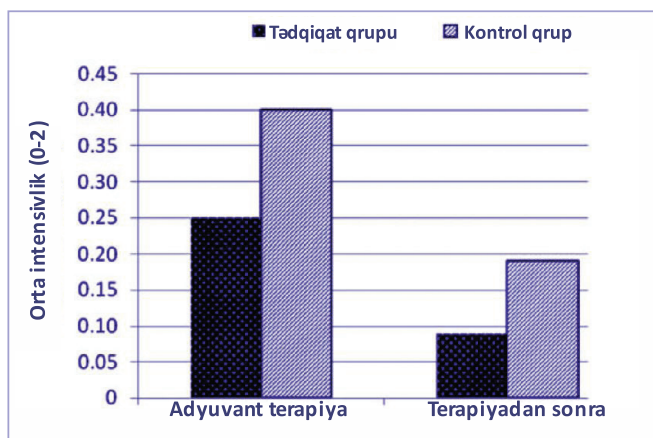


**Şəkil 2.** Reabilitasiya dövründə yaşa görə, başlanğıc ümumi intensivlik, kimyaterapiya, şüaterapiya və hormon terapiyası zamanı şikayətlərin ortalama intensivliyi

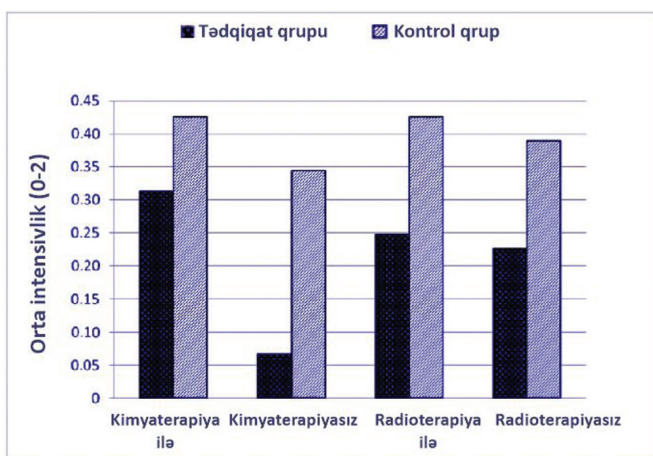
Belə ki, adyuvant terapiya dövründə iştahsızlıq ( $p = 0.046$ ), yorğunluq ( $p = 0.004$ ), depressiya ( $p = 0.017$ ), yuxu pozulmaları ( $p = 0.005$ ) və reabilitasiya dövründə ürəkbulanma ( $P = 0.022$ ), iştahsızlıq ( $p = 0.005$ ), yorğunluq ( $p = 0.023$ ), yuxu pozulması ( $p = 0.044$ ), başgicəllənmə ( $p = 0.004$ ) və hemorragik diatez ( $p = 0.032$ ) olmuşdur. Effektivliyin əsas ölçü meyarı ümumi intensivlik göstəricisi idi (yəni, bütün şikayətlərə əsaslanaraq ümumi ortalama intensivlik göstəricisi). Hər iki tədqiqat qrupları və mərhələləri üçün tənzimlənmiş ümumi ortalama intensivlik göstəriciləri Şəkil 3-də

C infuziyasının təyin olunması, adyuvant terapiya və reabilitasiya dövründə pasiyentlərdə müalicənin gedişi zamanı yaranan, xəstəlik və ya terapiya ilə bağlı şikayətləri əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

C vitamini ilə terapiyanın təsir effektivliyini, kimya - və ya şüa terapiya alan və almayan pasiyentlərdə fərqli olub-olmadığını müəyyənləşdirmək üçün, pasiyentlər aldıkları adyuvant terapiyaya görə (kimyaterapiya alan / almayan, şüaterapiya alan / almayan) qruplara bölündülər və 2-faktiki təhlil aparılaraq, adyuvant terapiya mərhələsində ümumi intensivlik göstəricisi



Şəkil 3. Yaşa görə, başlanğıc ümumi intensivlik, kimyaterapiya, şüaterapiya və hormon terapiyası zamanı şikayətlərin ümumi ortalama intensivlik göstəriciləri



Şəkil 3. Aduvant terapiya zamanı kimyaterapiya alan/almayan təbəqələrdə və şüaterapiyası alan/almayan təbəqələrdə şikayətlərin ümumi ortalama intensivlik göstəriciləri

kimi müalicəyə cavab reaksiyasındakı dəyişkənlik və vitamin C terapiyası, həmçinin, təsiredici faktorlar kimi kimyaterapiya və şüaterapiyası nəzərə alındı. Ümumi ortalama intensivlik göstəricisi həm qruplar, həm də bütün təbəqələr üçün Şəkil 4-də göstərilmişdir. Tədqiqat qrupunun bütün təbəqələrində ümumi ortalama intensivlik göstəricisi nəzarət qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə aşağı idi. Kimyaterapiya almayan bütün təbəqələrdə fərqlilik xüsusilə yüksək oldu. Vitamin C terapiyası və adjuvant terapiya (kimyaterapiya üçün  $p=0.255$  və şüaterapiyası üçün  $p=0.905$ ) arasında əhəmiyyətli qarşılıqlı əlaqə olmadığı üçün, effektivlik ölçüsü (məsələn, tədqiqat və nəzarət qrupunda fərqliliyin ortalama göstəricisi) adjuvant terapiya alan və almayan bütün təbəqələr üzrə ümumiləşdirilərək vahid bir göstərici kimi qiymətləndirilə bilər. Bu qiymətləndirmə göstəricisi kimyaterapiya alan və almayan təbəqələr üçün  $-0.195$ , şüa terapiyası alan və almayanlar üçün isə  $-0.171$  olub, hər iki hal üçün statistik cəhətdən əhəmiyyətlidir (müvafiq olaraq  $p=0.008$  və  $0.009$ ). Bu onu göstərir ki, adjuvant terapiya ilə birlikdə vitamin C-nin tətbiqi adjuvant terapiya zamanı şikayətlərin

azalmasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir və bu təsir tətbiq olunmuş adjuvant terapiya növündən asılı deyil. Performans statusu: v.d. vitamin C qəbul edən qadınlar adjuvant terapiya zamanı və reabilitasiya dövründə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək performans malik oldular. 6 aylıq adjuvant müalicə müddətində tədqiqat qrupunun ortalama indeksi (80%) nəzarət qrupa nisbətən (78%) əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi ( $p<0.001$ )

ECOG tərəfindən göstərilən performans statusun nəticələri Karnofski indeksi ilə müqayisə olundu. Adjuvant terapiya zamanı, ECOG-un ortalama göstəriciləri (1=normal performansdan 5= daimi yatağa məhkum olmuşa qədər dəyişilir) tədqiqat qrupunda 1.596, nəzarət qrupunda 2.067 ( $p=0.002$ ) və reabilitasiya dövründə tədqiqat qrupunda 1.11, kontrol qrupda 1.71 ( $p<0.001$ ) oldu

Tamamlayıcı terapiya kimi v.d. vitamin C təyinatının təhlükəsizliyi yan təsirlər panelində qiymətləndirildi. Lakin v.d. vitamin C-nin yan təsiri müşahidə olunmadığından bu barədə heç bir sənədləşmə aparılmadı.

Adjuvant terapiya zamanı komplementar terapiya kimi pasiyentlərdə v.d. vitamin C təyinatına qarşı dözümlülük əla (86.8%) və yaxşı (13.2%) kimi qiymətləndirildi.

**Müzakirə.** Tədqiqatın məqsədi effektivliyi aşkarlamaq üçün SV xərcəngi olan qadınlarda əməliyyat sonrası dövrün birinci ilində həyat keyfiyyəti və Paskorbin 7.5 qr-a qarşı tolerantlığı qiymətləndirmək.

HK yaxşılaşdırılması və optimallaşdırılması standart müalicə zamanı əhəmiyyətlidir, çünki kimya və şüaterapiya ilə əlaqədar yan təsirlər çox zaman dozanın azalmasına və müalicə kursunun yarımçıq dayandırılmasına səbəb olur. Şiş-destruktiv terapiyanı optimal yerinə yetirə bilmək üçün müalicə ilə əlaqədar yaranan yan təsirləri azaltmaq və qarşısını almaq çox əhəmiyyətlidir.

C vitamini alan qadınlar, şişin özü və standart müalicə səbəbindən yaranan yan təsirlərdən daha az əziyyət çəkdilər. Oxşar təsirlər reabilitasiya dövründə C vitamini qrupundakı qadınlarda da görülərək, onların demək olar ki, şikayətsiz olduğu müəyyən edildi. Həmin başlanğıc vəziyyət və müalicə şəraitinə düzəliş edildikdən sonra təsdiqləyici analiz qrupları arasında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlərin olduğunu göstərdi. Kimyaterapiya və şüaterapiya zamanı, həmçinin, reabilitasiya dövründə simptomların ümumi intensivlik göstəricisi nəzarət qrupu ilə müqayisədə tədqiqat qrupunda 1:3 və 1:2 nisbətində azaldı (Şəkil 1 və 2).

Aydın ki, tədqiqat qrupunda yan təsirlərin azalması hər iki qrup arasında kovariatlardakı qeyri-homogenliklə izah edilə bilməz, burdakı effekt məhz komplementar v.d. vitamin C müalicəsinə əsaslanır.

Xüsusilə, C vitamini ilə müalicə olunan qrupda bağırsaqlarla əlaqəli simptomlar, ürək-bulanma və iştahasızlıq, həmçinin, motivasiya yoxluğu və depressiya kimi neyrodegenerativ simptomlar daha az müşahidə olundu. C vitamini ilə müalicə olunan qrupda yorğun-



luq və yuxu pozulmaları göstəricilərinin nəticələri də diqqətəlayiqdir, çünki yuxu pozulması depressiyanın patoloji fiziologiyasında açar rolunu oynayır. Reabilitasiya dövründə yan təsir kimi qızdırmanın meydana çıxması gözlənilən hal idi.

Buna baxmayaraq, tədqiqat qrupunda ürəkbulanma və iştahasızlıq kimi bağırsaq simptomları və ya yorğunluq, depressiya, yuxu pozulmaları kimi sinir sisteminə təsir nəticəsində yaranan simptomlar hələ də daha az idi. Oxşar nəticələr terminal mərhələli xərçəng xəstələrinin 10 qram C vitamini ilə gündə 2 dəfə olmaqla 3 günlük fasilə ilə müalicəsindən sonra da müşahidə olunmuşdur. Bir həftə sonra yorğunluq, ürəkbulanma, qusma, iştahasızlıq və ağrı simptomlarının göstəriciləri əhəmiyyətli dərəcədə aşağı idi (24).

Müxtəlif ədəbiyyatlardan da məlum olduğu kimi, ümumiyyətlə şiş xəstələrində C vitamini çatışmazlığı olur. Bu məlumat SV xərçəngi olan pasiyentlər üçün xüsusilə təsdiqlənmişdir (27). Gündəlik adekvat qəbula baxmayaraq, C vitamininin qan zərdabında aşağı səviyyədə qalması cərrahiyyə, kimya və şüaterapiya zamanı RNO detoksikasiyası səbəbiylə, həmçinin, şiş hüceyrələrinin C vitaminini parçalaya bilmə xüsusiyyətinə görə C vitaminin utilizasiyasının artması ilə əlaqələndirilir. Toxuma travması və cərrahi prosedurlar oksidativ stress və yaraların sağlması zamanı metabolizmi gücləndirdiyindən orqanizmin xüsusilə də C vitamininin (31, 32) antioksidant gücünü azaldır. Bu çatışmazlığı aradan qaldırmaq üçün gündəlik ən az 3 qr v.d. vitamin C tələb olunur (33,34). Əgər xərçəng xəstələrində cərrahiyyə səbəbindən yaranan vitamin C çatışmazlığı tənzimlənməzsə, kimya və şüaterapiya başlamazdan əvvəl sistemli antioksidant səviyyəsində ciddi şəkildə azalma müşahidə olunur. Qeyri-xərçəng toxuması RNO- dan kifayət qədər qorunmamaqla yanaşı, terapiya nəticəsində daha çox RNO depolanmış olur. Vitamin C çatışmazlığı və ya ümumilikdə antioksidant qabiliyyətin aşağı düşməsi xərçəng xəstələrində tez-tez rast gəlinən və nəzər yetirilməyən bir problemdir. Buna da diqqət yetirilməlidir ki, Vitamin C konsentrasiyası ilə şiş markerləri (35), xəstəliyin progressivləşməsi və yaşam müddəti arasında əks-əlaqə mövcuddur. Bu çatışmazlıq kimyaterapiya və ya şüaterapiya qəbulundan sonra daha artmış olur.

Belə güman edilir ki, tədqiqat qrupunda v.d. 7.5 qr vitamin C tətbiqi plazmadakı vitamin C səviyyəsini bərpa edərək antioksidativ qabiliyyətin artmasına təkan verir. Qastrointestinal və neyrodegenerativ simptomlardan güclü qorunma bununla izah olunur, çünki həm selikli qişalar, həm də sinirlər oksidativ stressə qarşı çox həssasdırlar.

Effektivliklə yanaşı, antineoplastik müalicə protokolu əsasında olan müalicə ilə bərabər v.d. vitamin C-in təyinatı zamanı təhlükəsizliyin qiymətləndirilməsi hazırkı tədqiqatın aparılması üçün güclü motivasiya oldu. Paskorbin 7.5 qr qəbulu zamanı heç bir mənfi

təsir müşahidə olunmadı. Aparılan klinik tədqiqatlar nəticəsində yüksəkdozalı intravenoz vitamin C üçün nəzərdə tutulan tolerantlıq dozasının hər kq çəkiyə 1,5 qr -a qədər olduğu və əks-göstəricilərin oksalat duzları, böyrək çatışmazlığı, hemoxromatoz, qlükoza- 6 -fosfat-dehidrogenaza çatışmazlığı olmasını təsdiqlədi (20).

Hazırkı tədqiqatda v.d. vitamin C tətbiqi 6-12 ay sonra şiş dəyişkənliyinə təsir etməmişdir. Bu hal vitamin C kimi güclü antioksidantın kimyaterapiya və şüaterapiyanın effektivliyini azaltması ilə bağlı fikirləri inkar edir (4). İndiyədək heç bir klinik tədqiqat standart şişəleyhinə terapiya ilə adyuvant v.d. vitamin C arasındakı mövcud qarşılıqlı əlaqəni qiymətləndirməmişdir. Yüksək dozada əlavə vitamin C inyeksiyalarının faydası kliniki hal hesabatlarında və heyvanlar üzərində aparılmış təcrübələrdə müşahidə edilmişdir (12-14).

İn vitro tədqiqatlar göstərdi ki, şiş hüceyrələrinin askorbatla müalicəsi şiş hüceyrəsinə qarşı ekstraselülolyar prooksidant təsir göstərərək, antineoplastik dərmanlardan SV xərçəngində ən çox istifadə olunan epirubisin və 5 florurasil (10,11,) dərmanlarına qarşı həssaslığın artmasına səbəb olmuşdur. Lakin klinik tədqiqatların olmaması və kimya-radioterapiya ilə v.d. vitamin C tətbiqi arasında təhlükəsizlik sərhəddinin yoxluğu səbəbindən hazırkı tövsiyələr bu tədqiqat protokoluna əsasən təyin edildi və ciddi şəkildə tövsiyə olundu.

SV xərçəngi xəstələrinin yüksəkdozalı v.d. vitamin C (Pascorbin® 7.5 g) ilə komplementar müalicəsi zamanı standart şiş-destruktiv terapiyalara qarşı yaxşı optimallaşdırılmış tolerantlıq yaranaraq həyat keyfiyyətinə yan təsirlərin azalmasına təsir göstərilmişdir.

**Açar sözlər:** Askorbin turşusu, SV neoplaziyası, venadaxili vitamin C, yan təsirlər, cərrahiyyə.

#### ƏDƏBİYYAT:

- Wyatt G, Sikorskii A, Wills C, Su H: Complementary and alternative medicine use, spending, and quality of life in early stage breast cancer. //Nurs Res 2010.v.59(1), p.58-66
- American Cancer Society: Guidelines for using complementary and alternative medicine. www.cancer.org, 2008.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Glud L et all. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. //Cochrane Database Syst Rev 2008.v 2, CD007176
- Lawenda B, Kelly K, Ladas E, et all. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? //J Natl Cancer Inst 2008, v.100, p.773-783,
- Heaney M, Gardner J, Karasavvas N, Golde D et all. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. //Cancer Res 2008, v.68,p.8031-8038
- Espey M, Chen Q, Levine M: Comment re: Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of chemotherapy. //Cancer Res 2009, v.69,p.8830-8831
- Chen Q, Espey M, Krishna M et all.: Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a prodrug to deliver hydrogen peroxide to tissues.// Proc Natl Acad Sci USA 2005, v.102,p.13604-13609
- Kim K, Pie J, Park J et all. Retinoic acid and ascorbic acid act synergistically in inhibiting human breast cancer cell proliferation



- tion. //J Nutr Biochem 2006, v.17, p.454-462
9. Hong S, Jin D, Hahm E, Yim SH et all. Ascorbate (vitamin C) induces cell death through the apoptosis-inducing factor in human breast cancer cells. //Oncol Rep 2007, v.18, p.811-815
  10. Kurbacher C, Wagner U, Kolster B, Andreotti P, et all. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. Cancer Lett 1996, v.103, p.83-189
  11. Fromberg A, Gutsch D, Schulze D et all. Ascorbate exerts antiproliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. Cancer Chemother Pharmacol 2010, v.67, p.1157-1166
  12. El-Merzabani M, El-Aaser A, Osman A, et all. Potentiation of therapeutic effect of methanesulphonate and protection against its organ cytotoxicity by vitamin C in Ehrlich ascites carcinoma bearing mice. J Pharm Belg 1989, v.44, p.109-116
  13. Shimpo K, Nagatsu T, Yamada K et all. Ascorbic acid and adriamycin toxicity. //Am J Clin Nutr 1991, v.54, p.1298-1301
  14. Prasad SB, Giri A, Arjun J: Use of subtherapeutic dose of cisplatin and vitamin C against murine Dalton's lymphoma. PolJ Pharmacol Pharm 1992, v.44, p.383-391
  15. Padayatty S, Sun H, Wang Y, Riordan H et all. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use.// Ann Intern Med 2004, v.140, p.533-537
  16. Casciari J, Riordan H, Miranda-Massari J, Gonzalez M. Effects of high dose ascorbate administration on L-10 tumorgrowth in guinea pigs. //P R Health Sci J 2005, v.24, p.145-150
  17. Chen Q, Espey M, Sun A, Pooput C. et all. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2008, v.105, p.11105-11109
  18. Du J, Martin S, Levine M, Wagner B et all. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. //Clin Cancer Res 2010, v.16, p.509-520
  19. Pollard H, Levine M, Eidelman O, Pollard M: Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer.// InVivo 2010, v.24, p. 249-255
  20. Hoffer L, Levine M, Assouline S, Melnychuk D. et all: Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. //Ann Oncol 2008, v.19, p.1969-1974
  21. Drisko J, Chapman J., Hunter V.: The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer.// OJ Am Coll Nutr 2003, v.22, p.118-123
  22. Padayatty S, Riordan H, Hewitt S. et all.: Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. //Cmaj 2006, v.174, p.937-942
  23. Cameron E: Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer.// Med Hypotheses 1991, v.36, p.190-194
  24. Yeom C, Jung G and Song K: Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. //J Korean Med Sci 2007, v.22, p.7-11
  25. Kennedy D, Tucker K, Ladas E. et all.: Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. // Am J Clin Nutr 2004, v.79, p.1029-36
  26. Wang C, Baumgartner R, Yang D, Slattery M. et all. : No evidence of association between breast cancer risk and dietary-carotenoids, retinols, vitamin C and tocopherols in Southwestern Hispanic and non-Hispanic White women. Breast //Cancer Res Treat 2009, v.114, p.137-145
  27. Shah F, Patel J, Shukla S. et all. Evaluation of plasma non-enzymatic antioxidants in breast cancer etiology. //Asian Pac J Cancer Prev 2009, v.10, p.91-96
  28. Singh P, Kapil U, Shukla N. et all. Association between breast cancer and vitamin C, vitamin E and selenium levels: results of a case-control study in India. Asian Pac J Cancer Prev 2005, v.6, p.177-180
  29. Schneider B: Analysis of therapeutic efficacy in observational-cohort studies. Cancer Chemother Pharmacol 47: 35-37, 2001.
  30. Beuth J, van Leendert R, Basten R. et all. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticoid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany. //In Vivo 2006, v.20, p.277-284
  31. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau G. et all.: Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. //Crit Care Med 1996, v.24, p.392-397
  32. Schorah C, Downing C, Piripitsi A. et all.: Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. //Am J Clin Nutr 1996, v.63, p.760-765
  33. Nathens A, Neff M, Jurkovich G. et all.: Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. //Ann Surg 2002, v.236, p.814-822
  34. Long C, Maull K, Krishnan R, Laws H. et all.: Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. //J Surg Res 2003, v.109, p.144-148
  35. Akinloye O, Adaramoye O, Kareem O: Changes in antioxidant status and lipid peroxidation in Nigerian patients with prostate carcinoma. //Pol Arch Med Wewn 2009, v.119, p.526-532

## AZƏRBAYCANDA ÇOXSAYLI MİELOM

Ç.D. Əsədov, Z.X. Əlimirzəyeva, A.H. Şirinova, A.B.Həsənova, B.X. Bağırılı, L.Ə. Qədirova,  
N.F.Rəhimova

B.Ə Eyvazov adına Elmi-Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.

## MULTIPLE MYELOMA IN AZERBAIJAN

Ch.Asadov, Z.Əlimirzoyeva, A.Shirinova, A.Hasanova, B.Bagirli, L.Gadirova, N.Rahimova

The incidence of MM depends on the country, race and sex and is approximately 10-15% of hemoblastoses and 0.8% of all cancers. In this study analysis has been performed using information from MM database of Institute of Hematology and Transfusiology. 262 patients with newly diagnosed MM between 2011 and 2017 were included. Average age at diagnosis is  $59 \pm 10$  (30-95). Laboratory results (average): Hb level - 79 g/L, albumin level - 39 g/L, Ca level - 2.43 mmol/L, creatinin level - 158  $\mu$ mol/L, sedimentation - 63.2 mm/h, bone marrow plasma cells - 30.3 %, blood protein level - 96.8 g/L. Majority of our patients were treated with VAD, MP and VCD regimens. Recent advances in the treatment of MM, after the introduction of novel agents, have resulted in an improved survival rate that has been more than twice that was in the past. The results of epidemiological studies have shown that the prevalence of MM in our country is one of the lowest in Europe.

**Key words:** multiple myeloma, epidemiology, morbidity, spread of the disease, duration of survival.

Çoxsaylı mielom (ÇM) sümük iliyində hemo-  
poezi və osteoklastik sümük rezorbsiyasını impulsiv  
aktivləşdirən, monoklonal paraprotein olan M-proteinin  
sidikdə və qanda artmasına səbəb olan hüceyrələrin  
proliferasiyası ilə xarakterizə olunan klonal plazmatik  
hüceyrə törəməsidir [1]. ÇM-in rastgəlinmə tezliyi ölkə,  
 irq və cinsiyyətə bağlıdır və hemoblastozların təxminən  
 10-15% -ni və bütün şişlərin 0,8% -ni təşkil edir [2]. Coğ-  
 rafi olaraq dünyanın müxtəlif bölgələrində rastgəlinmə  
 tezliyi çox fərqlənir və Avstraliya, Yeni Zelandiya,  
 Avropa və Şimali Amerikanın sənaye bölgələrində bu  
 göstərici maksimumdur [3]. ABŞ-da ÇM-in rastgəlinmə  
 tezliyi ortalama 4-5 ilkin xəstələnmədir, Afro-Amerika  
 əhalisi arasında ildə bu göstərici 100 min əhaliyə 9-10-  
 dur [4, 5]. Əksinə, Şərqi Asiyada xüsusilə Yaponiyada  
 bu göstərici aşağıdır və hər il 100 min əhaliyə düşən il-  
 kin xəstələnmə 1,2-dən artıq olmur. Cənubi Koreya (1,4)  
 [6], Çin (1,3) [7] və Tayvan [8] ÇM-in az rast gəlinmə  
 ölkələr sırasına daxildir (hər il 100 min əhaliyə 1,8).  
 ÇM sağalmayan mürəkkəb patologiya olaraq qalır və  
 buna görə də müalicənin əsas məqsədi ümumi sağqal-  
 manı (ÜS) uzatmaqdır. Bu göstərici ölkədən asılı olaraq  
 dəyişir və bu ölkədəki tibbi xidmətin keyfiyyətindən  
 asılıdır. Bortezomib ilə müalicə dövründən əvvəl ÇM-  
 də 5 illik ÜS 15-20%-dən çox olmamışdır lakin, 2004-  
 2017-ci illərdə bu göstəricilərdə əhəmiyyətli dərəcədə  
 artım qeyd edilmişdir. Xüsusilə, iqtisadi cəhətdən inki-  
 şaf etmiş ölkələrdə bu göstərici daha yüksəkdir. Buna  
 səbəb, ÇM-in müalicəsində keyfiyyətli dəyişikliklərin  
 baş verməsi xüsusilə, yeni hədəf (tarqet) terapiyasının  
 (bortezomib, lenalidomid) istifadəsidir [9].

Onkohematoloji xəstələrə göstərilən tibbi yardı-  
 mı yaxşılaşdırmaq məqsədilə Azərbaycan Respublikası

Nazirlər Kabineti 2016-cı ilin sonunda “2017-2021-  
 ci illər üçün qanın bədxassəli xəstəlikləri ilə mübarizə  
 üzrə Tədbirlər Proqramı”nı təsdiq etmişdir. Bu proq-  
 ramın yerinə yetirilməsi xəstəliyin diaqnostikasını və  
 müalicəsini təkmilləşdirməyə yeni imkanlar yaratmış-  
 dır. Bu baxımdan ölkəmizdə ÇM-in yayılmasının, bu  
 xəstəliyin xüsusiyyətlərinin və aparılan müalicənin  
 səviyyəsinin öyrənilməsi çox aktualdır.

**Tədqiqatın məqsədi.** Tədqiqatın məqsədi  
 Azərbaycanda ÇM xəstəliyinin epidemiologiyası-  
 nın, xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi və müalicəsinin  
 qiymətləndirilməsidir.

**Material və metodlar.** Tədqiqatda müşahidə vahidi  
 kimi klinik, instrumental və laboratoriya müayinələri ilə  
 təsdiq olunmuş ÇM diaqnozu qoyulmuş xəstələr götü-  
 rülmüşdür. Respublika üzrə bütün ÇM-li xəstələrin di-  
 aqnostikasının və müalicəsinin B.Eyvazov adına Elmi-  
 Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunda  
 aparılmasını nəzərə alaraq təhlillər bu müəssisənin ÇM  
 məlumat bazasından istifadə edilərək həyata keçiril-  
 mişdir. Müşahidə ucdantutma (bütün hadisələri əhatə  
 etməklə) üsulu ilə aparılmışdır. 2011 və 2017-ci illər  
 arasında ÇM diaqnozu qoyulan 262 xəstə tədqiq edil-  
 mişdir.

ÇM xəstələrinin cinsi, diaqnoz qoyulma anında yaşı,  
 yaşama müddəti, klinik və laboratoriya xüsusiyyətləri  
 tədqiq edilmiş və müalicənin qiymətləndirilməsi aparıl-  
 mışdır.

Epidemioloji analiz mütləq və intensiv yayılma  
 göstəricilərinin hesablanmasından ibarətdir. ÇM ilə ilkin  
 xəstələnmə səviyyəsini səciyyələndirmək üçün 2011-  
 2017-ci illərdə ilk dəfə qeydiyyatla alınmış xəstələrin  
 sayından istifadə olunmuşdur.

Respublika üzrə ÇM ilə ilkin xəstələnmə (incidence) səviyyəsi aşağıdakı formulla hesablanmışdır:

$$\text{İlkin xəstələnmə} = \frac{\text{Təqvim ilində ilk dəfə aşkar edilmiş xəstələrin sayı} \times 100000}{\text{Təqvim ilində əhalinin sayı}}$$

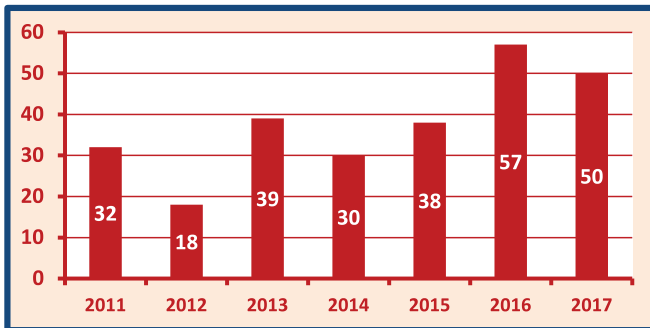
ÇM xəstəliyinin əhali arasında yayılması (prevalence) aşağıdakı formulla hesablanmışdır:

$$\text{Xəstəliyin yayılması} = \frac{\text{Təqvim ilində qeydiyyatda olmuş bütün xəstələrin sayı} \times 100000}{\text{Təqvim ilində əhalinin sayı}}$$

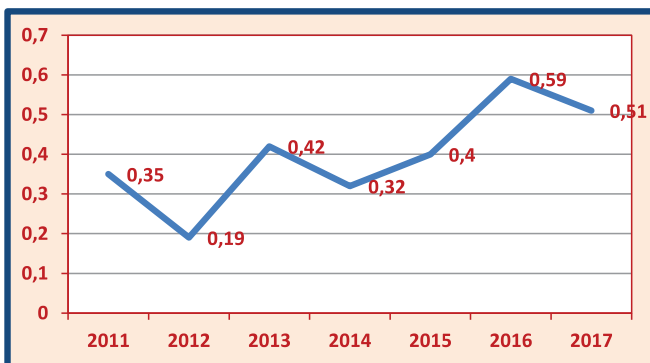
Respublika əhalisinin sayı barədə məlumatlar Azərbaycan Respublikası Dövlət Statistika Komitəsinin saytında ([www.stat.gov.az](http://www.stat.gov.az)) təqvim illəri üzrə nəşr edilmiş məcmuələrdən götürülmüşdür.

Bundan əlavə xəstələrin laboratoriya göstəriciləri və aparılan müalicənin qiymətləndirilməsi həyata keçirilmiş, diaqnoz qoyulduqdan sonra yaşama müddəti və sağqalma göstəriciləri hesablanmışdır.

**Nəticələr və onların müzakirəsi.** 2011-2017-ci illərdə ÇM ilə ilkin xəstələnmə göstəriciləri Şəkil 1 və 2-də verilmişdir.



Şəkil 1. 2011-2017 illərdə ilkin diaqnoz qoyulan ÇM xəstələrinin sayı



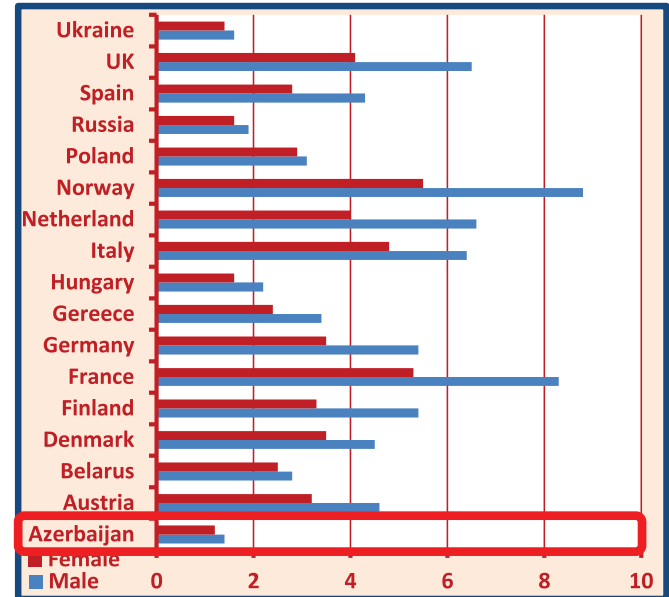
Şəkil 2. 2011-2017-ci illərdə ÇM ilə ilkin xəstələnmə göstəriciləri

Şəkil 1-dən göründüyü kimi, xəstələrin sayının artımı düz xətlə getməsə də artma tendensiyası sübhəsidir. Ən az ilkin xəstə sayı 2012-ci ildə (18 xəstə), ən çox ilkin xəstə sayı isə 2016-cı ildə (57 xəstə) müşahidə edil-

mişdir. Dörd il ərzində (2012-2016) xəstələrin sayı 3,2 dəfə artmışdır.

Şəkil 2-də göstərilən qrafikdəki dəyişikliklərin Şəkil 1-dəki dəyişikliklərə uyğun olması xəstələrin sayının artmasını yalnız ölkəmizdə əhalinin ümumi sayının artması ilə izah etməyə əsas vermir.

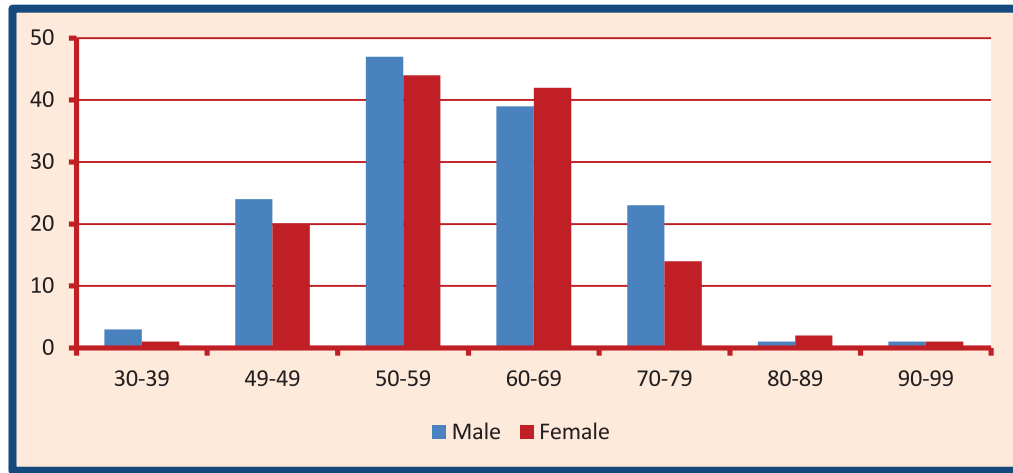
Bizim hesablamalara görə Azərbaycanda ÇM-in yaşa görə rastgəlinmə tezliyi kişilər üçün 1,38 / 100.000 və qadınlar üçün 1,24 / 100.000-dir. Bu göstəriciləri Avropa ölkələrində müəyyən edilmiş göstəricilərlə müqayisə etsək görürük ki, bizim ölkəyə məxsus xəstələnmə tezliyi digər Avropa ölkələrindən azdır (Şəkil 3).



Şəkil 3. Avropa ölkələrində 100000 əhaliyə düşən ÇM xəstələrinin say göstəriciləri

Şəkil 3-dən göründüyü kimi, bu göstərici üzrə liderlik Norveç, Fransa, Niderland, Böyük Britaniya, Almaniya və İtaliya kimi ölkələrə məxsusdur. Ukrayna, Macarıstan və Belarusda bu xəstəlik nisbətən az yayılmışdır. Azərbaycanda xəstəliyin az yayılması yalnız ilkin xəstəlik göstəricilərinin az olması ilə izah oluna bilməz. Bu göstəricinin aşağı səviyyədə olması Azərbaycanda inkişaf etmiş ölkələrə nisbətən sağqalma müddətinin az olmasıdır.

ÇM xəstələrinin yaş qrupuna görə paylanmasının təhlili göstərmişdir ki (Şəkil 4), ÇM ən çox 50-59 yaş qrupundakı kişilərdə və qadınlarda aşkar edilmişdir. Nisbətən az sayda xəstə 60-69 yaş qrupunda müşahidə olunur və bu qrupda qadınlar kişilərə nisbətən üstünlük təşkil edir. Qadınların kişilərə nisbətən daha çox xəstələnməsi 80-89 yaş qrupuna da məxsusdur, 40-49 və 70-79 yaş qrupundakı xəstələrin sayı təqribən bərabərdir və kişilər qadınlara nisbətən üstünlük təşkil edir. 30-39 yaş qrupunda da kişilərin üstünlüyü mövcuddur. 90-99 yaş qrupunda isə qadın və kişilərin sayı bərabərdir. Bütün xəstələri götürdükdə diaqnoz anında orta yaş  $59 \pm 10$  təşkil edir (xəstələrin yaşı 30-dan 95 yaşa kimi tərəddüd edir).

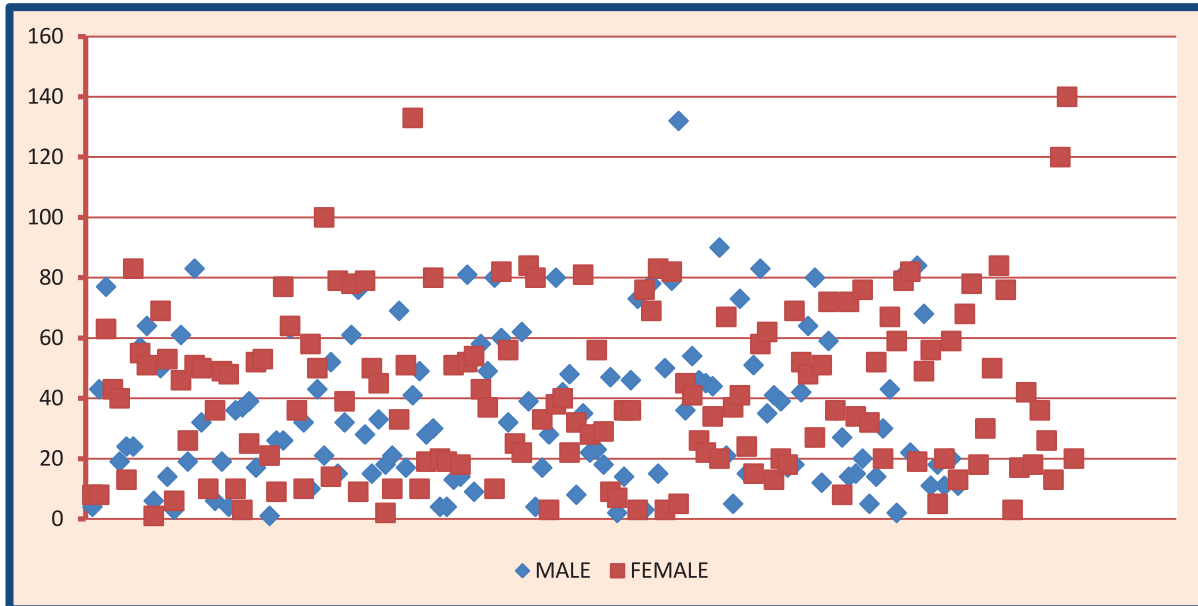


Şəkil 4. ÇM xəstələrinin yaş qrupuna görə paylanması

ÇM xəstələrinin cinsiyyətə görə qruplaşdırılmasının təhlili göstərir ki, bütün xəstələrdə, həmçinin 55 yaşdan kiçik və yaşlı xəstələrdə kişi xəstələrinin sayı qadınlardan daha çoxdur. Bütün xəstələr üzrə kişi 53%, qadın 47%-dir. 55 yaşdan cavan xəstələr üzrə kişi 57%, qadın 43%, 55 yaşdan yuxarı xəstələr üzrə isə kişi 52%, qadın 48%-dir. Azərbaycanda ÇM xəstələrinin arasında kişi və qadın nisbəti 1,0 / 0,75 təşkil edir. Bu göstərici Avropa ölkələrində qeyd olunmuş göstəricilərə tam uyğundur [10, 11, 12].

ÇM-li xəstələrin diaqnoz qoyulduğu vaxtdan yaşama müddəti şəkil 5-də göstərilmişdir.

Ən yüksək göstərici Abşeronda (100 min əhaliyə 4,09 xəstəlik hadisəsi), ən aşağı isə Naxçıvanda (100 min əhaliyə 0,66 xəstəlik hadisəsi) müşahidə edilir. ÇM ilə xəstələnmə tezliyinin ən çox Abşeron iqtisadi coğrafi rayonunda olması bizim fikrimizcə qanunauyğundur. Abşeron ekoloji cəhətdən ölkəmizin ən əlverişsiz ərazisidir. Təkcə onu demək kifayətdir ki, Respublikada istehsal olunan sənaye məhsulunun 60%-i bu rayonun payına düşür. Rayonun iqtisadiyyatında neft və qazçıxarma, neft emalı, neft kimyası və kimya, maşınqayırma, qara və əlvan metallurgiya və energetika üstünlük təşkil edir. Abşeronda atmosfer havası da son dərəcədə



Şəkil 5. ÇM-li xəstələrin diaqnoz qoyulduğu vaxtdan yaşama müddəti (ay)

Diaqnoz qoyulduqdan sonra orta yaşama müddəti  $39,2 \pm 26,7$  ay (diapazon - 1 aydan 140 aya qədər) təşkil etmişdir (kişilərdə  $38,7 \pm 26,6$ , qadınlarda  $39,3 \pm 26,7$  ay).

ÇM xəstələrinin Azərbaycanın iqtisadi-coğrafi zonalar üzrə paylanması Cədvəl 1-də verilmişdir.

ÇM xəstələrinin Azərbaycanın iqtisadi-coğrafi bölgələr üzrə paylanmasının tədqiqi (Cədvəl 1) göstərir ki, bu xəstələrin yayılması müxtəlif zonalarda fərqlidir.

çirklənmişdir. Bu çirklənmənin əsas mənbələri avtomobil nəqliyyatı və neft kimya müəssisələridir [13].

ÇM xəstələrinin bəzi laboratoriya göstəriciləri Cədvəl 2-də öz əksini tapmışdır.

Cədvəldən göründüyü kimi, ÇM zamanı xəstələrdə anemiya, zülal, kreatinin, sümük iliyində plazmatik hüceyrələrin miqdarının və EÇS-nin artması müşahidə edilir.



Cədvəl 1. ÇM xəstələrinin Azərbaycanın iqtisadi-coğrafi zonalar üzrə paylanması

| İqtisadi-coğrafi zona | Abşeron | Aran | Lənkəran | Quba-Xaçmaz | Dağlıq Şirvan | Şəki-Zaqatala | Yuxarı Qarabağ* | Naxçıvan |
|-----------------------|---------|------|----------|-------------|---------------|---------------|-----------------|----------|
| Xəstələrin sayı       | 115     | 73   | 15       | 12          | 6             | 15            | 11              | 3        |
| Xəstəliyin yayılması  | 4,09    | 3,67 | 1,63     | 2,22        | 1,92          | 2,45          | 1,63            | 0,66     |

Qeyd: \*- yalnız azərbaycanlılar nəzərə alınmışdır

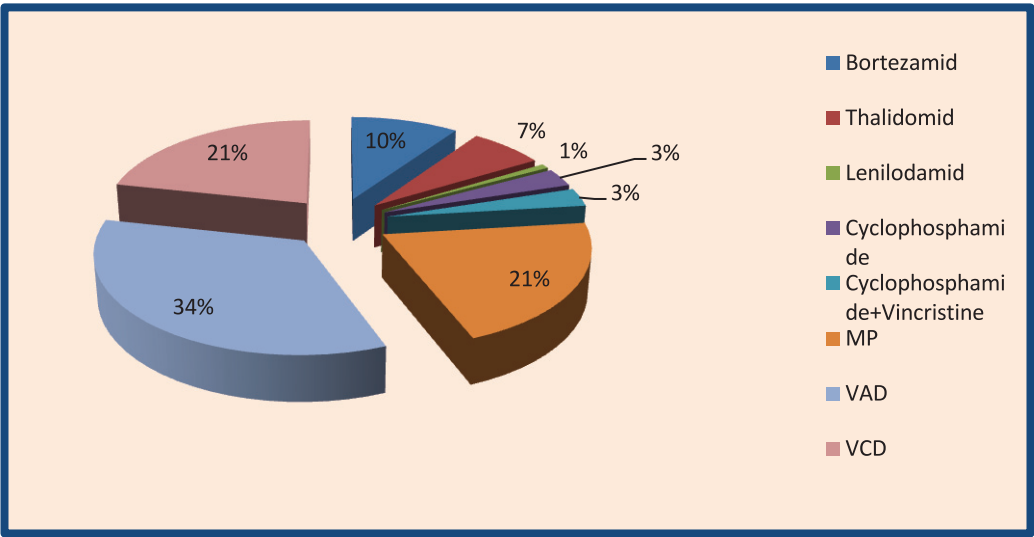
Cədvəl 2. ÇM xəstələrinin laboratoriya göstəriciləri

| Göstəricilər                          | Bütün xəstələr | 55 yaş altı | 55 yaş üstü |
|---------------------------------------|----------------|-------------|-------------|
| Hb (g/L)                              | 79 ± 25        | 78 ± 20     | 78 ± 19     |
| Albumin (g/L)                         | 39 ± 10        | 40 ± 11     | 39 ± 12     |
| Ca (mmol/L)                           | 2,62 ± 0,72    | 2,78 ± 0,81 | 2,82 ± 0,85 |
| Kreatinin (umol/L)                    | 158 ± 133      | 155 ± 44    | 162 ± 142   |
| EÇS (mm/h)                            | 63 ± 20        | 62 ± 15     | 64 ± 19     |
| Sümük iliği plazmatik hüceyrələri (%) | 30 ± 14        | 31 ± 13     | 29 ± 12     |
| Qanda ümumi zülal (g/L)               | 97 ± 26        | 98 ± 27     | 97 ± 24     |

Müəyyən edilmişdir ki, standart sitogenetik metodla ÇM zamanı xəstələrin təqribən 30-40%-ində kariotipin müxtəlif klonal mutasiyaları aşkar edilir. FISH metodunun tətbiqi çoxsaylı xromosom aberrasiyalarını müəyyən etməyə imkan verir. Xəstəliyin proqressivləşməsi zamanı bu mutasiyaların rast gəlinmə tezliyi daha yüksək olur. ÇM üçün təsadüfi olmayan spesifik bir neçə əsas xromosom translokasiyası müəyyən edilmişdir [14, 15]. Bu məlumatlara əsasən biz, ÇM xəstələrinin molekul-

dir. Tədqiqatlar davam etdirilir.

Azərbaycanda ÇM xəstələrinin müalicəsi Səhiyyə Nazirliyi tərəfindən təsdiq edilmiş protokol üzrə aparılır [16]. ÇM xəstələrinin müalicəsi ilə bağlı məlumatların araşdırılması göstərmişdir ki, xəstələrin əksəriyyəti VAD – Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon (34%), MP – Merfalan, Prednizolon (21%) və VCD – Velkeyd, Siklofosfamid, Deksametazon (21%) protokolu ilə müalicə olunur (Şəkil 6).



Şəkil 6. ÇM-nin Azərbaycanda birinci xətt terapiyası

yar-sitogenetik medodla (FISH) 12 ən çox rast gəlinən əsas xromosom translokasiyalarının (D13S25 Deletion, D13S319 Deletion, CKS1B\CDKN2C(P18) Amplification/Deletion, IGH\MYEOV Translocation, IGH\MAFB Translocation, IGH\FGFR3 Translocation,13q14.3 Deletion, IGH\MAF Translocation, IGH\CCND1 Translocation, IGH\CCND3 Translocation, P53 Deletion, IGH Breakapart) müayinələrini aparırıq. Məqalə hazırlanan müddətdə cəmi 11 ÇM-li xəstədə bu müayinələr həyata keçirilmişdir. Hələlik hər-hansı bir nəticəyə gəlmək tez-

Bəzi xəstələrdə (10%) bortezomib monoterapiyası aparılmışdır. VCD protokolu və bortezomib monoterapiyası 2017-ci ildən başlayaraq istifadə olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, xəstələr bortezomib preparatı ilə 2017-ci ildən etibarən onkohematologiyaya dair dövlət proqramı çərçivəsində təmin edilir. Yalnız az miqdarda xəstələrdə talidomid (7%), lenolidomid (1%) və ya siklofosfamid (3%) və siklofosfamid+vinkristin (3%) ilə müalicə aparılmışdır. Talidomid və ya Lenolidomidin məhdud istifadə olunmasının səbəbi preparatların

qiymətlərinin yüksək olmasıdır.

**Nəticə.** ÇM-in müalicəsində son dövrdə yeni dərman preparatlarının tətbiq olunmasından sonra, yaşama müddəti əvvəlki illərə nisbətən iki dəfədən çox olmuşdur. Epidemioloji araşdırmaların nəticələrinə görə, ölkəmizdə ÇM-in yayılması Avropada ən aşağı səviyyədədir. Müalicənin nəticələri bu günə qədər inkişaf etmiş ölkələrdə əldə edilən nəticələrlə hələ də ayaqlaşa bilmir. 2017-ci ildə onko-hematologiya üzrə dövlət proqramının Azərbaycanada qəbulu nəticəsində ÇM-li xəstələrdə müalicə üçün müasir dərman vasitələrindən istifadə etmək mümkün olmuşdur. Ümid edirik ki, yaxın vaxtlarda bu xəstəlikdən əziyyət çəkən xəstələrin müalicəsində yüksək standartlara nail olunacaqdır.

**Açar sözlər:** çoxsaylı mielom, epidemiologiya, xəstələnmə, yaşama müddəti.

### ƏDƏBİYYAT

1. Bergsagel DE, Bergsagel PL. Epidemiology and etiology of plasma cell neoplasms. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. Multiple Myeloma and Related Disorders. // London: Arnold; 2004, p.15-45.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. //Semin Oncol 2016, v.43, p.676-681.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. //CA Cancer J. Clin 2007, v.57, p.43-66.
4. Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Baggaley R.F. et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. // Pharmacoeconom Drug Saf 2016, v.25, p.871-879.
5. Rosenberg P.S., Barker K.A., Anderson W.F. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity. //Blood 2015, v.125, p.410-412.
6. Hong J., Lee J.H. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. // Korean J Intern Med 2016, v.31, p.820-834.
7. Chen X.C., Chen X.Z. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. //Lancet Oncol 2014, v.15, p.471-472.
8. Chen J.H., Chung C.H., Wang Y.C. et al. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. //PLoS One 2016, v.11, e0167227.
9. Pulte D., Jansen L., Castro F.A. et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. //Br J Haematol 2015, v.171, p.189-196.
10. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S. et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. //Blood 2010, v.116, p.5501-5506.
11. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. //Semin Oncol 2016, v.43, p.676-681.
12. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. //Recent Results Cancer Res 2011, v.183, p.25-35.
13. Əsədov Ç., Əlimirzəyeva Z., Kərimov A. /Azərbaycanda leylozların epidemiologiyası, Bakı, 2012, 183 səh.
14. Prideaux S., O'Brien E., Chevassut T. The Genetic Architecture of Multiple Myeloma. Adv Hematol. 2014. doi: 10.1155/2014/864058.
15. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level. //Blood. 2015, v.125, p.1870-1876.
16. Əsədov Ç., Bağirov İ., Qədimova E., Əlimirzəyeva Z., Qızıyeva S. /Çoxsaylı mielomanın diaqnostikası və müalicəsi üzrə klinik protokol. Bakı, 2010. 48 səh.

# UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİNİN ERKƏN DİAQNOSTİKASINDA İMMUNOGLOBULİN VƏ SİTOKİNLƏRİN ƏHƏMİYYƏTİ

*I.A.Səfərova*

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

## IMMUNOGLOBULINS AND CYTOKINES IMPORTANT EARLY DIAGNOSISIN THE CERVIX CANCER

*I.Safarova*

The article provides information on the research done to investigate the levels of some immunoglobulins and cytokines in the blood of patients with cervix cancer. A total of 53 patients with UBX, 25 patients with uterine neck leukoplakia and 12 healthy individuals were included in the blood of some immunoglobulins (IGM, IGG) and cytokines (TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6 and IL-10). In the study, it was determined that the concentration of cytokines and immunoglobulins in the blood of leukoplakia patients increased, compared with the control group, the incidence of IL-2, IL-6 and  $\alpha$ -SNF in patients with UBX was 7.7 times, times, and statistical growth of 3.8 times.

**Key words:** cervix cancer, leucoplakia, immunoglobulins, cytokines.

Hal hazırkı dövrdə uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) qadın cinsiyyət orqanlarının bədxassəli şişləri arasında geniş yayılmışdır. Dünyada hər il qeydə alınan 500000 UBX xəstəsinin 234000-i letal sonluqla ilə nəticələnir. 15-40 yaşlı qadınlar arasında bədxassəli yenitörəmələrdən ölüm göstəricilərinə görə UBX 15%-lə süd vəzi xərçəngindən sonra 2-ci yeri tutur [1,2]. UBX-nin 5 illik yaşama göstəricisi xəstəliyin I mərhələsində 98%, II mərhələsində 70-94%, III mərhələsində 40-76%, IV mərhələsində 18-53%, V mərhələsində isə 6-29% təşkil edir [3]. Müəyyən edilmişdir ki, UBX-nin yaranması və proqressivləşməsində ümumi və yerli immun sistemləri arasındakı birbaşa və dolayı əlaqə böyük əhəmiyyət kəsb edir [4]. Son zamanlar UBX-nin patogenezinə immun sisteminin mühüm göstəriciləri olan sitokinlər geniş öyrənilməkdədir. Sitokinlər əsas signal molekulaları olub, makrofaq və limfositlərin spesifik və qeyri spesifik immun cavabını təmin edir. Digər spesifik hüceyrə reseptorları ilə birlikdə sitokinlər immun sistem hüceyrələrinin proliferasiya, differensiasiya və miqrasiyasına stimulyasiyaedici və ya zəiflədici təsir göstərir. İltihab sitokinləri kompleks şəkildə orqanizmin qeyri-spesifik antibakterial, virusəleyhinə və şişəleyhinə müdafiəsini təşkil edirlər. Sübut edilib ki, UBX iltihab sitokinlərinin və limfositlərin sintezi və sekresiyasının sürətlənməsi, o cümlədən hiperkoagulyasiya ilə müşayiət olunur [5,6]. UB qadın cinsiyyət aparatında immunoloji aktivliyinə görə əsas yeri tutur və yerli immunitetin əmələ gəlməsini təmin edir. Servikal seliyanın tərkibində əsasən İgA, İgG və İgM immunoqlobulinlərinə rast gəlinir. Selikli qışaların xroniki xəstəlikləri zamanı lokal olaraq sintez olunan immunoqlobulinlərin defisiti yerli immun pozğunluqlarına səbəb olur. Son illərin tədqiqatları göstərir ki, UB-nun bədxassəli zədələnmələri zamanı əksər hallarda immunokompetent

hüceyrələr və sitokinlər arasındakı nisbət pozulur. İltihab sitokinlərinin sintezi və sekresiyasının sürətlənməsi immunokompetent hüceyrələrin səthində lokalizə edilmiş reseptorların və şiş antigenlərinin struktur pozğunluğuna səbəb ola bilər. Bu da öz növbəsində şişəleyhinə yerli immunoloji cavabın zəifləməsinə gətirib çıxarır [4,6]. Əldə edilən ədəbiyyat mənbələrində UB-nun fon, xərçəngönü və xərçəng xəstəliyi zamanı iltihab sitokinlərinin, həmçinin qeyri spesifik rezistentlik amillərinin və humoral immunitetin göstəricilərinə dair əlverişli məlumatlara çox az rast gəlinir. UBX zamanı sitokinlərin və immunoqlobulinlərin kompleks tədqiqi servikal epitelinin displaziya və neoplaziyalarının patogenetik mexanizmlərinin araşdırılmasında və o cümlədən xəstəliyin erkən diaqnostikasında mühüm əhəmiyyət kəsb edə bilər.

**Tədqiqatın məqsədi.** UBX və uşaqlıq boynu leykoplagiyasının erkən diaqnostikasında bəzi sitokinlərin (İL-2, İL-6, İL-10 və TNF $\alpha$ ) və immunoqlobulinlərin (İgM və İgG) rolunun öyrənilməsindən ibarətdir.

**Tədqiqatın materialı və metodları.** Tədqiqat işinə 2014-2017-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında UBX ilə müayinə və müalicə olunmuş 53 nəfər xəstənin qan materialları daxil edilmişdir. Kontrol qrupu 12 nəfər sağlam şəxs, müqayisə qrupunu isə 25 nəfər uşaqlıq boynu leykoplagiyası olan şəxslər təşkil etmişdir. Uşaqlıq boynu xərçənginin kompleks diaqnostikası USM, KT, MRT, kolposkopiya, morfoloji və laborator müayinə üsullarından istifadə edilməklə aparılmışdır.

Qan serumunda sitokinlərin və immunoqlobulinlərin bəzi nümayəndələrinin: İL-2, İL-6, İL-10, TNF $\alpha$ , İgM, İgG-nin qatılığı "BEST" (Rusiya Federasiyası) firmasının reaktiv dəsti vasitəsilə immunoferment analiz üsullu ilə təyin edilmişdir. Biokimyəvi analiz üsulları

Azərbaycan Tibb Universitetinin klinik Biokimya laboratoriyasında həyata keçirilmişdir.

Materialların statistik işlənməsi t-Styudent meyarından istifadə etməklə parametrik, Uilkokson-Manna-Uitni meyarından istifadə etməklə qeyri-parametrik üsulla aparılıb. İşlənən testlərin həssaslığı və spesifikliyi xüsusi ROC əyriyələri əsasında müəyyən edilmişdir.

#### Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.

Aparılmış tədqiqat işində UBX və UB leykoplasiyası olan xəstələrin, o cümlədən kontrol qrupuna daxil olan şəxslərin qan serumunda bəzi sitokinlərin (İL-2, İL-6, İL-10 və TNF $\alpha$ ) qatılığı təyin edilmiş, alınan nəticələr cədvəldə təqdim edilmişdir (cədvəl 1).

**Cədvəl 1.** UBX və UB leykoplasiyası olan xəstələrin qan serumunda sitokinlərin qatılığının dəyişilməsi ( $M \pm m$ ), (minimum-maksimum)

| Göstəricilər          | Qruplar                      |                                  |                                     |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                       | Kontrol (n=12)               | Uşaqlıq boynu xərçəngi (n=53)    | Uşaqlıq boynu leykoplasiyası (n=25) |
| İL-2, pq/ml           | 4,1 $\pm$ 0,2<br>(3,2-5,0)   | 31,2 $\pm$ 2,2**<br>(4,2-61,9)   | 8,1 $\pm$ 0,8*<br>(3,6-14,2)        |
| İL-6, pq/ml           | 2,22 $\pm$ 0,30<br>(1-3,8)   | 6,70 $\pm$ 0,28**<br>(3,4-12,50) | 3,11 $\pm$ 0,15*<br>(2,2-5,1)       |
| İL-10, pq/ml          | 11,6 $\pm$ 0,5<br>(9,1-14,9) | 14,4 $\pm$ 0,5<br>(7,3-21)       | 12,1 $\pm$ 0,5<br>(8,3-16,7)        |
| TNF- $\alpha$ , pq/ml | 3,6 $\pm$ 0,2<br>(2,6-4,8)   | 22,8 $\pm$ 1,6**<br>(3-42,4)     | 6,0 $\pm$ 0,3*<br>(3,5-8,5)         |

Qeyd: \*-kontrollamüqayisədə, \*\*-leykoplasiyalı xəstələrlə müqayisədə.

İL-2, İL-6 və TNF- $\alpha$  sitokinləri makrofaqlarda sintez edilir və iltihab prosesinin mühüm nizamlayıcılarına aiddir. İltihab sitokinləri endotelial hüceyrələrin səthində adheziya molekulalarının ekspresiyasını sürətləndirir. Adheziya molekulaları neytrofillərin, monosit və makrofaqların endotelial hüceyrələrlə qarşılıqlı təsirini həyata keçirir. İmmun cavabın ilkin mərhələsində İL-6 və TNF- $\alpha$  sitokinləri makrofaqların şişəleyhinə sitotoksiki effektini induksiya edirlər [5,6].

Aparılmış tədqiqatlardan görünür ki, leykoplasiyalı xəstələrin qan serumunda iltihab törədici sitokinlərin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır. İL-2-nin orta riyazi qatılığı bu qrupda 8,1  $\pm$  0,8 pq/ml təşkil edir, qrup daxilində isə 3,6 pq/ml ilə 14,2 pq/ml arasında dəyişir. Kontrolla müqayisədə İL-2-nin qatılığının 2 dəfə ( $p < 0,01$ ) azaldığı müşahidə edilir.

İL-2 müxtəlif lokalizasiyalı neoplaziyaların patogenezinə mühüm rol oynayır. Onun əsas prodüsentləri T-helperlərdir. Bir sıra bioloji aktiv maddələr, o cümlədən İL-1, İL-6 və TNF- $\alpha$ , interferonlar İL-2-nin sintezini stimulyasiya edirlər. İL-2 əsasən aktivləşmiş limfositlərə və təbii killerlərə təsir göstərir. İL-2 T-hüceyrələrdə digər sitokinlərin, o cümlədən İFN, TNF- $\alpha$ -nın sintezini sürətləndirir [7].

İL-6 immunoloji cavab və iltihab reaksiyalarının ən aktiv sitokinlərindən biridir, belə ki, İL-6 monosit- və makrofaqları aktivləşdirərək iltihab cavab reaksiyasının yaranmasını şərtləndirir. O, əsasən T-limfositləri, makrofaqlar, fibroblastlar və endotelial hüceyrələrdə sintez

edilir. İL-6 plazmatik hüceyrələrdə immunqlobulinlərin bütün siniflərinin sintezini stimulyasiya edir [8].

UB leykoplasiyası olan xəstələrdə İL-6-nın qatılığının da kontrolla müqayisədə 1,4 dəfə (40,4%,  $p < 0,01$ ) artması müəyyən edilmişdir. Bu interleykinin qatılığının minimal göstəricisi 2,2 pq/ml, maksimal göstəricisi 5,1 pq/ml, orta qatılığı isə 3,11  $\pm$  0,15 pq/ml təşkil edir.

Alınmış nəticələr göstərir ki, TNF- $\alpha$ -nın qatılığı tədqiq edilən bu qrup xəstələrin qan serumunda kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 1,7 dəfə (69,2%) artır, belə ki, onun orta riyazi qatılığı 6,0  $\pm$  0,3 pq/ml təşkil edir. Qrup daxilində TNF- $\alpha$ -nın qatılığı 3,5 pq/ml ilə 8,5 pq/ml arasında dəyişir.

TNF- $\alpha$  əsasən makrofaqlarda, viruslar, endotoksinlər və digər sitokinlərin təsiri ilə sintez edilir, əsas hədəfləri isə neytrofillərdir. TNF- $\alpha$  da çox funksiyalı sitokindir, o, endotel hüceyrələrində adheziya molekulalarının ekspresiyasını, kəskin mərhələ zülallarının və prostoqlandinlərin sintezini sürətləndirir, müxtəlif hüceyrələr üçün xemotaksiki effektdə malikdir. TNF- $\alpha$  İL-1, İL-6, İL-12 və İL-18 sitokinlərinin ekspresiyasını induksiya edir. VEGF-in ekspresiyasını, adheziya molekulaların sintezini artıraraq iltihab ocağında T-limfositləri və neytrofilləri aktivləşdirərək, apoptozu induksiya edir, bu onun kanserogeniz prosesində sitotoksik təsirini şərtləndirir. Bundan əlavə, TNF- $\alpha$ -nın angiogeneza stimulyedici təsir göstərərək şişin ətrafının formalaşmasında, iltihab törədici sitokinlərin və neytrofillərin cəlb edilməsində, xroniki iltihab reaksiyalarında xüsusi rol oynayır, bu da sitokinlərin iltihab və bədxassəli transformasiya arasında əlaqə yaranmasında mühüm əhəmiyyət kəsb etdiyini göstərir [9].

İL-10-nun qatılığı isə kontrol hədlərindən çox az fərqlənir, belə ki, onun qatılığının orta riyazi göstəricisi 12,1  $\pm$  0,5 pq/ml təşkil edir. Bu qrupda İL-10-nun qatılığı 8,3 pq/ml ilə 16,7 pq/ml arasında variasiya edir.

Məlumdur ki, İL-10 Th1 hüceyrələrinin inhibitorudur və əsasən Th2-hüceyrələrində, monositlərdə və T-sitotoksiki hüceyrələrdə sintez edilir. O, iltihab törədici sitokinlərin və makrofaqların aktivliyini azaldaraq iltihab proseslərinin proqresivləşməsinin qarşısını alır [10].



UBX olan xəstələrin qan serumunda İL-2, İL-6 və TNF- $\alpha$ -nın qatılığı kontrol qrupun və leykoplagiyalı xəstələrin müvafiq göstəricilərinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə artır.

İL-2-nin qatılığı qrup daxilində 4,2 pq/ml ilə 61,9 pq/ml arasında dəyişir və orta göstəricisi 31,2 $\pm$ 2,2 pq/ml təşkil edir. Nəticələrdən görüldüyü kimi, İL-2-nin qatılığı UBX olan xəstələrdə kontrola nisbətən 7,7 dəfə ( $p<0,001$ ) artır. Leykoplagiyalı xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə isə 3,8 dəfə ( $p_1<0,001$ ) yüksəkdir.

İL-6-nın qatılığı 6,70 $\pm$ 0,28 pq/ml təşkil edir və qrup daxilində isə 3,4 pq/ml ilə 12,5 pq/ml arasında dəyişir. Görüldüyü kimi, İL-6-nın qatılığı kontrol göstəricilərinə nisbətən 3,0 dəfə ( $p<0,001$ ), leykoplagiyalı xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 2,2 dəfə ( $p_1<0,001$ ) artır.

UBX olan xəstələrin qan serumunda TNF- $\alpha$ -nın qatılığı orta hesabla 22,8 $\pm$ 1,6 pq/ml, qrup daxilində minimal və maksimal həddləri, müvafiq olaraq 3 pq/ml və 42,4 pq/ml təşkil edir. Bu qrupda TNF- $\alpha$ -nın qatılığının kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 6,4 dəfə ( $p<0,001$ ), leykoplagiyalı xəstələrlə müqayisədə isə 3,8 dəfə ( $p_1<0,001$ ) artması müşahidə edilir.

UBX olan xəstələrdə İL-10-nun qatılığının kontrola nisbətən 24,4% ( $p<0,05$ ) artması müşahidə edilir. Onun qatılığı 14,4 $\pm$ 0,5 pq/ml təşkil edir, qrup daxilində isə 7,3 pq/ml ilə 21 pq/ml arasında dəyişir. İL-10-nun qatılığı leykoplagiyalı xəstələrlə müqayisədə 19,2% ( $p_1<0,05$ ) artır.

Alınmış nəticələrdən görünür ki, leykoplagiyalı xəstələrin qan serumunda tədqiq edilən immunoqlobulinlərin qatılığında statistik etibarlı dəyişikliklər müəyyən edilməmişdir, belə ki, onların qatılığı kontrol hədləri səviyyəsində dəyişir.

UBX olan xəstələrdə immunoqlobulinlərin öyrənilməsi zamanı məlum olur ki, İg M-in qatılığı kontrol göstəricilərinə nisbətən 8,2% azalır, İg G-nin qatılığı isə əksinə olaraq kontrola nisbətən 1,3 dəfə (30,1%,  $p<0,01$ ) statistik etibarlı artır (cədvəl 2.).

$p<0,001$ ) artır.

Immunoqlobulinlər yalnız B-limfositləri tərəfindən sintez edilir. İgG qan zərdabında mövcud olan immunoqlobulinlərin 75%-80%-ni təşkil edir. İg G B-yaddaş hüceyrələri tərəfindən ikincili immunoloji cavab reaksiyaları zamanı külli miqdarda sintez edilir.

İgM birincili immunoloji cavab reaksiyaları zamanı aktivləşmiş B-limfositləri tərəfindən qana ifraz olunan ilk anticisimlərdir. İgM antigenlərlə birləşərək onları neytrallaşdırmaqla yanaşı, komplement sistemini aktivləşdirir. Komplementin aktivləşməsi zamanı əmələ gələn bir sıra parçalanma məhsulları (C3b, C4b və s.) iltihab prosesinə faqositlərin cəlb edilməsini təmin edir. İgG və İgM immunoqlobulinlərinin qatılığının artması ilk növbədə B-limfositlərinin aktivləşməsini göstərir [11].

ROC statistik analiz üsulu biokimyəvi testlərin diaqnostik dəyərinin, müxtəlif xəstəliklər arasında testlərin müqayisəvi qiymətləndirilməsində istifadə edilən obyektiv meyar hesab edilir. Bu baxımdan laborator müayinələrin imkanlarından istifadə etmək üçün, həmin analizlərin statistik etibarlılığı müəyyən edilməlidir. Uşaqlıq boynunun bəd və xoşxassəli xəstəliklərinin patogenezinə iştirak edən biokimyəvi amillərin spesifikasiyinin və həssaslığının qiymətləndirilməsi onların xəstəliyin diaqnostikası və müalicəsində rolunu araşdırmağa imkan verə bilər.

İL-2-nin ROC əyrisi əsasında müəyyən edilir ki, onun sahəsi 0,921, standart xətası 0,031 ( $p<0,001$ ) təşkil edir. 95%-lik etibarlılıq intervalında AFP-nin referent göstəriciləri 0,861 ilə 0,981 arasında dəyişir (şəkil 1).

İL-6-nın 95%-lik etibarlılıq intervalında yuxarı sərhəddi 0,939, aşağı sərhədi 1,000 arası olmuş, spesifikasiylik sahəsi isə 0,728, standart kvadratik xətası 0,016 ( $p<0,001$ ) təşkil edir.

İL-10-nun ROC əyrisində sahəsi 0,693, standart xətası 0,061 ( $p<0,006$ ) təşkil edir. 95%-lik etibarlılıq intervalında referent göstəriciləri 0,574 ilə 0,812 arasında dəyişir.

**Cədvəl 2.** UBX və UB leykoplagiyası olan xəstələrin qan serumunda immunoqlobulinlərin qatılığının dəyişilməsi ( $M\pm m$ ), (minimum-maksimum).

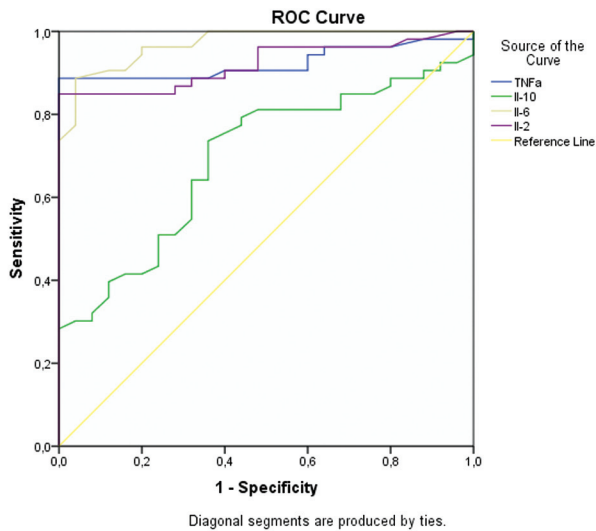
| Göstəricilər | Qruplar                       |                                |                                     |
|--------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
|              | Kontrol (n=12)                | Uşaqlıq boynu xərçəngi (n=53)  | Uşaqlıq boynu leykoplagiyası (n=25) |
| İgM          | 1,31 $\pm$ 0,07<br>(0,93-1,6) | 1,20 $\pm$ 0,04<br>(0,72-1,65) | 1,25 $\pm$ 0,05<br>(0,9-1,59)       |
| İgG          | 12,2 $\pm$ 0,6<br>(8,6-15,7)  | 15,9 $\pm$ 0,5<br>(8,7-21,8)   | 12,5 $\pm$ 0,7**<br>(7,5-19,4)      |

Qeyd: \*- kontrollarla müqayisədə, \*\*-leykoplagiyalı xəstələrlə müqayisədə.

Bu xəstələrdə İg M-in qatılığı 1,20 $\pm$ 0,04 pq/ml, qrup daxilində minimal və maksimal həddi, müvafiq olaraq 0,72 pq/ml və 1,65 pq/ml təşkil edir. İgG-nin qatılığı isə 8,7 pq/ml ilə 21,8 pq/ml arasında dəyişir, orta göstəricisi 15,9 $\pm$ 0,5 pq/ml təşkil edir. Alınmış nəticələrdən görünür ki, İgG-nin qatılığı UBX olan xəstələrdə leykoplagiyalı xəstələrin göstəricilərinə nisbətən 1,3 dəfə (27%,

TNF- $\alpha$ -nın ROC əyrisi əsasında hesablanmış spesifikasiylik sahəsi 0,923 təşkil edir. Onun standart xətası 0,032 ( $p<0,073$ ) olub, dürüstlük intervalı 0,861 ilə 0,986 arasında dəyişir.

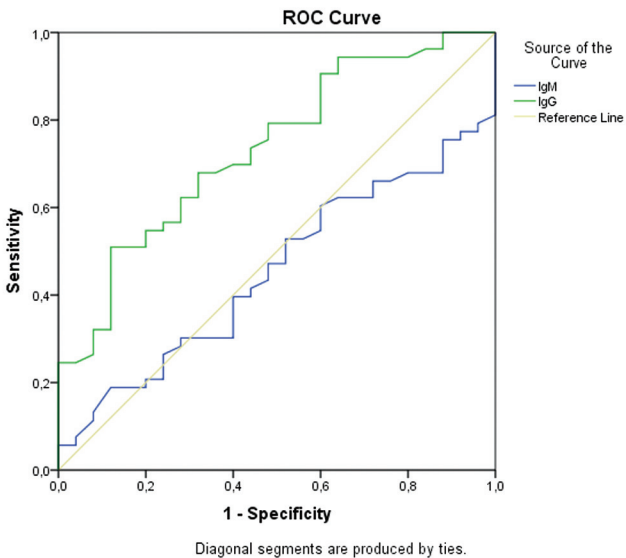
ROC əyrisi əsasında müəyyən edilir ki, İgG və İgM-in sahəsi, müvafiq olaraq, 0,452 və 0,734, standart xətası 0,066 ( $p<0,500$ ) və 0,059 ( $p<0,001$ ) təşkil edir.



| Test nəticələrinin dəyişikliyi(s) | Sahə | Standart xəta | P dürüstlük. b | 95% etibarlılıq intervalı |               |
|-----------------------------------|------|---------------|----------------|---------------------------|---------------|
|                                   |      |               |                | Aşağı sərhəd              | Yuxarı sərhəd |
| İL-2                              | ,921 | ,031          | ,000           | ,861                      | ,981          |
| İL-6                              | ,970 | ,016          | ,000           | ,939                      | 1,000         |
| İL-10                             | ,693 | ,061          | ,006           | ,574                      | ,812          |
| TNF-α                             | ,923 | ,032          | ,000           | ,861                      | ,986          |

Şəkil 1. Uşaqlıq boynunun leykoplagiyası və xərçəngi zamanı sitokinlərin ROC ayrıləri

95%-lik etibarlılıq intervalında İgG və İgM-in referent göstəriciləri 0,323 ilə 0,582 və 0,619 ilə 0,850 arasında dəyişir. (şəkil 2.).



| Test nəticələrini dəyişikliyi (s) | Sahə | Standart xəta <sup>a</sup> | P dürüstlük | 95% etibarlılıq intervalı |               |
|-----------------------------------|------|----------------------------|-------------|---------------------------|---------------|
|                                   |      |                            |             | Aşağı sərhəd              | Yuxarı sərhəd |
| IgM                               | ,734 | ,059                       | ,001        | ,619                      | 0,850         |
| Ig G                              | ,452 | ,066                       | ,500        | ,323                      | 0,582         |

Şəkil 2. Uşaqlıq boynunun leykoplagiyası və xərçəngi zamanı immunoqlobulinlərin ROC ayrıləri

ROC ayrıləri əsasında alınmış nəticələr İL-2, İL-6, TNF-α və İgG-nin yüksək diaqnostik informativliyə və spesifikliyə malik biokimyəvi testlər olduğunu göstərir.

Beləliklə, aparılmış tədqiqat işinin nəticələrinə əsasən UBX olan xəstələr diaqnostikasında sitokinlərin və immunoqlobulinlərin digər müayinə metodları ilə birlikdə kompleks istifadəsi xəstəliyin erkən diaqnostikasında, yeni müalicə metodlarının tətbiqində, xəstəliyin metastazverməsinin qarşısının alınmasında böyük elmi-praktik əhəmiyyətə kəsb edə bilər.

**Açar sözlər:** uşaqlıq boynu xərçəngi, leykoplagiya, immunoqlobulinlər, sitokinlər.

ƏDƏBİYYAT

1. Qaziyev A.Y. Azərbaycan bədxassəli şişlərin epidemiologiyası, tibbi, demoqrafik və sosial- iqtisadi aspektləri. Bakı, 2005, 412 s.
2. Əliyeva Ş.E., Həsənov Ə.B. Uşaqlıq boynunun xərçəngönü xəstəliklərinin diaqnostik meyarlarının öyrənilməsi //Sağlamlıq jurnalı, Bakı,2017, N2,s. 197-201.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки //Современная онкология. 2001, №2,с.2-4.
4. Takehara K. Local immune responses in uterine cervical carcinogenesis // Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. - 1996. V. 48,p. 1063-1070.
5. Т. Е. Белокриницкая, Ю. А Витковский, Ю. Н. Пономарева. Роль цитокинов в патогенезе нарушений иммунитета и гемостаза у больных с тяжелыми дисплазиями и раком шейки матки // Вопр. Онкологии, 2003, № 1, с. 51–54.
6. Кузник Б.И., Витковский , Ю.А. Цитокины - связующее звено иммунитета и гемостаза // Проблемы экол. и медицины. 2000. № 1. С. 43-48.
7. Бережная Н.М., Горечкий Б.А. Интерлейкин-2 и злокачественные образования / Наукова думка, Киев,1992. 172 с.
8. Heikkila K., Ebrahim S., Lawlor D. A. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer // Eur J Cancer, 2008, v. 44, p. 937–945
9. Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B. TNF-α master switch for inflammation to cancer. //FrontBiosci., 2008, v. 13, p. 5094–5107.
10. Fickenscher H., Hor S., Kupers H. et al. The interleukin-10 family of cytokines // Trends Immunol. 2002, V. 23, p. 89-96.
11. КенбаеваД.К. Показатели гуморального иммунитета у больных раком шейки матки при лучевой терапии и при сочетании ее с иммунотерапией 2012, т. 11, с.59-62.

## BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN MÜALİCƏSİNDƏ PROSPEKTİV BIOMARKER SEÇİMİ

*F.Ə.Mərdanlı, T.S.Quliyeva, A.S.Nəcəfova, E.B. Mansurov, L.Ə.Məlikova*

*Milli Onkologiya Mərkəzi,*

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

### PROSPECTIVE BIOMARKERS FOR CHEMOTHERAPY SELECTION IN ONCOLOGY TREATMENT

*F.Mərdanlı, T. Quliyeva, A.Nəcəfova, E. Mansurov, L.Melikova*

Biomarkers are powerful tools, both in their positive and negative predictive value. Knowing what agents are less likely to work is as important as knowing what agents are more likely to work. Therefore, by validating biomarkers through tumors specific clinical trials, we may one day be able to select the agent or combination of chemotherapy agents most appropriate for every cancer patients.

**Key words:** prospective biomarkers, predictive biomarker, prognostic biomarker, chemotherapy

İnsan orqanizmində müxtəlif lokalizasiyalarda aşkar edilən bədxassəli şişlər öz sub-qrupları, hər sub-qrup öz fərqli genetik bazası ilə biri digərindən fərqlənir [1, 4]. Bu təsnifatla xəstələr arası müxtəliflik də əlavə edilərsə bədxassəli şiş əleyhinə keçirilən müalicə prosesinin nə qədər mürəkkəb olduğunu görə bilərik. Müəlliflər [1, 2] hətta eyni sub-qrupdan olan xəstələrə keçirilən kimya/radioterapiya müalicəsinin nəticəsinin tamamilə fərqli olduğunu müşahidə etmişlər: bir xəstə keçirilən müalicə protokoluna müsbət cavab verdiyi halda onunla eyni sub-qrupdan olan digər xəstə müalicəyə cavab verməmiş və klinik göstəricilər pis proqnozuna ola biləcəyini göstərmişlər. Bu klinik mənzərə bədxassəli şişlərin yaranma səbəblərini genetik səviyyədə tədqiq edən mütəxəssislərə onkoloji müalicə prosesində seçim edə bilmək üçün yeni, molekulyar-genetik əsaslı biomarkerlərin aşkar edilməsi istiqamətində tədqiqatlar aparmasına əsas verdi. Onkoloji müalicədə proqnostik və prediktiv biomarker axtarışı keçən əsrin axırlarından başlayaraq günümüzə kimi davam etdirilir və alınan nəticələr xüsusi bazalarda saxlanılır [3]. Hal-hazırda inkişaf etmiş ölkələrin bir çox onkoloji mərkəzlərində prospektiv biomarkerlərin fəzalar üzrə klinik tədqiqatları keçirilir [21]. Təqdim olunan məqalədə TOP2A, TUBB3, RRM1, TYMS, PIK3CA kimi genlərin prediktiv və proqnostik biomarker kimi istifadə edildiyi tədqiqatların nəticələri təqdim edilib.

Topoisomeraza IIA (TOP2A). Topoisomeraza-lar DNT (dezoksiribonuklein turşusu) ikiqat zəncirini kəsib yenidən birləşdirmə qabiliyyətinə malik olan fermentlərdir. Topoisomerazanın IIA (TOP2A) tipi hüceyrə replikasiyası və bərpası zamanı komplementar zəncirlərin açılmasında əsas rol oynayır. Ferment DNT zəncirlərinin burulmasına imkan verməyərək onları kəsir, replikativ proses başa çatandan sonra DNT zəncirini yenidən birləşdirir. Bu proses hüceyrələrin, o

cümlədən xərçəng hüceyrələrinin replikasiyasına imkan verir. Tədqiqatçılar MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumors) diaqnozu qoyulmuş xərçəng xəstələrində TOP2A fermentinin yüksək dərəcədə aktiv olmasını müşahidə etmişlər [5] və TOP2A-nın aktivliyi yüksək olan xəstələrlə TOP2A-nın aktivliyi normal olan xəstələrin sağ qalma və metastazların mövcud olması ilə əlaqəli olduğu təsbit olunmuşdur [6]. Onkoloji müalicədə işlədilən antrasiklinlər [Doxorubicin (Adriamycin®, liposomal-doxorubicin (Doxil®), epirubicin (Ellence®)] dəmir vasitəsilə oksigenə sərbəst radikallar yaradaraq bədxassəli şiş hüceyrəsində DNT ikiqat zəncirini hədəfə alır və TOP2A fermentinin fəaliyyətini dondurur [3]. Bu və həmkarları [7] 13 klinik tədqiqatın nəticəsinə əsaslanan meta-analizində göstərmişlər ki, yerli yayılmış süd vəzi xərçənginə görə kimyaterapiya alan qadınlardan götürülən 2,633 bədxassəli şiş toxumasında TOP2A-nın yüksək ekspresiyası müşahidə edilən xəstələrin residivsiz yaşama göstəricisi yüksək olmuşdur. Randomizə olunmuş digər kontrol tədqiqatda [8] FISH (fluorescent in situ hybridization) metodu ilə TOP2A və HER2 genlərinin amplifikasiyası öyrənilmişdir. Tədqiqata trastuzumabla və ya trastuzumab olmadan doksorubisin və siklofosfamid qəbul edən HER2-pozitiv metastatik süd vəzi xərçəngi aşkar edilən 4,943 qadın daxil edilmişdir. Trastuzumabsız doksorubisin və siklofosfamid qəbul edən və HER2/TOP2A genlərinin birgə amplifikasiyası qeyd edilən xəstələrdə ümumi sağ qalma göstəricisi 38.5 və 18.2 ay və proqres olmadan sağ qalma göstəricisi 7.1 və 5.6 ay olmuşdur. Statistik olaraq bu göstəricilər mühüm artım kimi qeyd edilmişdir. CTGM-MA5 (Clinical Trials Group Mammary 5) klinik sınaq qrupu çərçivəsində randomizə olunmuş kontrol tədqiqatda siklofosfamid, metotreksat və fluororasilə (CMF) qarşı siklofosfamid, epirubisin və fluororasil (CEF) qəbul edən linfa düyünləri pozitiv

kimi qeyd edilən süd vəzi xərçəngi diaqnozu qoyulmuş qadınlarda TOP2A və Her2 (human epidermal growth factor receptor 2) genin dəyişiklikləri (ekspresiya və ya delesiyası) FISH metoduyla öyrənilmişdir. CMF adyuvant kimyaterapiyanın əksinə olaraq CEF qəbul edən və TO-P2A gəndə dəyişiklik olan xəstələrin residivsiz yaşama göstəricilərində statistik olaraq əhəmiyyətli yüksəlmə qeyd edilmişdir. CTGM- MA5 klinik sınaqlarına qatılan digər bir qrup [9] iki illik tədqiqat müddətində CMF adyuvant kimyaterapiyanın əksinə olaraq CEF alan pozitiv linfa düyünlü süd vəzi xərçəngli premenopauzal qadınlarda 477 bəd xassəli şiş toxuması üzərində təhlil aparmışdır. Bu xəstələrdən 136-da (28.5%) TOP2A genin yüksək ekspressiyası qeyd edilib. Bu qrup xəstələrin residivsiz yaşama göstəricilərində statistik olaraq mühüm artım qeyd edilmişdir. Rodrigo və başqaları tərəfindən aparılan tədqiqatda [9] yerli yayılmış yumşaq toxuma sarkoması diaqnozu qoyulmuş 78 xəstədə doksorubisin əsaslı neoadyuvant kimyaterapiya aparılmışdır. Xəstələrdən götürülmüş bəd xassəli şiş toxumasında İHK (immunohistokimya) metodu ilə ERCC1, HER2 və TO-P2A zülalının ekspresiya analizi aparılıb. Məlum olub ki, yüksək TOP2A zülalı olan xəstələrdə histoloji cavabın təkmilləşmə dərəcəsi və residivsiz sağ qalma müddətində mühüm irəliləmə olmuşdur. Bunun əksinə olaraq aşağı TOP2A zülalı olan xəstələrin orta residivsiz sağ qalma müddətində mühüm dərəcədə azalma baş vermişdir. Beləliklə, TOP2A yüksək ekspressiv şişləri ilə fərqlənən süd vəzi xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstələr antrasiklin əsaslı rejimlərdən istifadə zamanı təkmilləşmiş klinik cavab almışlar. Bu nəticə Her2 genin yüksək ekspresiyası olan süd vəzi xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə də müşahidə olunmuşdur. Antrasiklin əsaslı kimyaterapiya rejimlərinə eyni təkmilləşmiş cavab vermiş xəstələr arasında həm TOP2A genin, həm də Her2 genin yüksək ekspresiyası olan xəstələr olmuşdur. Müəlliflər HER2/TOP2A genləri eyni zamanda birgə ekspresiya etməsini onların 17-ci xromosom üzərində yaxın məsafədə yerləşmələri ilə izah edirlər [22]. TOP2A ekspressiyası olan yumşaq toxuma sarkoması diaqnozu qoyulmuş xəstələrin retrospektiv analizi də radioterapiyadan sonra təkmilləşmiş klinik cavab ilə əlaqəli olmuşdur. Ezofageal, mədə, bağırsaq, ağciyər və yumurtalıq xərçəngi olan xəstələrdə də TOP2A genin yüksək ekspressiyası antrasiklin əsaslı rejimlərə həssaslıq göstərmişlər. Amma adları çəkilən lokalizasiyalarda tədqiqatlara az saylı xəstə cəlb edilib və daha geniş tədqiqatın aparılması nəzərdə tutulur.

Ribonukleotid Reduktaz M1 (RRM1). Ribonukleotid reduktaza ribonukleotidlərdən deoksiribonukleotidlər yaradan əsas fermentdir. Deoksiribonukleotidlər DNT-nin əsas təməl daşlarıdır və DNT zəncirlərinin əmələ gəlməsi və bərpa olunması üçün əsasdır. Ribonukleotid reduktaza (RNR) hüceyrələrə, həmçinin xərçəng hüceyrələrinə də yeni deoksiribonukleotidləri yaratmağa imkan verir. Ribonukleotid reduktaz subuniti M1

(RRM1) RNR zülalında olan iki komponentdən biridir. Tədqiqatlar göstərir ki, RRM1 genin sintez etdiyi zülal kifayət qədər deoksiribonukleotid sintez etmək qabiliyyətində olmasa, həm normal hüceyrələrin, həm də xərçəng hüceyrələrinin artmasının qarşısı alınır [11]. Nucleosid analogları DNT sintezi zamanı nukleosidləri əvəz edən molekulardır. DNT sintez olunarkən bu analoglar normal nukleosidlərin yerinə işlədilər. Fluorourasil (5-FU) və gemitabin (Gemzar®) kimi bəd xassəli şiş əleyhinə işlənən dərmanlar nukleosid analoglarıdır və xərçəng hüceyrələrini hədəfə almaqla bəd xassəli şişlərin müalicə prosesində iştirak edirlər. Gemitabin DNT sintezi zamanı nukleosid deoksitidini əvəz edər və DNA sintezinin qarşısını alaraq xərçəng hüceyrələrini artmasının qarşısını alır [12]. Tədqiqatçılar [10, 11] 1,243 qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) diaqnozu qoyulmuş şiş toxumaları üzərində keçirilən tədqiqatın nəticələrinin toplayaraq meta-analiz aparmışlar. Bu tədqiqatlarda RRM1 genin aşağı və ya neqativ ekspresiyası olan xəstələrlə, yüksək və ya daha yüksək RRM1 ekspresiyası olan xəstələrin Gemitabin tərkibli sxemlər qəbul etməsinin nəticələri müqayisə olunmuşdur. Aşağı və ya RRM1-in ekspresiyası heç müşahidə edilməyən şişlərdə xəstələrin ümumi sağ qalma müddəti (OS)- 3,94 ay daha çox və dəyişiksiz sağ qalma müddəti - 2.64 ay daha çox olmuşdur. Beləliklə, tədqiqatın nəticəsi göstərib ki, RRM1-in aşağı ekspresiyası olan QKHAX xəstələr gemitabin tərkibli rejimlərə təkmilləşdirilmiş kliniki cavab verirlər [14]. Gemitabin və taxotere (GT) sarkomanın müalicəsində də geniş istifadə edilən rejimlərdən biridir. Bu rejim sarkomanın bəzi sub-tiplərində son dərəcə aktiv olsa da, digərlərində daha az təsirə malikdir. Tədqiqatlar göstərib ki, xərçəngin digər lokalizasiyalarında olduğu kimi RRM1-in aşağı və ya neqativ ekspresiyası müşahidə edilən sarkomalarda gemitabin sxemli rejimlər həssas ola bilər [10-14]. Buna görə də gələcəkdə RRM1 ekspresiyası aşağı və ya heç müşahidə olunmayan sarkomalarda GT-in daha dərindən öyrənilməsi, həmçinin də prospektiv kliniki sınaqlarda onun etibarlılığının təsdiq olunması vacibdir.

Tubulin beta-3 chain (TUBB3). Tubulin mikrotubulunların struktur materialını təşkil edir və hüceyrənin daxili quruluşu və transportasiya sistemində əsas komponentdir. Tubulin beta-3 zənciri (TUBB3) hüceyrə bölünməsi zamanı hüceyrənin daxili quruluşunun qorunmasına kömək edən zülaldır. Bəd xassəli şiş əleyhinə işlədilən Taksanlar [docetaxel (Taxtoere®), paclitaxel (Taxol®), nab-paclitaxel (Abraxane®)] DNT zəncirində xüsusi saytla (GDP-bound) əlaqəyə girərək mikrotubul funksiyasına mane olan molekulardır [23]. Nəticədə, mikrotubul funksiyasının dayanması hüceyrə ölümünə səbəb olur. Vinca alkaloidlər də [vinblastine (Velbe®), vincristine Oncovin®, vindesine (Eldisine®), vinorelbine Navelbine®] mikrotubul funksiyasını pozan molekulardır: vinca alkaloidlər tubulinin mikrotubula əlavə olunmasına mane olaraq mikrotubul funksiyasını



yasını dayandırır və mitoz zamanı hüceyrəni dondurur [10]. Azuma, K və başqaları [16] karboplatin və paklitaksel qəbul edən metastazlı 45 QKHAX xəstədə İHK metodu ilə TUBB3 genin ekspresiyasını yoxlamışlar. Neqativ və ya aşağı TUBB3 ekspresiyası olan şişlərin proqressivləşməsiz yaşam müddətində (40 həftə və 35 həftə,  $P=0.031$ ) əhəmiyyətli dərəcədə artım, ümumi sağ qalma müddətində (78 həftə və 57 həftə,  $P=0.087$ ) isə statistik olaraq deyil, kəmiyyət olaraq mühüm artım qeyd edilmişdir. Vilmar, A.C. və başqaları [17] randomizə olunmuş tədqiqatda retrospektiv olaraq TUBB3 genin ekspresiya dərəcəsini yoxlamışlar. Tədqiqata vinorelbin və ya paklitaksel əsaslı kimyaterapiya qəbul edən 443 yayılmış QKHAX xəstəsi daxil edilmişdir. 443 xəstədən 261-də (58.9%) TUBB3 dəyərləndirmək üçün kifayət qədər şiş toxuması olmuşdur. Yüksək TUBB3 ekspresiyası olan adenokarsinoma şişlərindən fərqli olaraq TUBB3 genin aşağı ekspresiyası qeyd edilən xəstələrdə progressivləşməsiz yaşam müddəti (7.87 və 6.83 ay,  $P=0.035$ ) və ümumi yaşam müddətində (14.17 və 11.17 ay,  $P=0.018$ ) mühüm dərəcədə artım qeyd olunmuşdur. Tədqiqatçılar bu nəticələri neqativ və ya aşağı ekspresiya edən TUBB3 genin QKHAX xəstələrdə taksan və vinca alkaloid əsaslı rejimlərə həssas olması ilə bağlamışlar. TUBB3 zülalın hüceyrə bölünməsi zamanı mikrotubul quruluşunun qorunub saxlanılmasındakı rolu müxtəlif funksiyalı hüceyrələrdə eynidir [10-17]. Buna görə də xərçəngin digər növləri, o cümlədən sarkomalarda da, neqativ və ya aşağı TUBB3 ekspresiyası olan şişlər taksan və vinca alkaloid əsaslı rejimləri olan kimyaterapiyaya həssas ola bilirlər. Bu sahədə də klinik tədqiqatlar davam edir.

Fosfatidlinositol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz (PTEN). Fosfatidlinositol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz (PTEN) bir fosfat qrupunu fosfatidinositol-3,4,5-trifosfatdan (PIP3) çıxararaq onu deaktiv olunmuş fosfatidinositol 4,5-bis-fosfat (PIP2) formasını çevirən zülaldır. PTEN bir sıra məlum olan hüceyrə siqnalı rollarını, eləcə də PI3K/AKT yolunun tənzimləmə funksiyasına malikdir [24]. Eyni zamanda PTEN genin məhsulu olan zülal PIP3-i deaktiv edərək mTOR-nin yolunu da tənzimləyir. mTOR-zülali serin/ teroin kinaz olub, hüceyrənin inkişafında, proliferasiya, angiogenez və sağ qalmasında mühüm rol oynayır. İlk generasiya mTOR inhibitorları [Sirolimus (Rapamune®), Temsirolimus (Torisel®), Everolimus (Afinitor®), Ridaforolimus (AP23573 və MK-8669)] mTOR hüceyrə daxili reseptor FKBP12 ilə birləşir və mTOR kompleks1-in (MTORC1) formalaşmasını və fəaliyyətini dayandırır [25]. Biomarkerin retrospektiv təhlilini aparan Filip Janku və başqaları [19] İHK metodu ilə MAPK və PTEN genlərinin ekspresiyası səviyyəsini yoxlamışlar. Tədqiqata müxtəlif xərçəng lokalizasiyalarından 15 süd vəzi, 82 kolorektal, 24 pankreatobiliar, 19 prostat xərçəngi, 11 böyrək, 10 tüpürcək vəzi və 33 sidik kisəsi xərçəngi diaqnozu qoyulmuş 461 xəstənin şiş materialı daxil edilmişdir.

Xəstələr PI3K/mTOR inhibitorları ilə target müalicə qəbul etmişlər. İHK analizi 461 şiş materialından 293-də (64%) PTEN genin zəif və ya neqativ ekspresiyasını qeyd etmişdir. PI3K/mTOR inhibitorları ilə müalicə olunan 153 xəstədə PTEN genin pozitiv ekspresiyası qeyd edilib. Neqativ və zəif PTEN ekspresiyası qeyd edilən şişlərdən fərqli olaraq pozitiv ekspresiyalı şişlər keçirilən müalicəyə daha həssas olmuşlar. Maralılı olan, pozitiv PTEN şişlərdən fərqli olaraq neqativ və zəif PTEN şişlərdə MAPK genin ekspresiya müşahidə olunduğu halda xəstələr PI3K/mTOR inhibitorlarla keçirilən müalicəyə müsbət cavab vermişlər. Bundan başqa, Filip Janku və başqaları [16] tərəfindən aparılan biomarkerin retrospektiv təhlilində fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinas, katalitik alfa subqrupu (PIK3CA) və PTEN genlərinin genetik dəyişiklikləri olan xəstələrdə müxtəlif onkoloji müalicələrin və həmçinin target vasitələr qəbul edən xəstələrin klinik nəticələri araşdırmışlar. Tədqiqata yayılmış refrakter formalı xərçəng xəstələrindən 1,656 şiş materialı daxil edilmişdir. 1,589 şişdən 146-da (9%) PIK3CA genin, 149-da (9,2%) isə PTEN-nin mutasiyası aşkar edilmişdir. Bu zaman aparılan müalicənin nəticələri oxşar olmuşdur. Digər bir tədqiqatda PI3K/AKT/mTOR inhibitorlarını qəbul edən 203 xəstənin şiş materialının 136-da PIK3CA və ya PTEN genlərinin mutasiyası aşkar edilmişdir [26]. Mutasiya aşkar edilən xəstələr mTOR inhibitorları ilə keçirilən müalicəyə daha həssas olmuşlar. Maralılı fakt PIK3CA genində H1047R mutasiyası aşkar edilən xəstələrin PI3K/AKT/mTOR inhibitor əsaslı dərmanlara cavabı mühüm dərəcədə artmışdır: xəstəliyin stabilliyi 6 aydan çox, qismən cavab 45% və 17% və progressivləşməsiz yaşama müddəti 4.6 ay və 2 ay olmuşdur.

Beləliklə, klinik analizlərin nəticəsi göstərir ki, müalicə sxeminin biomarkerlərdən istifadə etməklə seçilməsi və həkimin bioinformatik məlumatlara sahib olması xəstənin bəd xassəli şişlə mübarizə şinsını artıraraq həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırma bilər.

**Bu iş Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Elmin inkişafı Fondunun maliyyə yardımı ilə yerinə yetirilmişdir-Qrant № EIF-2014-9(24)-KETPL-14/12/3**

**Acar sözlər:** prospektiv biomarkerlər, proqnostik biomarkerlər, prediktiv biomarkerlər, kimyaterapiya

## ƏDƏBİYYAT

1. Zhao Xi., Andreas E., Tibshirani R. et al. Molecular subtyping for clinically defined breast cancer subgroups. // Breast Cancer Research. 2015, v.17 (1):29, p.1-9
2. Jack K., Thomas Th., Giusi M. et al. Mutational interactions define novel cancer subgroups. // BIO Rxiv (the preprint server for biology), 2017, p.1-20
3. Nicolas G. Cancer biomarker discovery and validation. // Transl. Cancer Res. 2015, v.4(3), p.256-269
4. Burningham Z., Hashibe M., Spector L. et al. The epidemio-

- logy of sarcoma. // Clin. Sarcoma Res. 2012, v.2, p.14-16
5. Skotheim R., Kallioniemi A., Bjerkhagen B. et al. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. // J Clin Oncol. 2003, v.21, p.4586-4591.
6. Jensen P.B., Sorensen B.S., Sehested M. et al. Different modes of anthracycline interaction with topoisomerase II. Separate structures critical for DNA-cleavage, and for overcoming topoisomerase II-related drug resistance. // Biochem Pharmacol. 1993, v.45, p. 2025-2035.
7. Du Y., Zhou Q., Yin W. et al. The role of topoisomerase IIalpha in predicting sensitivity to anthracyclines in breast cancer patients: a meta-analysis of published literatures. // Breast Cancer Res Treat. 2011, v.129, p. 839-848.
8. O'Malley F., Chia S., Tu D. et al. Topoisomerase II alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA.5 adjuvant trial. // Breast Cancer Res Treat. 2011, v.128, p. 401-409.
9. Rodrigo R., Nathalie A., Elodie T. et al. Topoisomerase II-alpha protein expression and histological response following doxorubicin-based induction chemotherapy predict survival of locally advanced soft tissues sarcomas. // European Journal of Cancer. 2011, v.47, p.1319-1327.
10. D'Adamo D.R. Appraising the current role of chemotherapy for the treatment of sarcoma. // Semin Oncol Nurs. 2011, v.38 (3), p. 19-29.
11. Gong W., Zhang X., Wu J. et al. RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. // Lung Cancer. 2012, v.75, p.374-380.
12. Kulkarni S., Hicks D., Watroba N. et al. TLE3 as a candidate biomarker of response to taxane therapy. // Breast Cancer Res. 2009, v.11, p.17-21
13. Schenone A.D., Van Tine B.A. Prospective Biomarkers for Chemotherapy Selection in Sarcoma. An ESUN article. 2015. 12:44:22 , p. 18-29
14. Douglas T.R., Brian Z. R., Yanling W. et al. TLE3 expression is predictive of response to chemotherapy in NSCLC. // Cancer Res. 2010, p.70, (Abstract 3734)
15. Chinot O.L., Barrie M., Fuentes S. et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide. // J Clin Oncol. 2007, v.25, p. 1470-1475.
16. Azuma K., Sasada T., Kawahara A. et al. Expression of ERCC1 and class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. // Lung Cancer. 2009, v.64, p.326-333
17. Vilmar A., Santoni-Rugiu E., Sorensen J.. Class III beta-tubulin in advanced NSCLC of adenocarcinoma subtype predicts superior outcome in a randomized trial. // Clin Cancer Res. 2011, v.17, p. 5205-5214.
18. Morgan S., Nagle R., Cranmer L.. Serum protein acidic and rich in cysteine (SPARC) as a prognostic marker in soft tissue sarcomas. // Clin Sarcoma Res. 2014. v.4, p. 2-14
19. Filip Janku R.B., Rania B. PTEN assessment and PI3K/mTOR inhibitors: Importance of simultaneous assessment of MAPK pathway aberrations. // J Clin Oncol. 2012. v. 4, p. 226-235
20. Movva S., Wen W., Chen W. et al. Predictive biomarker profiling of 1,900 sarcomas: Identification of potential novel treatment modalities. // ASCO 2014, p. 56 (Abstract 10509)
21. NCCN. Patients and caregiver resources// [www.nccn.org/patients/resources/biomarkers/with\\_cancer/treatment/](http://www.nccn.org/patients/resources/biomarkers/with_cancer/treatment/)
22. Angelo Di.L., Christine D. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracyclinecontaining chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. // Lancet Oncol. 2011; v12, p. 1134-42
23. Mihoko A. Tame. TUBB3 overexpression has a negligible effect on the sensitivity to taxol in cultured cell lines. // Oncotarget. 2017, v. 8, N42, p. 71536-71547
24. Juan A., Fresno V., Enrique C. et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer // Cancer Treatment Reviews. 2004, v. 30, p.193-204
25. Gomez-Pinillos A., Ferrari C. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy. // Hematol Oncol Clin North Am. 2012, v.26(3), p483-505
26. Janku F., Hong D.S., Fu S. et al. assessing PIK3CA and PTEN in Early-Phase Trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. // Cell Rep. 2014, v.6, p. 377-387

# SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN ŞÜA MÜALİCƏSİ ZAMANI POZİSİYA XƏTALARININ AŞKARLANMASINDA SƏTHİ OPTİK DETEKTOR SİSTEMİNİN KONVENSIONAL TƏSVİR METODLARI İLƏ MÜQAYİSƏLİ ANALİZİ

*G.R.Hacı, Ü.Z.Nəbizadə, A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.N.Rzayev, İ.H.İsayev*  
*Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## EFFECTIVENESS OF THE OPTICAL SURFACE DETECTOR SYSTEM IN SET-UP PROCESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER - COMPARATIVE ANALYSIS WITH CONVENTIONAL MODALITIES

*G.Haji, U.Nabizade, A.Aliyev, K.Kazimov, R.Rzayev, I.Isayev*

Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery and modified radical mastectomy is the standart treatment for breast cancer. Patient set-up is an important part of therapy and errors in this stage affect the efficiency and side effects of the treatment. The main aim of this study is to compare setup accuracy of the laser based optical surface detector system (Catalyst™/Sentinel™ system) with conventional imaging methods.

**Keywords:** breast cancer, optical surface imaging system, radiotherapy planning.

**İşin məqsədi:** Süd vəzi xərçəngi (SVX) diaqnozlu xəstələrdə orqan qoruyucu və radikal cərrahi müdaxilələrdən sonra aparılan şüa müalicəsi lokal kontrol və yaşama göstəricilərinin yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur [1, 2]. Ancaq göstərilən pasiyentlərdə ürək və tac arteriyalarının şüalanma sahəsinə daxil olması ilə şüa terapiya ilə əlaqədar gecikmiş kardiovaskulyar fəsadlar proqnoza mənfi təsir edir [3, 4]. Son illərdə texniki proqres bəd xassəli şişlərin müalicəsində radioterapevtik uduş faktorunu xeyli yüksəltməyə imkan vermişdir. Məhz bu cəhətdən, hədəf toxumaya planlanan dozanın tam həcmdə düzgün çatdırılması və paralel olaraq ətraf sağlam orqanların maksimum qorunması üçün radioterapiya pozisiyasının dəqiqliyi çox vacibdir [5]. Bu məqsədlə istifadə olunan müxtəlif vizualizasiya metodları (elektron portal təsvir detektoru- EPID, cone-beam kompüter tomoqrafiya- CBCT, kiloVoltaj-MegaVoltaj - kV-MV və s.) radioterapiya pozisiya (RT) xətlərini azaltsa da, müalicə müddətinin uzanması və xəstələrin əlavə şüalanmasına səbəb olmuşdur [6]. Bir çox tədqiqatda RT pozisiya xətlərinin təyin edilməsi və onların korreksiyası üçün səthi optik detektor sistemlərindən istifadə edildiyi təqdirdə göstərilən neqativ halların xeyli azaldığı qeyd edilmişdir [7, 8, 9]. Bu metodların bir sıra üstünlükləri nin (ionlaşdırıcı radiasiyanın olmaması, qeyri-invaziv xarakteri və minimum vaxt itkisi) olması onlardan gündəlik klinik praktikada geniş istifadə etmək perspektivləri yaratmışdır.

Catalyst™/Sentinel™ sistemi (C-RAD, İsveç) lazer-əsaslı və optik səthi skannerdən ibarət olub, tənəffüs ekskursiyasına nəzarət məqsədilə xətti sürətləndiricilərə inteqrasiya edilmişdir. Milli Onkologiya Mərkəzində bu sistem əsasən SVX diaqnozlu xəstələrdə tənəffüsün

dərin nəfəsalma fazasında saxlanması (DIBH) metodunun tətbiqi üçün quraşdırılmış və şüa müalicəsi zamanı fraksiyadaxili tənəffüs ekskursiyasına nəzarət məqsədilə uğurla istifadə olunmaqdadır.

Hazırkı tədqiqat SVX xəstələrinin radioterapiyaya hazırlıq mərhələsində Catalyst™/Sentinel™ sisteminin effektivliyini araşdıraraq, qeyd edilən RT pozisiya xətlərinin korreksiyasının təhlilinə həsr edilmişdir.

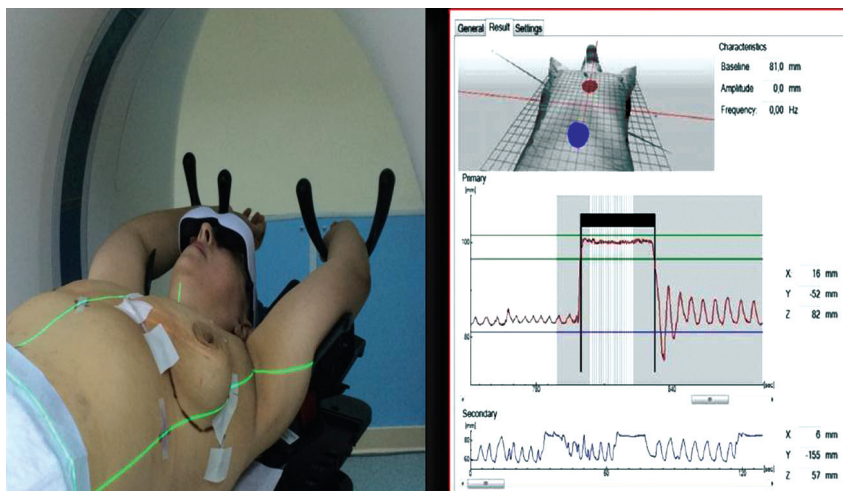
**Material və metodlar:** Adyuvant şüa müalicəsi göstərişi olan 40 SVX diaqnozlu xəstə tədqiqata daxil edilmişdir (orta yaş  $48,2 \pm 10.9$  il, orta bədən kütlə indeksi  $26.6 \pm 4.1$  kq/m<sup>2</sup>). Onlardan 8-ində xəstəliyin I, 21-ində II, 11- ində III mərhələsi təyin edilmişdir.

Seçimdə əsas meyar hədəf həcmnin ürəyə yaxınlığı, ağciyər xəstəliklərinin olmaması, pasiyentin metodun tətbiqi ilə əlaqədar təlimatları düzgün mənimsəməsi olmuşdur.

Şüa terapiyası planlaşdırılan xəstələrə kompüter tomoqrafik simulyasiyadan (KTS) əvvəl nəfəsalma və tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında saxlanması ilə əlaqədar təlimatlar verilmiş və prosesi düzgün mənimsəyən xəstələr tədqiqata daxil edilmişdir. Təlimdən sonra xəstələr ikiqollu süd vəzi lövhəsinə qollar baş üstünə qaldırılmış vəziyyətdə yerləşdirilmişdir. Müalicəyə uyğun pozisiya təmin edildikdən sonra C-RAD Sentinel™ lazer əsaslı optik səthi detektor sistemindən istifadə olunaraq hədəf nöqtə təyin olunmuş, xəstənin dərisi üzərində planlama lazerlərinin müvafiq kəsişmə nöqtələri işarələnmişdir (şəkil 1). Xəstələrin müalicəyə adaptasiyasını yüksəltmək məqsədilə 3D optik eynəkdən istifadə olunmuşdur. KTS ikili - audio və video bələdçidən istifadə olunmaqla kompüter tomoq-



rafiya cihazında tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəs saxlayaraq və sərbəst tənəffüs hərəkətləri zamanı aparılmışdır. Simulyasiya əsnasında Sentinel™ sisteminin köməyi ilə hər xəstədə nəfəs saxlama müddətində müəyyən amplituda intervalı seçilmiş və şüalanmanın yalnız bu fərdi intervalda tətbiqinə qərar verilmişdir. Ürəyin - döş qəfəsi divarı və hədəf həcmdən uzaqlığına görə pasiyentin bu texnikadan fayda görmə ehtimalı qiymətləndirilmişdir.



**Şəkil 1.** Kompüter tomoqrafik simulyasiya və Sentinel™ sistemində DIBH texnikası üçün fərdi intervalın təyini

Simulyasiyadan sonra hər iki vəziyyətdə (tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəs saxlanaraq və sərbəst tənəffüs hərəkətləri əsnasında) əldə olunan 2.5 mm ardıcılıqla tomoqrafik təsvirlər planlama sisteminə (Eclipse Version 13.0) köçürülmüşdür. Hər bir xəstə üçün bütün tomoqrafik kəsiklər üzərində Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) konturlama tövsiyələri əsasında hədəf həcm və normal orqanlar təyin edilmişdir. Ürək kameraları və tac arteriyalar Feng et al. tərəfindən tərtib olunmuş atlas əsasında konturlanmışdır [10]. Klinik hədəf həcm (CTV) olaraq süd vəzi, döş qəfəsi divarı, şiş yatağı və regional limfa düyünləri təyin olunmuşdur. CTV-yə 5 mm sərhəd əlavə olunaraq planlanan hədəf həcm (PTV) formalaşdırılmışdır. Konturlama tamamlandıqdan sonra ECLIPSE planlama sisteminin köməyi ilə 3D konformal RT, intensivliyi modulyasiya edilmiş RT (IMRT) metodikası ilə distansion şüa terapiyaya (DŞT) dozimetrik hazırlıq və fiziki hesablamalar aparılmışdır.

Planlanan hədəf həcmə 2,0 Qr-dən 25 fraksiyada 50,0 Qr, şişin yatağına əlavə doza olaraq (boost) tək fraksiyada 2,0 Qr olmaqla, 10,0-16,0 Qr cəmi müalicə dozası təyin olunmuşdur. Şüalanma sahəsinin  $\geq 90\%$ -nintəyin edilən dozanın  $100\%$  -ni alması təmin edilmişdir. Risk altındakı orqanlar QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) kriteriyalarına əsasən dəyərləndirilmişdir. Hər iki metodla aparılan planlama nəticələrinə əsasən PTV və risk altındakı orqanların məruz qaldığı dozalar doza-həcm histoqramlarının köməyi ilə müqayisəli analiz edilmişdir.

Şüa müalicəsi xətti sürətləndirici müalicə cihaz-

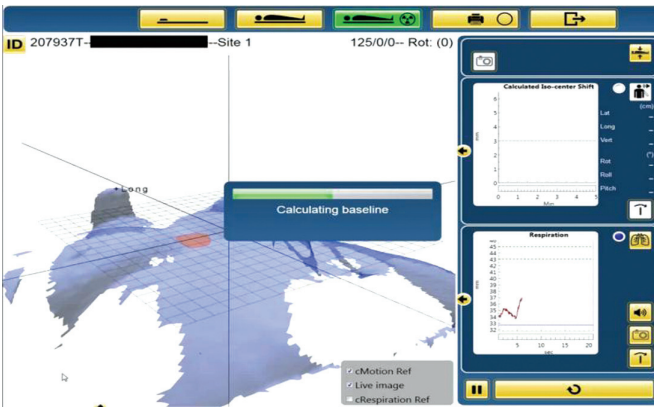
larında yerinə yetirilmişdir. Xəstələr hər gün müalicə vəziyyətində Sentinel™ sisteminin köməyi ilə KTS zamanı seçilmiş fərdi nöqtəyə əsasən hazırlanmışdır. Hər bir müalicə fraksiyasından əvvəl nəfəs saxlama amplitudası planlama zamanı təyin edilmiş fərdi interval aralığına müvafiqliyi nəzərə alınaraq, kV-MV təsvirlər əldə edilmiş və müalicə vəziyyətinin düzgünlüyü təsdiqləndikdən sonra xəstə müalicəyə alınmışdır. Şüa müalicəsi əsnasında xəstəyə audio və video bələdçinin

köməyi ilə nəfəs saxlama ilə əlaqədar təlimatlar verilmişdir. Şüa dəstələri hədəf həcmə planlama zamanı təyin edilmiş fərdi intervala müvafiq zaman kəsiyində yönləndirilmişdir (Şəkil2). Fərdi aralıqdan kənar amplitudalarda şüa dəstələrinin ötürülməsi avtomatik olaraq dayandırılmış və beləliklə şüa müalicəsi yalnız əvvəlcədən təyin edilmiş nəfəs saxlama dərinliyi əldə edildikdə icra olunmuşdur.

Pasiyentlərə xətti sürətləndirici cihazında hər RT seansında Sentinel™ sisteminin köməyi ilə KTS zamanı seçilmiş hədəf nöqtəyə uyğun pozisiya verilərək, nəfəs saxlama diapazonu təyin edilmişdir. Yanaşı olaraq hər müalicə fraksiyasından əvvəl kV-MV portal şəkillər çəkilmişdir. Ancaq müalicə pozisiyasının düzgünlüyü təsdiqləndikdən sonra hədəf həcmə şüalanması həyata keçirilmişdir. Şüalanma zamanı xəstəyə audio və video bələdçinin köməyi ilə nəfəs saxlama ilə əlaqədar göstərişlər verilərək şüa dəstələri hədəf həcmə yalnız nəfəs saxlama zamanı (planlamaya uyğun) yönəldilmişdir (şəkil 2). Qeyd etmək lazımdır ki, hər bir xəstə nəfəs alma və nəfəs vermə amplitudasını xüsusi eynəkdə müşahidə etmişdir.

Tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq Sentinel™ sistemindən əldə olunmuş bədən səthi koordinatları planlama KT tədqiqatında əldə olunan koordinatlarla tutuşdurularaq, RT pozisiya xətalrı X, Y, Z oxları və rotasiya zamanı dörd fərqli istiqamətdə dəyərləndirilmişdir. Portal təsvirlərdə ardıcıl olaraq avtomatik və manual registrasiyada döş fəqərələri, süd vəzi, ağciyər və döş qəfəsi divarı əsas nöqtələr kimi götürülmüşdür.





**Şəkil 2.** Sentinel™ sisteminin köməyi ilə bədən səthi koordinatlarının təyini və tənəffüs ekskursiyasının monitorinqi

Sentinel™ xətalari ilə kV-MV portal təsvirlərdəki xətalər arasında korrelyasiya Pearson korrelyasiya analizi ilə aparılmışdır. Əldə edilən əmsal ( $r$ ) 0.5-0.8 arasında olduqda mühüm korrelyasiya, 0.8-dən böyük olduqda isə yüksək dərəcəli korrelyasiya kimi qəbul olunmuşdur.

**Nəticələr:** Tədqiqata daxil edilmiş xəstələrin hər biri DIBH metoduna uyğun tənəffüs hərəkətlərini uğurla icra edə bilmişdir. Xəstələrin üçündə cəmi 7 fraksiyada şüa müalicəsi verilmədən öncə tənəffüs hərəkətlərinin əlavə korreksiyasına ehtiyac olmuşdur. Digər 2 xəstədə isə cəmi 4 fraksiyada kV-MV portal şəkillərinin alınması zamanı öskürmə və bədən pozisiyasının dəyişilməsi müşahidə olunduğu üçün təkrar portal şəkillər çəkilmişdir. Qoltuqaltı limfadeneksiya olunmuş xəstələrin 8 nəfərində göstərilən tədqiqat zamanı qolların yuxarı qaldırılması ilə əlaqədar müxtəlif intensivlikli çiyin ağrısı müşahidə edilmiş, ancaq bu hallarda əlavə tibbi yardımın göstərilməsinə ehtiyac olmamışdır.

Sentinel™ metodu ilə aparılan RT pozisiyasının kontrolu proseduru orta hesabla 3 dəqiqə çəkmişdir ki, bu da ənənəvi metodla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə qısaltılmışdır (7 dəq,  $p < 0.001$ ). Göstərilən faktor xəstələrin əlavə radiasiyaya məruz qalmadan qısa müddətdə bu prosedurun tamamlanmasına və eyni zamanda avadanlıqlardan daha səmərəli istifadə edilməsinə imkan vermişdir.

Sentinel™ xətalari ilə kV-MV portal xətalari sol-sağ, kraniokaudal, ön-arxa istiqamətlərdə və rotasiya dərəcəsi olmaqla 4 fərqli istiqamətlərdə dəyərləndirilmiş,

hər iki metodda bütün istiqamətlərdə xətalər bənzər olmuşdur. İki metod arasında mühüm korrelyasiya aşkarlanmışdır. Müxtəlif istiqamətlərdə RT pozisiya xətalari cədvəl 1-də göstərilmişdir.

Göstərilən xətalərlə yanaşı fraksiyadaxili pozisiya xətalari da böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bu tədqiqatda radyoterapiya pozisiyasının korreksiyasından sonra baş verən fraksiyadaxili dəyişikliklərə bütün istiqamətlərdə nəzər yetirilmişdir. Sistematik xətalər sağ-sol, kraniokaudal və ön-arxa istiqamətlərdə müvafiq olaraq 1.5, 2.8 və 1.1 mm, rotasiya xətası isə  $0.08^\circ$  olmuşdur. Qeyri-sistemik (random) xətalər isə yuxarıda sadalanan istiqamətlərdə müvafiq olaraq 1.9 mm, 3.2 mm and 2.3 mm və  $0.4^\circ$  olmuşdur.

RT pozisiyasının korreksiyasından sonra bütün istiqamətlərdə orta xəta dəyərləri sıfıra yaxınlaşmışdır. Bütün istiqamətlərdə sistematik xəta 1.3 mm-ə, qeyri-sistemik xətalər isə korreksiyadan sonra 2 mm-ə qədər azaldılmışdır.

**Müzakirə:** Xəstələrin müalicə masasındakı xətalı yatış pozisiyası, süd vəzidə postoperativ reaktiv dəyişikliklər, həmçinin tənəffüs hərəkətləri zamanı sahələrin yerdəyişməsi planlanan dozanın hədəf həcmə ötürülməsində xətalərlə nəticələnmə bilər [11]. Bunun nəticəsində planlama texnikaları ilə əldə olunan terapeutik effekt və normal orqanlara düşən dozanın azalması əlaqədar faydalar tamamilə itə bilər [12]. Xəstələrə düzgün və dəqiq radioterapiya pozisiyasında müalicə verdikdə planlanan hədəf həcmə effektiv şüa alınması ilə yanaşı, ürək və ağciyər fəsadlarının əhəmiyyətli dərəcədə azaldığı sübuta yetirilmişdir [13]. Hər müalicə seansında düzgün RT pozisiyasının təmin edilməsinin, müalicənin effektivliyi və əlavə təsirlərinin azaldılması ilə birbaşa əlaqəli olduğu bir çox tədqiqatda sübuta yetirilmişdir.

EPID, CBCT, təsvir-əsaslı digər metodlar radioterapiya pozisiya xətalari aşkarlayır və müalicənin dəqiqliyini artırır. Lakin bu metodlar xəstələrin əlavə radiasiyaya məruz qalmasına səbəb olur. Radiasiya dozası ən çox EPID metodu ilə alınan görüntüdə, ən az isə kV portal filmdə olmuşdur [14]. Səthi təsvir metodları isə pasientin bədəninin 3D konturlarının millimetrlilik dəqiqliklə təyini ilə yanaşı xəstənin əlavə radiasiyaya məruz qoymadan RT pozisiya xətalari ortadan qaldı-

**Cədvəl 1.** Müxtəlif istiqamətlərdə radyoterapiya pozisiya xətalari dərəcələndirilməsində kV portal və Sentinel™ metodlarının korrelyasiyası

| Koordinatlara      | kV-MV portal xətası        | Sentinel xətası            | Korrelyasiya | p         |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|-----------|
| X (sol-sağ)        | $-0.64 \pm 2.2\text{mm}$   | $-0.67 \pm 2.1\text{mm}$   | 0.76         | $< 0.001$ |
| Y (kranial-kaudal) | $-2.3 \pm 2.66\text{mm}$   | $-2.5 \pm 2.93\text{mm}$   | 0.748        | $< 0.001$ |
| Z (ön-arxa)        | $-3.3 \pm 3.2\text{mm}$    | $-2.9 \pm 3.1\text{mm}$    | 0.725        | $< 0.001$ |
| Rotasiya           | $-0.2^\circ \pm 0.7^\circ$ | $-0.1^\circ \pm 0.9^\circ$ | 0.66         | $< 0.001$ |

rılmasına imkan verir.

Walter et al. torakal, abdominal və pelvik lokalizasiyalı şişi olan 25 xəstədə səthi detektor sisteminin (Catalyst™) CBCT ilə müqayisəli təhlilini aparmışdır. Bu tədqiqatda iki metod RT pozisiya xətaləri baxımından fərq aşkarlanmamış və səthi detektor sisteminin bu baxımdan ən az CBCT qədər effektiv olduğu sübuta yetirilmişdir [15]. Crop et al. SVX diaqnozlu xəstələrdə adyuvant şüa müalicəsi zamanı pozisiya xətalərinin aşkarlanmasında 3 metodun - Catalyst™ səthi detektor sistemi, lazer əsaslı yerləşdirmə və gündəlik mega voltaj kompüter tomoqrafiya (MVKT) metodlarını müqayisə etmişdir. Catalystin bu baxımdan lazer-əsaslı metoddan üstün olduğu, MVKT ilə bənzər nəticələr göstərdiyi aşkarlanmışdır [16]. Padilla et al. tərəfindən edilən araşdırmada SVX xəstələrinin postoperativ şüa müalicəsi zamanı Align RT səthi təsvir sistemi və kV-MV portal təsvirlər müqayisə edilmişdir. Align RT metodunun kranio-kaudal istiqamətdə kV-MV portal təsvir metodu ilə zəif, ön-arxa, sol-sağ istiqamətlərdə yalnız orta dərəcədə korrelyasiya göstərdiyi aşkar edilmişdir. Araşdırma nəticəsində kV-MV portal təsvir metodunun süd vəzi xəstələrində xüsusilə orqan (süd vəzi) hərəkətliliyinə bağlı pozisiya xətalərinin təyininə yetərsiz olduğu aşkarlanmışdır [17].

**Yekun:** Tədqiqatımızın nəticələri mərkəzimizdə DIBH metodu ilə şüa müalicəsi almış SVX diaqnozlu xəstələrdə səthi detektor sisteminin RT pozisiya xətalərinin aşkarlanması və korreksiyasında konvensional metodlarla (kV-kV, kV-MV portal) bənzər olduğunu göstərmişdir. Bu nəticələr sadalanan metodların əvəzinə Sentinel™ sisteminin istifadə oluna biləcəyini göstərir. Bu isə öz növbəsində xəstələrin müalicə müddətində dəqiq pozisiya verilmə müddətinin qısaldılmasına və əlavə radiasiya məruziliyinin (konvensional təsvir metodları ilə əlaqədar) azaldılmasına imkan verə bilər. Lakin bu metodun tətbiqi ilə əlaqədar bəzi praktik məqamlar nəzərə alınmalıdır - 1) bolus istifadəsinə göstəriş olan xəstələrdə kamera sisteminin reflektiv bolus səthi üçün təsvir formalaşdırması problemli olduğundan bu metod istifadə olunmamalı; 2) körpücüküstü nahiyyə və tangensial sahələrin uyğunlaşdırılması zamanı nəfəsalma dərinliyində minimal fərqlər belə doza paylanmasında əhəmiyyətli dəyişikliyə səbəb olduğu diqqətə alınmalıdır [18].

**Açar sözlər:** radioterapiya planlaması, səthi detektor sistemi, süd vəzi xərcəngi.

## ƏDƏBİYYAT

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of randomized trials. // Lancet 2000, v.355, p.1757-70.

2. Clarke, M. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. // Lancet 2005, v.366, p.2087-106.
3. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al., Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. // N Engl J Med. 2013, v.368, p.987-98.
4. Henson KE, McGale P, Taylor C, et al. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. // Br J Cancer 2013, v.108, p.179-82.
5. Donovan, E. et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. // Radiotherapy & Oncology, 2007, v. 82, p.254-264.
6. Bujold, A., Craig, T., Jaffray, D. et al. Image-guided radiotherapy: has it influenced patient outcomes? // Seminars in Radiation Oncology 2012, v.22, p.50-61.
7. Schwaab J, Prall M, Sarti C, et al. Ultrasound tracking for intra-fractional motion compensation in radiation therapy. // Phys Med. 2014, v.30, p.578-660.
8. Gaisberger C, Steininger P, Mitterlechner B, et al. Three-dimensional surface scanning for accurate patient positioning and monitoring during breast cancer radiotherapy. // Strahlenther Onkol. 2013, v.189, p.887-980.
9. Freislederer P, Reiner M, Hoischen W, et al. Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging and gating system on an Elekta linac. // Radiat Oncol. 2015, v.10, p.68.
10. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011, v.79, p.10-8.
11. Djajaputra, D. & Li, S. Real-time 3D surface-image-guided beam setup in radiotherapy of breast cancer. // Medical Physics 2005, v.32, p.65-75.
12. Jeng SC, Tsai CL, Chan WT et al. Mathematical estimation and in vivo dose measurement for cone-beam computed tomography on prostate cancer patients. // Radiother Oncol. 2009, v.92, p.57-61.
13. Li, S. et al. Initial Validation and Clinical Experience with 3D Optical-Surface-Guided Whole Breast Irradiation of Breast Cancer. // Technol Cancer Res Treat. 2012, v.11, p.57-68.
14. Ding, G. X, Munro, P. Radiation exposure to patients from image guidance procedures and techniques to reduce the imaging dose. // Radiother Oncol. 2013, v.108, p.91-98.
15. Walter, F. et al. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst). // Radiat Oncol. 2016, v.11, p.154.
16. Crop, F. et al. Surface imaging, laser positioning or volumetric imaging for breast cancer with nodal involvement treated by helical TomoTherapy. // J Appl Clin Med Phys 2016, v.17, p.200-211.
17. Padilla, L. et al. Assessment of interfractional variation of the breast surface following conventional patient positioning for whole-breast radiotherapy. // J Appl Clin Med Phys. 2014, v.15, p.4921.
18. Tang X, Zagar TM, Bair E, et al. Clinical experience with 3-dimensional surface matching-based deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiation therapy. // Pract Radiat Oncol. 2014, v.4, p. e151-e158.

## MƏDƏ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ, TNM-MƏRHƏLƏLƏRİNDƏN ASILI OLARAQ CƏRRAHIYYƏ MÜALİCƏNİN PERSPEKTİVLİYİ

Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, S.Seyran qızı

Milli Onkologiya Mərkəzi,

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı ş.

### PERSPECTIVES OF SURGERY OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER ACCORDING TO TNM CLASSIFICATION

A.Kerimov, N.Askerov, A.Aliyev, R.Zeynalov

In surgical unit of abdominal oncology of NCO during last 10 years were 2369 patients with different TNM stages of gastric cancer. 2332 (98,2%) patients underwent surgical treatment. Due to anatomical localization these patients underwent different surgical involvements (gastrectomy, gastric resection by Bilroth-I, Bilroth-II and simple gastric resection). Gastrectomy was more than other operations (44,2%) and Bilroth-II - 35,2%. By our research we could make some conclusions, firstly we do successful operations of Bilroth-II and in postoperative period no dumping syndrome versus to simple resection, secondly we could perform Bilroth-I small amount (2,9%) of patients. Third established that if 5-year survival was 42,1% - 982 patients, then 1 to 3 year was 57,9% that means 1950, what was due to appearing of more than 15 in regional and distant - far away retropancreatic, mesenteric and par aortic metastasis in lymph nodes.

**Key words:** stomach, carcinoma, TNM, surgery, regional and distant lymph nodes.

Ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq, məlum olmuşdur ki, onkopatoloji xəstəliklər arasında ölüm, əsasən mədə xərçəngindən baş verir və faiz hesabı ilə kişilər çoxluq təşkil edir və ümumiyyətlə qeyd etmək lazımdır ki, dünyada ildə 46 min əhali mədə xərçənginə ducar olaraq bunlarda ölüm faizi 56-ya çatır [3,5,9,12].

Bunlarla yanaşı təyin olunmuşdur ki bu xəstəliyin azalmağa meyliyyətdə qeyd edilir buna misal ABŞ-da əyər XX əsrin ortalarında 100 min əhəlidən 22,8 nəfərində mədə xərçəngi təyin olunmuşdusa, XX əsrin ağrırlarında 100 min əhəlidən yalnız 9-da bu xəstəlik təyin olunurdu onuda qeyd etməliyik ki, qadınlar arasında bu rəqəm 4,3 enmişdir [2,4,6].

Müxtəlif müəliflərin mənbələrinə əsaslanaraq məlum olunmuşdur ki, mədə xərçənginə ən çox ducar olan xəstələrin sayı Yaponiya, Çili və Rusiya hesab edilir və bu ölkələrdə bütün onkoloji xəstələr arasında kişilər 2-ci, qadınlar 3-cü yerdədirlər [1,7,15,19].

Mədə xərçənginin, müalicəsi bir mənalı olaraq cərrahi əməliyyat hesab edilməsinə baxmayaraq bu metodun müsbət nəticəsi isə bilavasitə, mədənin zədələnmə vaxtından və TNM-mərhələsindən aslıdır. Bununla yanaşı operativ müalicə öz-özlüyündə ildən-ilə texniki cəhətdən, çox təqdirə layiq olaraq müxtəlif dəyişikliklərə təkmilləşdirilməyə məruz qalmasıdır. Belə ki, yalnız cərrahi müdaxilə, mədənin distal və proksimal, Bilrot1, Bilrot2 müxtəlif modifikasiyalar rezeksiyası və gastroektomiya bu xəstəliyin müasir müalicəsi hesab edilir. Onuda qeyd etməyilik ki, cərrahi əməliyyatdan sonra,

bir çox hallarda yaxşı nəticələr, əldə olunmur çünki bu xəstələrin 75-80% yaxın 2 il ərzində müxtəlif (metastatik) fəsadlarından vəfat edir və 5 illik yaşama müddəti isə 20-25% təşkil edir [6,8,10,15]. Buna səbəb birinci mədə xərçənginin klinikasında xüsusi patoloji simptomun olmaması, yəni xəstələrin tibbi müasələrinə gec müraciyyətinə səbəb olan amillərdən biri hesab edilir və yalnız abdominal ağrılar, arıqlama və bəzi hallarda nəcisin qara rəngli olmasa səbəbindən onlar gecikmiş vəziyyətə stasionarlara müraciyyət edirlər. Hal-hazırda nədənsə xəstələr bir çox hallarda, rentgenoloji, endoskopik, endosonoqrafik, kompyutortomoqrafik, nüvə maqnit rezonans və müxtəlif onkomarker müəinələrindən imtina edirlər, bundan başqa hətdə bir çox hallarda əhali arasında belə bir fikir yayılıb ki, mədə xərçənginin ümumiyyətlə müalicəsinin olmaması izahı ilə baxlıdır. Bu fikirlərin əksinə olaraq Yaponiyada çox təqdirə layiq təcrübəsinə istinad edərək məlum olmuşdur ki, 25 il ərzində dinamik olaraq müxtəlif müəinələrindən istifadə edərək monitoring və onkoskriningin köməyiylə 5 million insanlar arasında 6240 xəstədə mədə xərçəngi təyin olunmuş və 98,1%-də vaxtında radikal cərrahi əməliyyat yerinə yetirilmiş, hətdə bu xəstələrin 47,1%-də xərçəngin erkən diaqnozu təstiq edilmişdir [1,11,13,17].

İkinci səbəb müxtəlif müəliflərin fikircə, mədə xərçənginə görə operativ müalicə olunan xəstələrdə residivin baş verməsinə ən əsas səbəb cərrahi əməliyyat zamanı xərçəng prosessinin dəqiq sərhədinin təyin edilməsi, böyük və kiçik piyliyin natamam rezeksiyası,



bəzi hallarda maqistral mədə arteriyalarının şəxələrinin bağlanılmaması, mədənin kiçik ayrılıyının natamam rezeksiyası bütün bu səbəblər müxtəlif resedivlərin baş verməsinə səbəb olaraq yaşama müddətinə mənfi təsir göstərir [3,14,18].

Mədə xərçənginin regionar və ya distant limfa düyünlərinə metastaz verməsi halları kliniki müainələr, cərrahi əməliyyat zamanı yekun olaraq histomorfoloji müainələr əsasında öz təstiqini tapmış olur və bu müainəyə əsaslanaraq xərçəngin yayılma dərəcəsi TNM sistemlə araşdırılır. Histomorfoloji müainəyə göndərilmiş, mədə toxuması və limfa düyünlərində prosesin təyin edilməsindən savai xərçəng hüceyrələrinin endovaskulyar tək-tək və ya qrup-dəstə hallında emboların yəni mikrometastazların baş verməsini qeyd olunaraq və belə bir dəyişiklikləri heç vaxt cərrah tərəfindən əməliyyat vaxtı, təyin edilməsi qeyri mümkündür. Bunları nəzərə alaraq bir çalışmışıq əldə etdiyimiz böyük materialımızı bütün nüanslara riayət edərək sırf mədə xərçənginə aid TNM-sisteminə əsaslanaraq (2013 il, UICC – beynəlxalq xərçəng ittifaqı tərtib olunub) mədə xərçəngi olan xəstələrimizi mərhələlərə bölüşdürüb kliniki araşdırmalar aparaq.

**Tədqiqatın məqsədi.** Mədə xərçəngi olan xəstələrin ətraflı kliniki müainələr əsasında diaqnoz təstiq ediləndən sonra cərrahi əməliyyatın həciminin təyin edilməsi, regionar, distant-uzaq limfa düyünlərinə və ətraf üzüvlərə (cərrahi əməliyyatdan qabaq, təftiş

mədənin hansı anatomik hissəsində, limfa düyünlərin və ətraf üzüvlərinə metastazın təyin edilmişdir.

Mədə xərçəngi kliniki təstiq edilmiş 2332 xəstədən gastroektomiya-988, kombinə edilmiş gastroektomiya-144, sadədistal və proksimal rezeksiya-380, Bilrot 1 üsülü ilə mədə rezeksiyası və gastroektomiya-332, Bilrot 2 metodu ilə mədə rezeksiyası və gastroektomiya-488 cərrahi əməliyyat yerinə yetirilmişdir. Bilrot 1 metodundan istifadə edərək 6 xəstəyə gastroektomiya etdikdən sonra 12-ki barmaq bağırsağı ilə qida borusu arasında anastomoz yerinə yetirilmişdir və Bilrot 2 üsüllü ilə gastroektomiya olunmuş xəstələrdə isə Ru üsülü ilə Şalimov tıxacı yaratdıqdan sonra nazik bağırsaq ilgəli ilə qida borusu arasında tək lüləli qırmaqvarı anastomoz yaradılmışdır. Bütün cərrahiyyə əməliyyat zamanı limfa düyünlərin vəziyyəti və prosesin ətraf üzüvlərinə sirayət olmasını nəzərə alaraq D1,D2, bəzən D3 səviyəsində limfadisseksiya edilmişdir.

**Alınan nəticələrin müzakirəsi.** kliniki müainə olunmuş xəstələr, xərçəngin anatomik yerləşdiyi hissəsindən, limfa düyünlərin zədələnmə dərəcəsindən asılı olaraq və müxtəlif cərrahi əməliyyat olmuş xəstələr 3 qrupa bölünmüşdür. 1-ci qrup cərrahiyyə əməliyyatından qabaq kliniki diaqnozuna əsaslanaraq, 2-ci qrup – cərrahi əməliyyat - təftiş zamanı və 3-cü qrup cərrahi əməliyyatlarından sonra histomorfoloji diaqnozun təyinindən və əldə edilmiş nəticələrdən asılı olaraq cədvəl 1-də öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 1. Mədə xərçəngi olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatın həcmindən asılı olaraq bölüşdürülməsi

| Cərrahi əməliyyat                            | 1-ci qrup |      | 2-ci qrup |      | 3-cü qrup |      | Cəmi |
|----------------------------------------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|------|
|                                              | m.r.      | %    | m.r.      | %    | m.r.      | %    |      |
| 1.Qastroektomiya                             | 238       | 10,2 | 258       | 11,5 | 492       | 21,2 | 988  |
| 2.Kombinə edilmiş gastroektomiya             | 55        | 2,8  | 48        | 2,4  | 41        | 1,3  | 144  |
| 3.Sadə distal və proksimal rezeksiya         | 133       | 5,7  | 120       | 5,0  | 127       | 5,5  | 380  |
| 4.Bilrot 1 mədə rezeksiya və gastroektomiya  | 106       | 4,5  | 98        | 4,2  | 128       | 5,7  | 332  |
| 5. Bilrot 2 mədə rezeksiya və gastroektomiya | 129       | 5,5  | 101       | 4,3  | 258       | 11,2 | 488  |
| YEKUN                                        | 661       | 28,6 | 625       | 26,5 | 1046      | 44,9 | 2332 |

və sonra) metastazın təyini və yayılma dərəcəsindən asılı olaraq müxtəlif cərrahi əməliyyatların nəticələrin müqaisəvi öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

**Material və metodlar.** MOM-in və Ə.Əliyev adına AzDHTİ onkologiya kafedrası onkoabdominal şöbəsində 10 ildən yuxarı (2005-2017 il) mədə xərçəngi olan 2369 xəstə qəbul edilmiş və tam kliniki müainələr aparılmışdır. Onlardan 2332 (98,2%) müxtəlif həcmli cərrahi əməliyyat yerinə yetirilmişdir. Bu xəstələrdən qadınlar – 837 (35,8%), kişilər – 1495 (64,2%), onların yaş hədləri 38-84 və orta hesabla 62 olmuşdur.

Bütün xəstələrdə mədə xərçənginin diaqnozu kliniki-laborator, fibroqastroskopiya və biopsion materialların histomorfoloji müainəsi, qarın boşluğu üzüvlərin USM-sı, KT, MRT-sı və laparoskopiya əsasında təyin edilmiş və bu müainələr əsasında xərçəng xəstəliyinin

№1-li cədvəldə qeyd edildiyindən məlum olunur ki, mədə xərçəngi olan xəstələrdə ən çox əməliyyat gastroektomiya 44,2% və sonra isə 35,1% Bilrot 2 və Bilrot 1 üsülləri ilə müxtəlif mədə rezeksiyaları və anastomozlar yerinə yetirilmişdir.

Bütün cərrahi əməliyyatına məruz qalmış xəstələrmizin 3 qrupunda, regionar, distant – uzaq limfa düyünlərində və ətraf üzüvlərində metastazın təyin edilməsinə əsaslanaraq TNM-sisteminə müvafiq olaraq xəstələrimizi bölüşdürüb və ətraflı olaraq cədvəl 2-də vermişik.

Cədvəl 2-də qeyd edilənləri nəzə alaraq məlum oldu ki 537 (22,6%) xəstədə diaqnoz və limfa düyünlərində metastazların olması cərrahi əməliyyatdan qabaq (I qrup) müxtəlif klinik-fibrokoloskopik biopsion histomorfoloji əsasında qoyulmuş, 703 (30,1%) xəstədə (2-ci qrup)



Cədvəl 2. TNM-sisteminə müvafiq olaraq lokal və lokoregionar limfa düyünlərin metastazların təpilməsindən asılı olaraq, mədə xərçəngi olan xəstələrin bölüşdürülməsi

| MƏRHƏLƏ                                          | 1-ci qrup |      | 2-ci qrup |      | 3-cü qrup |      |
|--------------------------------------------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
|                                                  | m.r.      | %    | m.r.      | %    | m.r.      | %    |
| 1. T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>  | 9         | 1,6  | 19        | 2,6  | 32        | 2,1  |
| 2. T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>  | 23        | 4,4  | 36        | 6,5  | 62        | 6,6  |
| 3. T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>  | 19        | 8,9  | 55        | 9,5  | 82        | 9,8  |
| 4. T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>  | 55        | 10,2 | 73        | 10,3 | 96        | 10,4 |
| 5. T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>  | 52        | 9,6  | 69        | 9,8  | 109       | 9,9  |
| 6. T <sub>1</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>  | 49        | 9,1  | 58        | 8,2  | 107       | 9,7  |
| 7. T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>  | 63        | 11,7 | 77        | 10,9 | 103       | 9,4  |
| 8. T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>  | 48        | 8,9  | 58        | 8,2  | 93        | 8,4  |
| 9. T <sub>2</sub> N <sub>3</sub> M(+)            | 37        | 6,8  | 57        | 8,1  | 109       | 9,9  |
| 10. T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> | 39        | 7,2  | 49        | 6,9  | 77        | 7,04 |
| 11. T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> | 28        | 1,2  | 22        | 3,1  | 44        | 4,2  |
| 12. T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> | 46        | 8,5  | 56        | 7,9  | 73        | 6,6  |
| 13. T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> | 38        | 7,07 | 47        | 6,6  | 68        | 6,2  |
| 14. T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> | 12        | 2,2  | 14        | 1,9  | 11        | 1,07 |
| 15. T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M(+)           | 16        | 2,9  | 13        | 1,8  | 16        | 1,5  |
| CƏMİ                                             | 537       | 100  | 703       | 100  | 1092      | 100  |

həm kliniki həmçinin cərrahi əməliyyat vaxtında təftiş zamanı və 3-cü qrup 1092 (47,3%) xəstədə isə cərrahiyyə əməliyyatından sonra sırf histomorfoloji olaraq diaqnoz təstiq olunmuşdur. Onuda nəzərə çatırmaq istərdik ki, cərrahiyyə əməliyyat vaxtı təftiş zamanı xərçəng prosesinin yerləşdi nahiyyə ilə yanaşı limfatik düyünlərin, periqastral yəni kiçik və böyük əyrilik, pelorik, mədə arteriyaları, ümumi qaraciyər, dalaq və cöz arteriyalar boyu, hepato-duodenal zonasında və həmçinin distant-uzaq yəni mədəaltı vəzi ətrafında musariqə, aorta ətrafında və periton arxası limfatik düyünləri metastazlara uğramasının təyininə daimi fikir verilmişdir. Yuxarıda qeyd edilən dəyişikliklərdən asılı olaraq xəstələr cədvəl 3-də öz əksini tapmışdır.

metastazı 467 (20,3%) təyin edilmiş və bunların arasında ən çox metastaz retropankreatik nahiyyənin limfa düyünlərin 726 (31,6%) xəstələrdə təyin edilmişdir.

Beləliklə, təqdim edilən elmi işi ətraflı nəzərdən keçirdikdə aşağıdakı nəticələrə gəlmişik.

**Nəticə.** 1. Mədə xərçəngi olan xəstələrdə, xəstəliyin mərhələlərindən asılı olaraq, qastroektomiya və ya mədənin sadə subtotal rezeksiyası və müxtəlif növ qida borusu – nazik bağırsaq anastomoz yerinə yetirilmiş xəstələrin nəticələrini müqaisəvi öyrənərək sübut edilmişdir ki, Bilrot 2 üsulu daha uğurlu, vaxta qənaət və cərrahi əməliyyatdan sonrakı dövürlərdə dempinq sindromunun baş verməməsi təsdiq edilmiş və bununla yanaşı bir çox xəstələrdə daha anatomo-fizioloji olaraq

Cədvəl 3. Mədə xərçəngi olan xəstələrdə regional və distant-uzaq limfa vəzilərinə metastazının təyin edilməsinə müvafiq bölüşdürülməsi

| Mədə xərçəngi zamanı limfa düyünlərinə MTS | 1-ci qrup |      | 2-ci qrup |      | 3-cü qrup |      | Cəmi |
|--------------------------------------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|------|
|                                            | m.r.      | %    | m.r.      | %    | m.r.      | %    |      |
| I. Regional limfa düyünləri                |           |      |           |      |           |      |      |
| 1. 1-6 qəddər                              | 68        | 2,9  | 107       | 4,5  | 132       | 5,6  | 307  |
| 2. 7-5-qəddər                              | 198       | 8,9  | 223       | 9,5  | 244       | 10,4 | 665  |
| 3. 15-dən yuxarı                           | 193       | 8,3  | 139       | 5,1  | 302       | 10,2 | 634  |
| Cəmi                                       | 459       | 19,4 | 469       | 20,1 | 678       | 29,1 | 1606 |
| II. Distant uzaq LD-mts                    |           |      |           |      |           |      |      |
| 1. Retropankreatik                         | 127       | 5,4  | 163       | 6,5  | 177       | 7,6  | 467  |
| 2. Mezentrəl                               | 28        | 1,2  | 39        | 1,6  | 40        | 1,7  | 107  |
| 3. Paraaortal                              | 32        | 1,4  | 29        | 1,2  | 47        | 2,1  | 108  |
| 4. Qarışıq                                 | 17        | 0,7  | 12        | 0,5  | 15        | 0,6  | 44   |
| Cəmi                                       | 204       | 8,7  | 243       | 10,4 | 279       | 11,4 | 726  |
| YEKUN                                      | 663       | 28,4 | 712       | 30,5 | 957       | 41,0 | 2332 |

Cədvəl 3-dən məlum olur ki, mədə xərçənginin regional limfa vəzilərinin zədələnməsi 68,4% yəni 1606 xəstədə və 15-dən çox limfa düyünlərin metastazı isə 634 (27,6%)-də təyin edilmişdir. Distant-uzaq retropankreatik, mezentrəl, paraaortal və qarışıq limfa düyünlərin

Bilrot 1 üsulu ilə cərrahi əməliyyat yerinə yetirilmiş və ezofaço-duodenum anastomozun mümkünlüyü sübut edilmişdir.

2. Mədə xərçənginə görə operativ müalicə olmuş 2332 xəstədən 5 illik yaşama müddəti 982 (42,1%) təşkil

etmiş, amma 1-dən 3 ilə qədər yaşam müddəti 57,9% yəni 1950 xəstədə müşaidə edilmişdir. Buna səbəb bu xəstələrdə 15-dən çox regional limfa düyünlərində və distant-uzaq limfa vəzilərinə (retropankreatik, mezenteral, paraaortal və qarışıq) xərçəngin metastazı histomorfoloji təyini olmuşdur.

**Açar sözlər:** mədə, xərçəng, TNM, cərrahi müalicə, regional və distant limfa vəziləri.

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Белоус Т.А., Литвинов Л.В., Пугачев К.К., Петров А.Н. Прогностические значения морфологических параметров рака желудка// Росс.онколог.журнал – 1997, №12,с.13-18.
2. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Попович А.Ю. и др. Непосредственные и отдаленные функциональные результаты гастрэктомии./Злояскні новоутворння шлунка. Матр.науч.-практ.конф.онкологів України.-Кіровоград.1998.-с.12-17.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий В.Е. и др. Рак желудка. //Энциклопедия клинической онкологии. 2004,с.223-241.
4. Валецкий В.Л., Черный В.А., Коробко В.Б. и др. Новая технология комбинированного лечения рака желудка./Злояскні новоутворння шлунка. Матр.науч.-практ.конф.онкологів України.-Кіровоград.1998,с.31-37.
5. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А., Сургай Н.Н. и др. Предрак и рак желудка./Этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз. Киев, 2001, 225 с.
6. Галахин К.А., Черный В.А., Пенья М.И. Сравнительная оценка митотического режима рака желудка у лиц различного возраста./ Клиническая онкология. Респ.межвед. ст.-К.Здоров'я,1990,с.65-68.
7. Ганул В.Л., Киркилевский С.И. Современные методы лечения рака пищевода и рака кардиального отдела желудка// Журнал. АМИ Украины.-1999, т.5, с.564-574.
8. Петерсон Б.Е., Клименков А.А., Литягин В.П. Опухоли желудка// Клиническая онкология 1979, т.2, с.142-249.
9. Шалимов С.А., Гриневич Ю.А., Мясоедова Д.В. Рак желудка. /Справочник по онкологии. Київ, 2000, с.398-409.
10. Allgayer H., Heiss M.M., Schilberg F.M. Prognostic factors in gastric cancer// Br.J.Surg.-1997.v.84, p.1651-1664.
11. Amadori D., Palli D., Padovani F., Falcini F. et al. Gastric cancer. Histopathologic patterns according to Lauren classification in high-risk area anal distribution by residencer// Tumor.-1986.v.72, p.81-486.
12. Antonidi D.A. Precursor of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer// Human Pathology.-1994.v.25, p.994-1005.
13. Hajdu J., Kozma Z., Kiss J. et al. Is the presence of distant metastasis associated with chemyc amplification in gastric cancer?// Acta.Chir.Hung.-1997,v.36, p.119-121.
14. Hayden J., Cawkwell L., Sue-Ling H. et al. Assessment of microsatellite alterations in young patients with gastric adenocarcinoma// Cancer.-1997.v.79, p.684-687.
15. Herrero J., Vergaro M., Fraga X. et al. Changes in the epidemiology of gastric cancer in the last 15 years// Rev.Esp.Entern. Diag.1996, v.149, p.325-327.
16. Hiratsuko M., Jwanaga T., Furakawa H et al. Important prognostic factors in surgically treated gastric cancer patients// Gan To Kadeko Ryoho.1995, v.22, p.703-708.
17. Hiroheta T., Kono S. Diet/nutrition and stomach cancer in Japan// Int.J.Cancer.1997.-Suppl.10, p.34-36
18. Lee S., Iida, Vao T. et al Long-term follow-up of 2529 patients reveals gastric ulcers rarely become malignant// Digest.Dis. Sci.1990.v.35,p.763-768.
19. Maruyama K. et al. Effectiveness of sistemic lymph node dissection in gastric cancer surgery: gastric cancer./Ed.Ay Nishi.M. et al.-Springer-Verlag. Tokyo.1993.p.293-306.

# ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

## VIROLOGICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETICAL ASPECTS OF VIRAL C HEPATITIS STUDY AT BREAST CANCER PATIENTS

*T.Mamedova, M.Mamedov*

The paper contains first part of results obtained in clinical and laboratory investigation dedicated study problem connected with wide spreading hepatitis C virus (HCV) infection among breast cancer patients staying in profilled hospital.

Data presented in paper characterized results of serological, molecular genetic and biochemical examination of breast cancer patient blood serum. These results reflect virological, epidemiological and pathogenetical parameters of HCV infection at breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer, hepatitis C virus

Хорошо известно, что инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), уже на протяжении почти 40 лет остается объектом профессионального интереса онкологов [1]. Но, если первоначально этот интерес был обусловлен тем, что ВГВ относился к онкогенным вирусам и считался возбудителем гепатоцеллюлярного рака печени (ГРП), то позднее внимание к этой инфекции было привлечено и данными о том, что она широко распространена среди онкологических больных, которые являются группой высокого риска инфицирования ВГВ [2].

Более того, выяснилось, что протекая у онкологических больных, эта инфекция приобретает немалое клиническое значение с точки зрения онколога. Так, в наблюдениях, в том числе, проведенных в Национальном центре онкологии в г.Баку (НЦО), выяснилось, что протекая у таких больных, в том числе, у больных раком молочной железы (РМЖ), ВГВ-инфекция способна выступать в качестве неблагоприятного прогностического фактора [3, 4]. Кроме того, оказалось, что наличие у больных РМЖ ВГВ-инфекции, протекающей с признаками даже субклинической дисфункции печени, повышает риск усугубления и/или учащения развития токсических эффектов химиотерапии (ХТ) [5]. И, наконец, выяснилось, что противовирусная терапия больных РМЖ с ВГВ-инфекцией снижала частоту токсических осложнений ХТ [6]. Совокупность перечисленных выше обстоятельств уже к началу 90-х гг XX в составило основу для формирования представления о существовании онкологических аспектов ВГВ-инфекции [7].

К этому времени выяснилось, что идентифи-

цированная в 1989 г инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), выступает в качестве еще одного фактора развития не только ГРП, но и некоторых типов лимфом. Более того, появились данные о том, что и ВГС-инфекция (ВГСИ) широко распространена среди онкологических больных. Соответственно, в силу ее клинко-патогенетического сходства с ВГВ-инфекцией, возникло предположение о том, что ВГСИ также может представлять интерес для онкологов [8].

В частности, установленный факт частого выявления ВГСИ среди онкологических больных, в первую очередь, поставило на повестку вопрос о том, что у этих больных ВГСИ, как и ВГВ-инфекция у больных РМЖ, при этом же заболевании может иметь определенное клиническое значение - т.е. ее наличие у больных РМЖ может выступать в роли фактора, не только затрудняющего лечение этих больных, но и ухудшающего его результаты [9, 10].

Осознание реальности такой возможности инициировало начало в НЦО целенаправленного изучения названного онкологического аспекта ВГСИ. Однако, результаты первых клинко-лабораторных наблюдений, в основном, проведенных на ограниченных по численности группах больных РМЖ, лишь косвенно подтвердили обоснованность мнения о значении ВГСИ у больных РМЖ, поскольку для верификации инфекции использовались лишь серологические методы и полученные результаты не были подтверждены с помощью молекулярно-генетических методов. Очевидно, что эти результаты не решили вопросов, связанных с возможным влиянием ВГСИ на эволюцию РМЖ.

Между тем, объективное решение вопросов о реальном влиянии ВГСИ на развитие РМЖ имело немалое практическое значение, поскольку в случае негативного характера такого влияния на течение и прогноз РМЖ, можно было бы ставить вопрос о разработке подходов, позволяющих устранить или хотя бы ослабить такое влияние.

Эти соображения указывали на то, что имеющиеся данные о распространении и особенностях течения ВГСИ у больных РМЖ не достаточны для вынесения обоснованного и объективного суждения о клиническом значении инфекции у этих больных. Соответственно, изложенные выше данные показывали, что целый ряд вопросов в данной проблеме нуждается в изучении. Данное обстоятельство и побудило нас осуществить настоящее клинико-лабораторное исследование, посвященное упомянутым выше аспектам ВГСИ у больных РМЖ.

Целью настоящего исследования явилось определение современных масштабов распространения и клинико-патогенетических особенностей течения ВГСИ среди находившихся в отделениях НЦО больных с разными клиническими стадиями РМЖ, а также объективная оценка клинического значения этой инфекции, на основе которой возможна разработка научно-обоснованного и оптимизированного алгоритма ведения этого контингента больных и проведения им противоопухолевой и/или противовирусной терапии.

Соответственно, исследование включало две основные части, первая из которых была посвящена изучению широты распространения ВГСИ среди больных РМЖ и особенностей ее развития у данного контингента, а вторая была направлена на комплексную оценку клинического значения этой инфекции среди данного контингента онкологических больных.

В настоящем сообщении мы приводим общую краткую характеристику наиболее важных результатов, полученных нами в первой части проведенного нами наблюдения с указанием изданий, в которых они нашли более детальное освещение. В ходе указанной части исследования нами были решены две основные научные задачи.

Нашей первой задачей было определение широты распространения ВГСИ среди больных разными клиническими стадиями РМЖ и оценка значения больных РМЖ, как группы высокого риска инфицирования ВГС (и другими гепатотропными вирусами).

Имея это ввиду первоначально мы использовали проведенное с помощью иммуноферментного метода серологическое исследование на наличие антител к ВГС (anti-HCV) сывороток крови отобранных методом простой рандомизации 2682 больных РМЖ, 218 больных доброкачественными опухоля-

ми молочной железы (ДО) и группы здоровых лиц, включавшей более 3 тыс человек в возрасте 18-60 лет, сдавших кровь в качестве доноров крови (контрольная группа).

В результате исследования anti-HCV были выявлены в 217 сыворотках больных РМЖ (8,1%) и в 8 сыворотках больных ДО (3,7%). При этом оказалось, что частота выявления anti-HCV среди больных РМЖ в интервале  $p < 0,01$  статистически устойчиво превосходила (более, чем в 2 раза) аналогичные показатели, определенные как у больных ДО, так и у здоровых лиц из контрольной группы [11].

Эти, данные указывали на то, что больные РМЖ, как и прежде, должны рассматриваться как одна из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС и в этом отношении не отличаются от больных другими онкологическими заболеваниями [12].

Все 225 сывороток крови больных РМЖ и ДО, содержащие anti-HCV, были повторно исследованы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с видоспецифическими праймерами, позволяющими выявлять РНК ВГС.

Оказалось, что РНК ВГС была выявлена лишь в 205 (94,5%) сывороток крови больных РМЖ и в 6 (75,0%) сыворотках крови больных ДО. Мы обратили внимание на то, что вирусная РНК отсутствовала в 5,5% сывороток крови больных РМЖ и 25,0% сывороток у больных ДО.

Это позволяло полагать, что последние сыворотки принадлежали реконвалесцентам острого гепатита С (ГС) - они ранее перенесли ВГСИ и в момент обследования ВГС из их организма уже элиминировался [13].

Отмеченная у больных РМЖ особенность - низкая частота спонтанной элиминации ВГС (эта величина, в среднем, колеблется в интервале 20-40%), ранее была документирована в наблюдениях за другими группами с высоким риском парентерального инфицирования ВГС [14]. В этой связи было высказано предположение о том, что данное явление обусловлено тем, что большинство лиц из таких групп более или менее иммунокомпрометировано [15].

Обнаружив данную особенность у больных РМЖ с ВГСИ, мы расценили ее как еще одно подтверждение обоснованности мнения о том, что эти больные могут рассматриваться в качестве одной из групп с высоким риском парентерального заражения ВГС [12].

Учитывая данные о том, что частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ у больных РМЖ зависела от клинической стадии (КС) заболевания, мы сравнили частоту выявления anti-HCV и вирусной РНК у больных различными КС РМЖ.

Такое сравнение показало, что частоты выявле-



ния антител составили: 4,5% - при I КС, 6,1% - при II КС, 10,8% - при III КС и 11,9% - при IV КС. При этом, частота выявления anti-HCV в общей группе больных III-IV КС превышала частоту их выявления в общей группе больных I-II КС, а различие между ними оставалось статистически устойчивым в интервале  $p < 0,01$ . В то же время, частоты выявления вирусной РНК в крови этих больных составили: 85,0% - при I КС, 89,0% - при II КС, 97,5% - при III КС и 100% - при IV КС [16].

Из этого следовало, что частоты выявления как anti-HCV в сыворотке крови больных РМЖ, так и РНК ВГС в серопозитивных сыворотках по мере увеличения КС этого заболевания возрастали.

Вторая задача нашего исследования состояла в том, чтобы определить частоту регистрации различных клинко-патогенетических форм течения ВГС у больных разными стадиями РМЖ у установить у этих больных преобладающие формы течения ВГС-инфекции.

Не располагая результатами морфологического обследования печени указанных больных РМЖ с ВГС, мы не могли достаточно обоснованно определить у них те или иные формы течения ВГС, предусмотренные современной классификацией хронического ГС.

В то же время, имея результаты определения активности "главного" печеночного фермента - аланинаминотрансферазы (АлАТ) и концентрации билирубина (БР) в сыворотках крови больных РМЖ и инфицированных ВГС здоровых лиц из контрольной группы, мы ретроспективно сопоставили эти показатели. Это позволило нам определить у инфицированных ВГС больных РМЖ и здоровых лиц 4 типовых патогенетических (лабораторных) варианта течения ВГС.

Таковыми были: 1) инаппарантный вариант (активность АлАТ и уровень БР в норме); 2) гиперферментемический вариант (активность АлАТ повышена, но уровень БР в норме); 3) билирубинемический вариант (активность АлАТ и уровень БР умеренно повышены) и 4) гипербилирубинемический вариант (уровень БР значительно повышен).

Заметим, что инаппарантный вариант ВГС близок к бессимптомной форме, а гиперферментемический вариант - к субклинической форме инфекции, при которой имеется "минимальный" гепатит, субклинически протекающий без желтухи. Билирубинемический вариант, при котором пожелтение покровов тела визуально не выявляется, может считаться патогенетической основой умеренно выраженной манифестной формы ВГС. Лишь гипербилирубинемический вариант, при котором имеется визуально определяемая желтуха, формально может считаться клинически манифестной формой ГС.

Определив вариант течения ВГС у каждого из больных РМЖ, мы смогли определить частоту регистрации этих вариантов течения инфекции. Оказалось, что они были у 49,8%, 43,8%, 5,9% и 0,5% больных РМЖ, соответственно. Частота их регистрации у здоровых лиц из контрольной группы составила 85,0%, 12,6%, 2,4% и 0%, соответственно [17, 18].

Очевидно, что инаппарантный вариант течения ВГС у больных РМЖ отмечался в 1,7 раз реже, чем у инфицированных ВГС здоровых лиц. Гиперферментемический вариант у больных РМЖ отмечался почти в 3,5 раза чаще, чем у инфицированных ВГС здоровых лиц. В то же время, билирубинемический вариант у больных РМЖ отмечался чаще, чем у здоровых лиц. И, наконец, хотя гипербилирубинемический вариант ВГС среди больных РМЖ был отмечен менее, чем в 1% случаев, у здоровых лиц с ВГС не наблюдался ни в одном случае.

Иначе говоря, ВГС у больных РМЖ чаще всего протекала в инаппарантном и гиперферментемическом варианте [19].

В заключение отметим, что судя по результатам повторного исследования серопозитивных сывороток крови на наличие в них IgM-anti-HCV, последнее у больных РМЖ выявилось в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц из контрольной группы. Поскольку IgM-антитела являются серологическим маркером активной репродукции ВГС, мы пришли к заключению о том, что среди больных РМЖ ВГС примерно в 3 раза чаще, чем среди инфицированных здоровых лиц протекала в репродуктивной форме. В то же время, в 80,6% сыворотках IgM-anti-HCV не выявились, что указывало на персистентный характер течения ВГС.

Это указывало на гетерогенность состава группы серопозитивных больных РМЖ, которая включала три категории лиц: 1) лица с репродуктивной ВГС, протекавшей с виремией (13,9%); 2) лица с персистентной ВГС, также протекавшей с виремией (80,6%) и 3) реконвалесценты острого ГС, составившие 5,5% всех серопозитивных больных РМЖ [20].

Итак, решив 1-ю и 2-ю научные задачи, мы пришли к 3 выводам, отражающим особенности течения ВГС среди больных РМЖ.

Во-первых, ВГС протекала в репродуктивной форме лишь у части больных РМЖ с виремией, причем по мере увеличения КС РМЖ частота случаев такого течения инфекции заметно возрастала.

Во-вторых, ВГС у больных РМЖ чаще всего протекала в инаппарантном и гиперферментемическом варианте - общая частота регистрации этих вариантов у указанного контингента больных составила более 90%.

В-третьих, репродуктивная форма ВГС вы-

являлась лишь среди больных РМЖ, у которых имелись инапарантный и гиперферментический варианты, причем и среди этих больных РМЖ частота регистрации репродуктивной формы ВГСИ увеличивалась по мере увеличения КС РМЖ.

С учетом именно этих, выявленных нами, особенностей развития ВГСИ у вовлеченных в наше наблюдение больных РМЖ ставились и решались последующие научные задачи исследования. Эти результаты будут опубликованы в очередном сообщении.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, вирус гепатита С

### ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev C.Ə., Məmmədov M.Q., Güdrətov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, 168 s.;
2. Ахмедова И.Н. Особенности распространения вирусного гепатита В у онкологических больных. Автореф. дисс.... канд. биол. наук, Баку, 1994, 24 с;
3. Мамедов М.К., Михайлов М.К. Носительство поверхностного антигена вируса гепатита В как один из неблагоприятных прогностических факторов при раке молочной железы. // Вопросы вирусологии, 1992, N.1, с.71;
4. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. // Мир вирусных гепатитов (Москва), 2000, N.5, с.3-5;
5. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С., Мамедов М.К. Переносимость химиотерапии больными раком молочной железы, имеющими субклинические нарушения функции печени. // Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.1, с.113-115;
6. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Мамедова Т.Н. Вероятные механизмы негативного влияния хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В на эволюцию рака молочной железы и перспективы их лекарственного ослабления. // Современные достижения азерб. медицины, 2015, N.3, с.3-9;
7. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993, 147 с.;
8. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 189 с.;
9. Алиев Д.А., Рагимова С.Э., Мамедов М.К. и др. Антитела к вирусу гепатита С у больных доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы и лимфомами. // Азерб. мед. Ж., 1996, N.5-6, с.7-9;
10. Aliyev J., Mamedov M., Jafarov R. et al. Prognosis of breast cancer in patients with antibodies to hepatitis C virus. // Azer. J. Oncology, 1996, N.1, p.52-53;
11. Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н., Джавадзаде С.Н. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита С среди женщин, больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. // Биомедицина, 2014, N.3, с.16-18;
12. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э. Больные раком молочной железы, как группа лиц с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Матлы 11-го съезда всероссийс. общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. СПб., 2017, с.309;
13. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н. Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А. Специфические маркеры инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. // Медицинские новости Грузии, 2017, N.9, с.55-58;
14. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. // Ж. микробиологии (М.), 2014, N.2, с.90-93.
15. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. // Ж. инфектологии (СПб.), 2012, N.1, с.1-22;
16. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. // Медицинские новости (Минск), 2016, N.1, с. 70-72;
17. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К. Формы и варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы разных клинических стадий. // Современные достижения азерб. медицины, 2015, N.1, с.29-42;
18. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э. Особенности развития и клиническо-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы. // Здоровье женщины (Киев), 2018, N.1, с.34-36;
19. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К. Патогенетические особенности развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. // Современные достижения азерб. медицины, 2014, N.4, с.36-39;
20. Зейналов Р.С., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. // Биомедицина, 2014, N.4, с.15-17.

# AĞIZ XƏRÇƏNGİNİN MÜALİCƏSİNDƏ SƏRBƏST DİLİMLƏRLƏ REKONSTRUKSIYANIN NƏTİCƏLƏRİ

M.M. Davudov

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## THE OUTCOMES OF FREE FLAP RECONSTRUCTION IN TREATMENT OF ORAL CANCER

M. Davudov

After removal of the tumor in the mouth, the main purpose of recovery is a large resection of cancerous tissues, covering mucous and skin defects, restoring the protective function of the bone. Observations show that transplantation of free tissue can be used in large-scale medical centers as a one-stage method of reconstruction with a high probability of success of 98-99% in the oral cavity. The only exceptional statistical difference in the study was the study of PT and INR in patients with complete necrosis, which had a clear and definite difference compared to other successful patients.

**Key words:** oral cancer, free flaps, reconstruction

Ağız boşluğunda radikal birincili şişin götürülməsinə ehtiyacı olan bəd xassəli şişlərin cərrahi müalicəsi zamanı əmələ gələn qüsurlar sadəcə udma, danışmaq və tənəffüs prosesində çatışmazlıq yaratmır, ağız və ağıztrafi-üz nahiyyəsi digər insanların görmə sahəsinin qarşısında olduğu və göründüyü üçün, estetika cəhətindən də xəstədə çatışmazlıq yaradır (3,7,8). Nəticədə funksional və estetik cəhətindən nahiyyənin bərpası, bəd xassəli xəstəliyin nəzarəti ilə yanaşı müalicənin əsas məqsədi hesab olunmalıdır. Sərbəst toxuma köçürmə və mikrovaskulyar anastomoz yaratmaq, bu növ toxuma çatışmazlıqlarına qarşı etibarlı bir bərpaedici metod hesab oluna bilər (1,5,11).

**Material və metodlar:** tədqiqata 29 xəstə daxil edilmişdir. Bu xəstələrin ortalama yaşları  $15.1 \pm 59.8$  idi ki yaş həduları 15-82 hesab olunurdu. Xəstələr ATU-nin ağız və üz-çənə cərrahiyyəsi kafedrasında və Tehran Tibb Elmləri Universitetinin Onkoloji İnstitutunda müalicə olunmuşlar.

22 xəstə (75.9%) kişi və 7 xəstə (24.1%) qadın cinsi olaraq qəbul olundu. Toplam da 12 xəstədə (41.4%), baş və boyun xərçəngindən əlavə xəstəlik var

idi. 4 xəstə (13.7%) Diabet, 2 nəfər yuxarı qan təzyiqi, 3 nəfər (10.3%) ürək qapağı xəstəliklərindən (triscupid və aortal) və 3 xəstə (10.3%) digər xəstəliklərdən əziyyət çəkirdilər. 12 xəstə (41.4%) keçmişdə, cərrahi əməliyyat keçirmişdi.

27 xəstədə (93.1%) əməliyyat zamanı antikoagulyantlardan istifadə qeyd olundu, baxmayaraq ki, antikoagulyantlardan istifadə 21 xəstədə (72.4%) öncədən qeyd olunmuşdu. 27 xəstədə əməliyyat zamanı Lidokaindən istifadə olundu. Bütün xəstələr üçün isə Heparin Sodium tətbiq edildi. Toplamda 31 sərbəst flep əməliyyatı keçirildi ki 2 xəstədə 2 flep eyni vaxtda istifadə olundu.

Hec bir xəstədə trombotik hadisə görünmədi. 2 xəstədə (6.9%) flepin tam nekrozu və 3 xəstədə (10.3%) flepin nisbi çatışmazlığı (nisbi nekroz) baş verdi.

**Nəticələr:** Əməliyyat zamanı xəstələrdə ortalama işemiya müddəti  $35.8 \pm 105.6$  dəqiqə ( $0.59 \pm 1.76$  saat) və ortalama narkoz zamanı  $82.7 \pm 547.7$  dəqiqə ( $1.37 \pm 9.12$  saat) idi.

Əməliyyatdan öncə ortalama PT  $2 \pm 13.8$  saniyə, ortalama PTT  $14.9 \pm 42$  saniyə, ortalama INR  $0.36 \pm 1.2$  və ortalama ACT  $20.1 \pm 80.2$  idi.

**Cədvəl 1.** Baş və boyun nahiyyəsində istifadə olunan flep növlərinin tezlikləri

| Flepin növü | Radial    | Fibula    | Rectus Abdominis | ALT flap | Latissmus Dorsi (əzələ-dəri) | Latissmus Dorsi (əzələ) |
|-------------|-----------|-----------|------------------|----------|------------------------------|-------------------------|
| Tezlik      | (13.7%) 4 | (10.3%) 3 | (3.4%) 1         | (3.4%) 1 | (34.4%) 10                   | (34.4%) 10              |

**Cədvəl 2.** Əməliyyatdan öncə köməkçi müalicələrdən (Neo Adjuvant) istifadə tezliyi

| Adyuvant müalicə                     | Sayı | Faiz |
|--------------------------------------|------|------|
| Kimyaterapiya                        | 1    | 3.4  |
| Radioterapiya                        | 7    | 24.1 |
| Kimyaterapiya və Radioterapiya       | 4    | 13.8 |
| Köməkçi müalicədən istifadə olmaması | 17   | 58.6 |

Tam flep nekrozu olan xəstələrin ortalama yaşları  $10.6 \pm 65.5$  və digər xəstələr  $15.5 \pm 59.4$  idi. Nəticədə statistik dürüstlük fərqi yox idi. ( $P=0.59$ )

10 xəstədə (34.5%) əməliyyatdan sonra müxtəlif fəsadlar oldu. 2 nəfərdə (6.9%) hematoma oldu, bir xəstədə isə (3.4%) infeksiya, yaraların az sürətlə sağalması və ölüm müşahidə olundu.

Hissəvi flep itkisi olan xəstələrin ortalama yaşları  $20.4 \pm 49.6$  idi ki digər xəstələrin ortalama yaşları ilə müqayisədə ( $14.4 \pm 61.1$ ) statistik dürüstlük fərqi sahib deyildi.

Tam flep nekrozu olan xəstələrin ortalama narkoz müddəti  $63.6 \pm 495$  dəqiqə və digər xəstələr  $83.6 \pm 552$  dəqiqə idi ( $P=0.25$ ). Nisbi flep çatışmazlığı olan xəstələrin ortalama narkoz müddəti  $108.1 \pm 570$  dəqiqə və digər xəstələr  $81.5 \pm 545$  dəqiqə olmuşdu. statistik dürüstlük fərqi yox idi. ( $P=0.63$ )

Əməliyyat zamanı tam flep nekrozu olan xəstələrin ortalama işemiya müddəti  $84.8 \pm 120$  dəqiqə və digər xəstələr  $32.3 \pm 104.3$  dəqiqə idi ( $P=0.56$ ). Nisbi flep çatışmazlığı olan xəstələrin ortalama işemiya müddəti  $60.2 \pm 116.6$  dəqiqə və digər xəstələrdə  $33 \pm 104$  dəqiqə olmuşdu ( $P=0.58$ ).

2 xəstə arasından tam flep nekrozu olan bir xəstədə PT səviyyəsi sabit hala gəlmişdi ki buda  $18.6$  saniyədən ibarət idi. Digər xəstələrdə ortalama PT  $1.8 \pm 13.5$  saniyə idi. Burada mənalı statistika fərqi mövcud olmuşdu ( $P=0.015$ ). Nisbi flep çatışmazlığı olanlarda ortalama PT  $0.98 \pm 14.2$  saniyə və digər xəstələrdə  $2.1 \pm 13.7$  saniyə olmuşdu.

PTT səviyyəsi tam flep nekrozu olan xəstədə  $65$  saniyə və digər xəstələrdə ortalama PTT  $14.3 \pm 41$  saniyə idi ( $P=0.11$ ). Nisbi flep çatışmazlığı olan xəstələrdə ortalama PTT  $1.4 \pm 29$  saniyə və digər xəstələrdə  $15 \pm 43.2$  saniyə idi. statistik dürüstlük fərqi olmayıb ( $P=0.20$ ).

INR səviyyəsi, tam flep nekrozunda  $2.2$  və digər insənlərdə ortalama səviyyəsi  $0.3 \pm 1.2$  olmuşdu. statistik dürüstlük fərqi olub ( $P=0.006$ ).

INR səviyyəsi, nisbi flep çatışmazlığında ortalama səviyyəsi  $0.0 \pm 1.2$  və digər xəstələrdə ortalaması  $0.3 \pm 1.2$  olmuşdu. ( $P=0.81$ ).

Tam flep nekrozu olan xəstədə ACT səviyyəsi  $46$  və digər xəstələrdə ortalaması  $18.9 \pm 82$  olmuşdu. Statistika fərqi mənalı səthə yaxın olmuşdur ( $P=0.08$ ). Nisbi çatışmazlığı olan xəstələrdə ACT ortalaması  $5.6 \pm 80$  və digər xəstələrdə  $21.2 \pm 80.2$  olmuşdu ( $P=0.98$ ).

Tam flep nekrozu olan xəstələrin ikisidə kişi cinsi idi. Digərlərində  $20$  nəfər kişi cinsi ( $74.1\%$ ) və  $7$  nəfər ( $25.9\%$ ) qadın cinsindən ibarəti idi ( $P=0.56$ ). Nisbi flep çatışmazlığında isə hamısı kişi cinsi idi. Digər xəstələrdə  $19$  nəfər ( $73.1\%$ ) kişi cinsi və  $7$  nəfər ( $26.9\%$ ) qadın cinsi idi.

Tam flep nekrozu olan xəstənin birində, əməliyyatdan sonra Antikoagulyant istifadə olunmuşdu. Qarşılıqlı olaraq, müvəffəqiyyətsizlik əldə olunmayanlarda,  $20$  xəstədə ( $74.1\%$ ) antikoagulyantdan istifadə olunmuşdu və  $7$  xəstədə ( $25.9\%$ ) bu dərmanlardan istifadə olunma-

mışdı ( $P=0.46$ ). Nisbi flep çatışmazlığı olan  $3$  xəstədən birində, əməliyyatdan sonra antikoagulyantdan istifadə olundu. Digər xəstəliyi olanlarda isə,  $20$  xəstədə ( $76.9\%$ ) antikoagulyantdan istifadə olundu və  $6$  xəstədə ( $23.1\%$ ) istifadə olunmadı ( $P=0.11$ ). Tam flep çatışmazlığı olan hər  $2$  xəstə, keçmişdə cərrahi əməliyyat keçirmişdilər. Digər xəstələrdə,  $10$  xəstə ( $37\%$ ) keçmişdə əməliyyat keçirdiklərini dedilər ( $P=0.081$ ). Nisbi flep çatışmazlığı olan hər  $2$  xəstə keçmişdə əməliyyat keçirmədilər və sadəcə bir başqa xəstə əməliyyat keçirməmişdi. Nisbi flep çatışmazlığı olmayan xəstələrdə,  $10$  xəstə, keçmişdə əməliyyat keçirmişdi ( $38.5\%$ ) ( $P=0.34$ ), həmçinin keçmişdə keçirilən əməliyyatlar yan fəsadların yaranmasının miqdarında heç bir təsiri yox idi ( $P=0.18$ ).

Əməliyyat zamanı Lidokaindən istifadə etmək flepin tam və ya hissəvi nekrozunun yaranmasında heç bir rolu yoxudu. (Ardıcılıq ilə Tam və hissəvi nekroz  $P=0.50$ ,  $P=0.58$ ). Bu vəziyyət Heparin Sodiumdan istifadə etmə zamanına da aiddir. (Ardıcılıq ilə Tam və hissəvi nekroz  $P=0.50$ ,  $P=0.58$ ). Köməkçi dərmanlardan (Adjuvant) istifadə zamanı, Tam və ya hissəvi flep nekrozunun statistika fərqi, dürüst həddə yaxın olmuşdu amma buna baxmayaraq tam və hissəvi nekrozun əmələ gəlməsində heç bir rolu yox idi. ( $P=0.064$ ).

**Müzakirələr və nəticələr.** Ağız nahiyyəsində şiş götürüldükdən sonra bərpanın əsas məqsədləri xərçəng toxumalarının böyük ölçüdə rezeksiyası, selikli və dəri zədələnmələrinin örtülməsi, sümüyün müdafiə funksiyasının bərpasından ibarətdir ( $2,6,8,9$ ). Müşahidələr göstərir ki, sərbəst toxuma köçürülməsi, ağz boşluğunun böyük zədələnmələrində,  $98-99\%$  müvəffəqiyyət ehtimalı ilə tək mərhələli bərpa edici metod olaraq, böyük təcrübəli tibbi mərkəzlərdə istifadə oluna bilər və həmçinin digər metodlarla müqayisədə daha yaxşı funksional bərpaedici xüsusiyyətə malikdir ( $13,14$ ). Sərbəst toxuma köçürülmənin müsbət xüsusiyyətlərindən biri, yaranın sağlamlığında və köçürülmüş toxumanın qalıcılığını təmin edən qan dövrəsinin ən yüksək səviyyədə bərpasıdır ( $4,10,11,12$ ).

Bianchi və həmkarları  $2009$ -cu ildə İtalyada  $352$  xəstəni qiymətləndirdilər ki bunlarda baş və boyun nahiyyəsində ümumiyyətcə  $376$  sərbəst flep ilə bərpa edici əməliyyat aparılmışdı. Xəstələrin ortalama yaşları  $55.6$  və cinsiyyətləri əksər halda kişi cinsindən ( $63.1\%$ ) ibarət idi.  $24$  xəstədə iki növ flepdən istifadə olundu. Xəstələrin  $46.6\%$ -i keçmişdə siqaret çəkirdilər,  $41.8\%$  yan xəstəlikləri var idi,  $18.2\%$  keçmişdə Radioterapiya olunmuşdular və  $6\%$ -i Diabetdən əziyyət çəkirdilər. Ən çox istifadə olunan flep növləri, saidin sərbəst flepi ( $31.4\%$ ) və Fibula flepi ( $26.9\%$ ) idi. Toplam da ağırlaşmaların və yan fəsadları,  $47\%$  ( $20.7\%$  major Fəsadlar və  $26.3\%$  minor fəsadlar) təşkil edirdi.  $15$  xəstədə ( $4\%$ ) flepin tam nekrozu,  $8$  xəstədə isə ( $2.1\%$ ) flepin nisbi nekrozu baş verdi. Flepin tam nekrozunun səbəbi,  $53.3\%$  vena trombozları və  $46.7\%$  arteriya trombozları səbəbindən yaranmışdı ( $17,18$ ).



Haughery və həmkarları 1989-1998 arasında, baş və boyunda 241 bərpa edici əməliyyat aparılan 236 xəstəni yenidən araşdırdılar. Xəstələrin 66%-i kişi və 34%-i qadın dan ibarət idi. Fleplərin çoxu saidin radialı və fibuladan götürülmüşdü. Xəstələrin ortalama yaşları 62 idi. Ağır yan xəstəliklərin olması, yaşı 55-dən yuxarı olması, Kristalloidin 7 litrdən artıq tətbiq edilməsi, tibbi ağırlaşma və fəsadların yaranması ilə, mənalı əlqənin olmasının göstərdi. Əlavə olaraq, yaranan ağırlaşma və fəsadların çoxu, ürək-damar sistemi, tənəffüs və mərkəzi sinir sistemi ilə əlaqəli idi. Xəstəxanada ortalama qalma müddəti 11 gün idi. Flepin fəsadları xəstələrin 29%-də əmələ gəldi və bunlara, fistula, yaranın bitişməməsi, hematoma və seroma aid idi (15,19).

Pohlenz və həmkarları öz araşdırmalarında, 1987-2005 illər arasında, Almaniya da Hamburg şəhərində aparılan 540 bərpa edici əməliyyatın, nəticələrini və əmələ gələn yan fəsadlarını qiymətləndirməyə başladılar. Fleplərin 32%-i Latissmus Dorsi, 23%-i Saidin radial nahiyyəsi, 21%-i İliac crest (çanaq darağı), 10%-i fibuladan və qalanları digər nahiyyələrdən götürülmüşdü. Fleplərin çatışmazlığında ən çox səbəblər, damar trombozu və hematoma idilər. Flepin tam nekrozu 34 dəfə (6.2%), flepin nisbi nekrozu isə 42 dəfə (7.7%) əmələ gəldi.

Bütün araşdırmalarda, ən çox diqqət yetirilən və müştərək nöqtə, əməliyyatdan sonra əmələ gələn tam və ya nisbi flep nekrozunun faizi ilə miqdarıdır ki, araşdırmaların çoxunda bu miqdar 10%-dən aşağı olmuşdur. Bizim bu araşdırmamızda isə bu yenidən təkrar olunubdur. Xəstələrdə əmələ gələn yan fəsadlar və ağırlaşmalar, bu araşdırmalarda təqribi olaraq eyni olmuşdur. Həmçinin bizim araşdırmamız kimi bütün araşdırmalarda, cinsiyyət nəzərindən, kişi cinsi daha çoxluq təşkil edirdi və baş və boyunun bəd xassəli şişləri və tumorları kişilərdə daha çox rast gəlinirdi.

Araşdırmalarda yeganə dürüst statistik fərqi yaradan variantlar, tam nekroz əmələ gələn xəstələrdə PT və İNR dan ibarətdir ki, müvəffəqiyyət əldə olunan digər xəstələrlə müqayisədə açıq və müəyyən fərqə sahib idilər. Yan xəstəliklərin olması, digər araşdırmalarda müvəffəqiyyət və ya müvəffəqiyyətsizlik əldə olunmasına təsir qoyan variantlardan biri hesab edilir. Bizim araşdırmalarda bu yan xəstəliklərin olması variantı, daha çox nümunələrin olduğu halda, tam flep nekrozu olan xəstələr və digər xəstələr arasına mənalı statistika fərqi yarada bilərdi. Bizim araşdırmalarda xəstələrdə tam və ya nisbi flep nekrozunun az əmələ gəlməsinə baxmayaraq, digər müxtəlif təsirli variantları qiymətləndirən zaman, mənalı statistika fərqi müşahidə olunmadı. Məsələn, siqaret çəkmə, irq fərqləri, yan xəstəliklər, əməliyyat zamanı antikoagulyantdan istifadə və s., tam və ya nisbi flep nekrozunun yaranmasının dəfələrinin çox olduğu vəziyyətində (daha çox nümunələrin olması şəraitində), mənalı statistika fərqləri yarada bilərdilər. Buna görə də, bu əsasda, əməliyyatdan sonra yan fəsadların və ağırlaşmaların daha geniş və dəqiq olaraq qiymətləndirilməsi üçün və digər

təsirli variantların arasında mənalı statistika fərqlərini müşahidə etmək üçün, daha çox nümunələrlə, daha çox araşdırmalar tövsiyə olunur.

**Açar sözlər:** ağız xərçəngi, sərbəst dilimlər, rekonstruksiya

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Muller C, Newlands S, Pou AM. Free Flap Reconstruction of Head and Neck Defects. Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology May 22, 2002. <http://www.sciencedirect.com>
2. Choi S, Schwartz D, Farwell D, et al. Radiation Therapy Does Not Impact Local Complication Rates after Free Flap Reconstruction for Head and Neck Cancer. //Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004, v.130, p.1308-1312.
3. De Wilde RL, Donders G. Scanning electron microscopic study of microvascular anastomoses on irradiated vessels: long-term effect of irradiation. //Microsurgery. 1986, v.7, p.156-157.
4. Guelinckx P, Boeckx W, Fossion E, Gruwes J. Scanning electron microscopy of irradiated recipient blood vessels in head and neck free flaps. //Plast Reconstr Surg. 1984, v.74, p.217-226.
5. Issing P, Kempf H, Heppt W, Schonemark M, Lenarz T. Reconstructive surgery in the head-neck area with regional and free tissue transfer. //Laryngorhinootologie. 1996, v.74, p.476-82.
6. Pompei S, Caravelli G, Vigili MG, Ducci M, Marzetti F. Free radial forearm flap and myocutaneous flaps in oncological reconstructive surgery of the oral cavity. //Comparison of functional results Minerva Chir. 1998, v.53, p.183-92.
7. Haughey B, Wilson E, Kluwe L, et al. Free flap reconstruction of the head and neck: Analysis of 241 cases. //Otolaryngol Head and Neck Surg. 2001, v.125, p.10-7.
8. O'Brien BMCC. Microvascular reconstructive surgery. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone; 1977.
9. Kroll S, Schsterman M, Reece G. Comparison of the rectus abdominis free flap with the pectoralis major myocutaneous flap for reconstructions in the head and neck. //Am J Surg. 1992, v.164, p.615-8.
10. Kroll S, Schsterman M, Reece G. Costs and complications in mandibular reconstruction. //Ann Plast Surg. 1992, v.29, p.341-7.
11. Khouri, R. Free flap surgery: The second decade. //Clin. Plast. Surg. 1992, v.19, p.757-68.
12. Urken M., Weinberg H, Buchbinder D, et al. Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. Report of 200 cases and review of complications. //Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994, v.120: 633-44.
13. Singh B, Cordeiro P, Santamaria E, et al. Factors Associated with Complications in Microvascular Reconstruction of Head and Neck Defects. Plastic & Reconstructive Surgery 1999, v.103, p.403-411.
14. El-Marakby H. The Reliability of Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Head and Neck Reconstruction. //Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2006, v.18, p. 41-50.
15. Rinaldo A, Shaha AR, Wei WI, et al. Microvascular Free Flaps: a Major Advance in Head and Neck Reconstruction. //Acta Otolaryngol 2002, v.122, p.779-784.
16. Jones N. Limitations and complications in microsurgical reconstruction of the head and neck. //Proc. 5th Int. Conf. Head Neck cancer, San Francisco, CA, 2000, p.105-11.
17. Bianchi B, Copelli C, Ferrari S, et al. Free flaps: Outcomes and complications in head and neck reconstructions. //Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2009, p. 1-5.
18. Haughey B, Wilson E, Kluwe L, et al. Free flap reconstruction of the head and neck: Analysis of 241 cases. //Otolaryngol Head and Neck Surg. 2001, v.125, p.10-7.
19. Pohlenz P, Blessmann M, Blake F, et al. Outcome and complications of 540 microvascular free flaps: the Hamburg experience. //Clin Oral Invest 2007, v.11, p.89-92.

# 2013-İLDƏN 2018-Cİ İLİN BİRİNCİ YARISINA QƏDƏR APARILMIŞ STEREOTAKTİK ŞÜA MÜALİCƏSİNİN BİRİNCİLİ QEYRİ-OPERABEL VƏ OLİQOMETASTATİK ŞİSLƏRİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ EFFEKTİVLİYİ

*A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, G.R.Hacı, R.R.Qaziyeva*  
*Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı şəh.*

## THE EFFECTIVENESS OF THE STEREOTACTIC RADIATION THERAPY CARRIED BETWEEN 2013 AND THE FIRST HALF OF 2018 YEARS IN INOPERABLE PRIMARY AND OLIGOMETASTATIC TUMOR PATIENTS

*A.Aliyev, K.Kazimov, R.Kaziyeva, G.Haji*

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI

Stereotactic radiotherapy is carried out in the form of stereotactic radiosurgery (SRS) and hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT), and delivers a high dose of radiation to the tumor and supply maximum protection of the surround normal tissues. Currently, researches in this area are being carried in leading centers of the over the world.

**Key words:** stereotactic radiation therapy, stereotactic radiosurgery, hypofractionated stereotactic radiotherapy, primary-inoperable solid tumors, oligometastasis.

Stereotaktik şüa müalicəsi (SŞM) stereotaktik radiocərrahiyyə (SRC) və hipofraksiya olunmuş stereotaktik radioiterapiyadan (HSRT) ibarət olmuş və son zamanlar müasir şüa terapiyasında yüksək konformal dozada şüa verilməsini təmin edən müalicə metodudur (12).

SŞMbircili qeyri- və ya hissəvi-operabel şişlərdə effektiv tətbiq edilməkdədir. Bu zaman xəstələrdə cərrahi əməliyyatın hansısa səbəbdən tam apara bilinməməsi, xəstənin könüllü olaraq cərrahi əməliyyatdan imtina etməsi və ya yanaşı gedən ağır xəstəliklər nəticəsində mümkün olmaması bu müalicə metodunun aparılması üçün göstəriş ola bilər (3,9,11).

Müxtəlif orqanların metastatik zədələnmələrində son zamanlar tətbiq edilən SŞM xəstələrin əhəmiyyətli dərəcədə həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır və bəzi hallardahətta yaşama dövrünü uzadaraq, müalicədən sonrakı dövrdə simptomatik dərman müalicəsinə olan ehtiyacı azaldır (5,6,10).

Hazırda ABŞ-da aparıcı mərkəzlər tərəfindən RTOG-un (Radiation Therapy Oncology Group) təqdim etdiyi protokollar və tövsiyyələr əsasında aparılan şüa müalicəsinin kliniki araşdırmaları davam etdirilir. RTOG-un NRG-BR001 protokolu süd vəzi, ağ ciyər və ya prostat vəzi xərçəngləri zamanı yaranmış oliqometastazlarda tətbiq edilən SŞM-nin effektivliyini öyrənməyə fokuslanaraq, hal-hazırda birinci fazadadır (1,7).

2018-ci ildə EORTC (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer) və ESTRO-nun (European Society for Radiotherapy and Oncology) təşkil etdiyi və bir çox qabaqcıl Avropa tədqiqat mərkəzlərində aparılması planlaşdırılan oliqometastatik xəstəliklərin

müalicəsi üçün yeni metodların hazırlanması məqsədilə "Oligocare" proqramı başlanmışdır (13).

Tək və ya digər metodlarla müştərək aparılan SŞM-nin tətbiqi barədə randomizə olunmuş tədqiqatların sayının azlığı səbəbindən onkoloji xəstələrin müalicəsi ilə əlaqədar bir çox suallar cavablanmış qalır. Bundan əlavə istifadə olunan müxtəlif SŞM-nindoza və fraksiyalasdırma rejimləri, müalicənin birbaşa təsiri, lokal kontrol, ümumi və residivsiz sağqalma, şüa müalicəsi sonrası yaranan ağırlaşmaların profilaktikası, erkən diaqnostikası və müalicəsi baxımından kifayət qədər öyrənilməmişdir (2,4,8).

**Material və metodlar:** Tədqiqata 2013-cü il may ayından 2018-ci ilin mayayına qədər SRC və HSRT metodları ilə stereotaktik şüa müalicəsi aparılmış 99 pasient daxil edilmişdir.

Bircili qeyri-operabel və ya hissəvi-operabel şişi diaqnozu olan pasientlərin sayı 24 olub. Bunlardan 9-u Grade I-III meningioma, 7 eşitmə sinirinin şvannomasi, 4 - hipofizin adenomasi, 1 - mərkəzi neyrositoma, 1 - kavernozi angioma, 1 - statoakustik sarkoma və 1 - Th12 fəqərənin osteoklastomasi diaqnozudur. 2-25 fraksiya rejimində aparılan şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası 2-12 Qr, cəmi mənbə doza 20-50 Qr təşkil etmişdir. Bu pasiyentlərdə terapevtik effekt müalicədən 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 57 ay sonra aparılan kontrol kliniki müayinələr (KT, MRT) əsasında təyin olunmuşdur.

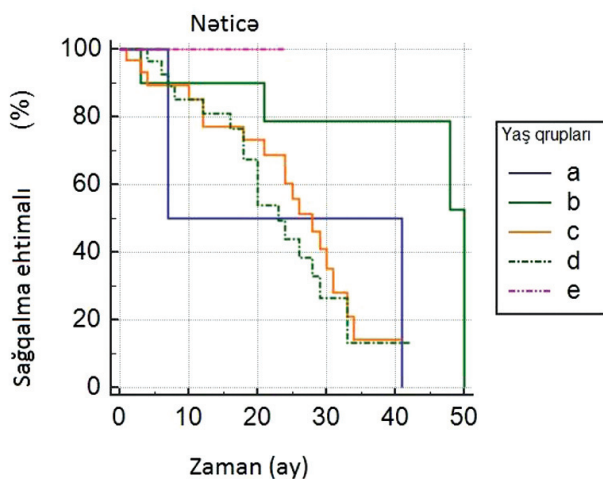
Tədqiqat populyasiyasına daxil olan digər 75 xəstəyə isə müxtəlif lokalizasiyalı metastazlar səbəbi ilə SŞM aparılmışdır. 1-13 fraksiyada aparılan şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası 3.5-24 Qr, cəmi mənbə doza 8-45 Qr təşkil etmişdir.

Pasiyentlər yaş qruplarına görə təsnif edilmişdir: 1) a – 35 yaşa qədər – 2 xəstə, 2) b - 36-45 yaş – 10 xəstə, 3) c – 46-60 yaş - 30 xəstə, 4) d - 61-74 yaş – 31 xəstə, 5) e - 75 yaş və yuxarı – 2 xəstə.

**Nəticələr:** Birincili qeyri- və ya hissəvi-operabel şişlərinin müalicəsinin təhlili nəticəsində gəlinən qənaət: bütün meningioma və şvannoma, mərkəzi neyrositoma, statoakustik sarkoma, kavernomavəTh12 fəqərənin osteoklastomasıdiaqnozlu xəstələrdəprossesin stabilizasiyası qeyd edilmişdir. Hipofiz adenomasıdiaqnozlu xəstələrdə hissəvi repressiya qeyd edilmişdir. Bu qrupxəstələrin heç birindəşüa müalicəsi ilə əlaqədar qeydə alınan fəsad və ağırlaşmalar müşahidə edilməmişdir. Ən uzun müşahidə müddəti meningioma Grade I olan iki xəstədə qeyd olunmuş və 57 ay təşkil etmişdir.

Müşahidə müddətində akustik şvannoma olan bir xəstə yanaşı gedən ürək-qandamar sistemi xəstəliyi nəticəsində vəfat etmişdir. Digər xəstələr müşahidə altında qalmağa davam edirlər.

Metastatik zədələnmələrin müalicəsi məqsədilə aparılan SŞM-dən sonra müşahidə olunan pasiyentlərin sağqalma nəticələrinin statistik analizi aparılmışdır. Yaş qruplarına görə Kaplan-Meyer metodu ilə aparılan orta və median sağqalma göstəricilərinin statistik analizi aşağıda qeyd olunan nəticələri meydana gətirdi: 1) a qrupunda – orta və median sağqalma göstəricisi müvafiq olaraq 24 ay və 7 ay, 2) b qrupunda orta sağqalma göstəricisi41.5 ay, median dəyər - 50 ay, 3) c qrupunda – müvafiq olaraq 25 və 28 ay, 4)d qrupunda –uyğun olaraq23.5 ay və 23 ay, 5) e qrupunda –hər iki göstərici 24 ay təşkil etmişdir (şək. 1).



**Şəkil 1.** Bütün qruplar nəzərə alındıqda orta və median sağqalma göstəricisi 28 ay olmuşdur

Alınan nəticələrə əsasən ən yüksək sağqalma göstəriciləri ikinci və üçüncüxəstə qrupunda qeyd olunsa da, fərqin statistik dürüstlüyü təsdiq edilməmişdir ( $p=0.08$ ). Daha etibarlı nəticələrin əldə olunmasıüçün geniş xəstə qrupunu əhatə edən tədqiqatların aparılmasına ehtiyac vardır.

**Açar sözlər:** stereotaktik şüa müalicəsi, stereotaktik radiocərrahiyyə, hipofraktsiyalaşdırılmış stereotaktik radioterapiya, birincili qeyri-operabel solid şişlər, oligometastazlar.

## ƏDƏBİYYAT

1. Al-Hallaq H.A. et al., Rationale of technical requirements for NRG-BR001: The first NCI-sponsored trial of SBRT for the treatment of multiple metastases. // Pract. Radiat.Oncol., 2016, v.6, p.291-298.
2. Broomfield J.A. et al., Utilization of stereotactic ablative radiotherapy in the management of oligometastatic disease. // Curr. Oncol., 2014, v.21, p.115-117.
3. Bui T.T. et al., Systematic Analysis of Clinical Outcomes Following Stereotactic Radiosurgery for Central Neurocytoma. // Brain Tumor Res.Treat., 2017, v.5, p.10-15.
4. Comito T. et al., Liver metastases and SBRT: A new paradigm? // Rep. Pract. Oncol.Radiother., 2015, v.20, p.464-471.
5. Hahl G. et al., Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). // BMC Cancer., 2017, May 22; v.17, p.361.
6. Hellman S., Weichselbaum RR., Oligometastases. // J ClinOncol. 1995 Jan;13(1):8-10.
7. Kamran A. Ahmed, Javier F. Torres-Roca, Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease, // Cancer Control, 2016, v. 23, pp. 21-29.
8. Kim M. et al., Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in liver. // Biomed. Res. Int., 2014, p.340-478.
9. Koskela K et al., Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer - first Nordic clinical experience. // ActaOncol., 2017, v.56, p.978-983.
10. Sita T.L. et al., Radiotherapy for cranial and brain metastases from prostate cancer: a systematic review. // J. Neurooncol., 2017, v.25, p.100-110.
11. Tétreau R. et al., Evaluation of response after SBRT for liver tumors. // Rep.Pract. Oncol.Radiother., 2017, v.22, p.170-175.
12. Umberto R. et al., Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. // J. Radiat. Res., 2016, v.57, p.58–68.
13. Nandita M. deSouza et al., Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. // Eur. J. Cancer. 2018, v. 91, p.153–163.



# UŞAQLIQ BOYNU FON, XƏRÇƏNGÖNÜ XƏSTƏLİKLƏRİ VƏ XƏRÇƏNGİNDƏ HPV 6, 11, 16, 18 NÖVLƏRİNİN PAYLANMASI

Ə.T.Əmiraslanov, A.M.Pənahova  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## DISTRIBUTION OF HPV 6, 11, 16, 18 TYPES IN CERVIX BACKGROUND, CANCEROUS DISEASES AND CANCER

A.Amiraslanov, A.Panahova

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

The risk of infection with HPV during life varies in the range of 50-90%. Infection occurs in the most cases shortly after sexual debut the peak of which is recorded in women under the age of 25. However, with the integration of episomal HPV most of the patients this age happen elimination of virus. Progress of persistent infection to malignant neoplasm through a series of intermediate stages usually takes 10 to 20 years. The primary role of HPV in the development of cervical neoplasia and the high prevalence of this infection among the populiton, screening for HPV is an important area of early diagnosis of socially significant diseases of the cervix.

**Key words:** cervix, cancer, HPV, "cancer in situ"

**Tədqiqat mövzusunun aktuallığı.** Papilloma virusların onkogen potensialı müxtəlifdir; displastik proseslər və xərçəng əmələ gətirmə qabiliyyətinə görə papillomaviruslar nisbi olaraq yüksək və zəif risk qrupuna bölünürlər. Xərçəng əmələ gətirmək qabiliyyətinə görə HPV-nin 6,11, 42, 43, 44 növləri zəif, 16, 18, 48, 56 növləri isə yüksək risk qrupuna aiddir. HPV-nin 6 və 11 növləri iti uçlu kondilomaların əmələ gəlməsinə səbəb olaraq, çox vaxt yüngül və orta dərəcəli displaziyalar kimi identifikasiya olunurlar, çox nadir hallarda uşaqlıq boynunun xərçənglərində təsadüf olunurlar. Uşaqlıq boynunun xərçənglərində ən çox təsadüf olunan HPV-nin 16 və 18 növləridir, onlardan HPV-nin 16 növü 50-70% hallarda, HPV-nin 18 növü isə 10-20% hallarda, HPV-nin qalan növləri isə çox nadir hallarda aşkarlanır.

**Tədqiqatın materialları və metodları.** ATU-nin onkologiya və ginekologiya kafedralarında 2007 - 2017 illər ərzində uşaqlıq boynu fon, xərçəngönü xəstəlikləri və xərçəngləri ilə 330 xəstə müayinə və müalicə olunmuşdur. Bütün hallarda xəstələrə anamnestik məlumatlar, obyektiv tədqiqat nəticələri, əlavə müayinə metodlarının nəticələri, operativ müdaxilələrin protokolları daxil olan müayinə kartı doldurulmuşdur. Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə uyğun olaraq uşaqlıq boynunun fon, xərçəngönü xəstəlikləri və xərçəngi olan xəstələrin klinik mənzərəsinin xüsusiyyətləri və laborator-instrumental müayinələrin nəticələri sistemləşdirilmişdir. HPV-test yüksək kanserogen riski olan HPV-lərin DNT-lərinin differensiasiyası üçün reagent komplektindən istifadə olunub. Klinik materialda PSR hibridasion-fluorescent aşkarlanma ilə HPV 6,11, 16, 18 növləri müayinə olunmuşdur.

**Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi.** Uşaqlıq boynu fon və xərçəngönü xəstəlikləri olan xəstələr 18-70

yaş, uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələr 21-84 yaşlarda, böyük əksəriyyətlə menopauza və postmenopauza dövrlərində olmuşlar. Uşaqlıq boynu fon və xərçəngönü xəstəlikləri olan xəstələr - 18-30 yaş arasında 17 xəstə ( $7,27 \pm 0,27\%$ ), 31-40 yaş arasında 34 xəstə ( $30,9 \pm 0,9\%$ ), 41-50 yaş arasında 36 xəstə ( $32,72 \pm 0,72\%$ ), 51-60 yaş arasında 18 xəstə ( $16,36 \pm 0,36\%$ ), 61-70 yaş arasında 5 xəstə ( $4,54 \pm 0,54\%$ ) olmuşdur. Xəstələrin orta yaşı 44 yaşıdır.

Uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələr 21-30 yaş arasında 4 xəstə ( $1,6 \pm 0,06\%$ ), 31-40 yaş arasında 46 xəstə ( $20,6 \pm 0,6\%$ ), 41-50 yaş arasında 68 xəstə ( $31,0\%$ ), 51-60 yaş arasında 48 xəstə ( $22,0\%$ ), 61-70 yaş arasında 30 xəstə ( $14,0\%$ ), 70 yaşdan yuxarı 24 xəstə ( $10,8 \pm 0,8\%$ ) olmuşdur. Xəstələrin orta yaşı 53 yaş əsasən menopauza və post menopauza dövründə təsadüf olunmuşdur.

Uşaqlıq boynunun fon və xərçəngönü xəstəlikləri icərisində ən çox təsadüf olunan xəstəlikləri xroniki endo-ektoservisit - 34 xəstə ( $30,90 \pm 0,9\%$ ), displaziya - 26 xəstə ( $23,63 \pm 0,63\%$ ), uşaqlıq boynu leykoplagiyası - 15 xəstə ( $13,63 \pm 0,63\%$ ), silindrik epitelin ektopiyası - 13 xəstə ( $11,81 \pm 0,81\%$ ), uşaqlıq boynu psevdoroziyası - 10 xəstə ( $9,09 \pm 0,09\%$ ), hər birində 6 ( $5,45 \pm 0,45$ ) xəstə olmaqla uşaqlıq boynu papilloması və yastı kondilomaya rast gəlinmişdir.

Uşaqlıq boynu fon və xərçəngönü xəstəliklərində HPV virusu 35 yaşa qədər qadınların 80%-də rast gəlinir. 50 yaşdan yuxarı qadınların arasında isə 7% hallarda təsadüf olunur. HPV virusu növlərinin xəstəliklərə görə paylanmasının tədqiqi zamanı uşaqlıq boynu fon və xərçəngönü xəstəliklərində daha çox HPV 6 və 11 növlərinə təsadüf olunur. Xroniki endo-ektoservisit olan 34 xəstədən 15-də ( $44,11\%$ ) HPV 6, 10-da ( $29,41\%$ ) HPV 11 aşkarlanıb. Displaziyalı 26 xəstənin 2-də ( $7,69\%$ ) HPV 6, 3-də ( $11,53\%$ ) HPV 11, 15-də



(57,69%) HPV 16 aşkarlanıb.

Uşaqlıq boynu leykoplagiyası olan 15 xəstənin 3-də (20%) HPV6, 3-də isə (20%) HPV 16 aşkarlanıb. Uşaqlıq boynu papilloması və kondilomalarında HPV 6 (50%) və HPV 11 (50%) növlərinə rast gəlinir. Beləliklə HPV virusunun uşaqlıq boynu fon və xərçəngünü xəstəliklərində ən çox təsadüf olunan növləri HPV 6 və 11-dir.

Cancer in situ 14 ( $6,36 \pm 0,36\%$ ) xəstədə, I mərhələdə 61 ( $27,72 \pm 0,72\%$ ), II mərhələdə 70 ( $31,81 \pm 0,81\%$ ), III mərhələdə 65 ( $29,54 \pm 0,54\%$ ), IV mərhələdə 10 ( $4,54 \pm 0,54\%$ ) xəstədə təsadüf edilmişdir.

Qasıq limfa vəzilərinə metastazlar şişin ölçüləri 1 sm-ə qədər olan xəstələrin 18,1%-də, 6 sm-dən böyük törəmələrdə 50%-ə çatır.

UBX limfogen metastazları mərhələləri ilə düz mütənasibdir. I mərhələdə olan xəstələrin 15%, II -45%, III-60%, IV-100% hallarda limfogen metastazlara rast gəlinir. İnvaziyanın dərinliyinin də limfogen metastazlarla əlaqəsi var. 1 mm-ə qədər dərinliyə invaziya etdikdə metastazlar aşkar olunmur, 3 mm-ə qədər 1%, 3-5 mm invazyada isə 8% xəstədə limfogen metastazlara rast gəlinir.

Hematogen metastazlar, limfogen metastazlardan sonra meydana çıxır. Hematogen metastaz ocaqları ağciyər, qaraciyər, sümüklər (daha çox 4-cü bel fəqərəsi) və nadir hallarda digər orqanlarda da rast gəlinir. Əhəmiyyətli dəyişikliklər aşkar edilməmişdir. Ancaq 12 xəstədə ( $5,45 \pm 0,45\%$ ) böyük cinsiyyət dodaqlarının altında və aralıq nahiyəsində düyünlü və kələ-kötür törəmələr tapılıb.

Kolposkopiya müayinəsi zamanı uşaqlıq boynu deformasiyası, arxa tağla birləşmə ( $71$  xəstə  $32,27 \pm 0,27\%$ ), selikli qişanın eroziv qanayan sahələri ( $64$  xəstə  $29,09 \pm 0,09\%$ ) aşkarlanıb.

Uşaqlıq anteflexio, anteversio vəziyyətində kələ-kötür, düyünlü konturlarla böyüməsi müşahidə olunub.

Artımlar ancaq 4 xəstədə ( $1,81 \pm 0,81\%$ ) palpasiya olunub. Uşaqlıq-artım kompleksi əsasən ağrısız və ya az-ağrılı palpasiya olunub.

Uşaqlıq boynunda ilkin şiş ocağı əksər müşahidələrdə ektoserviksə yerləşmişdir ( $119$  xəstə  $54,09 \pm 0,09\%$ ). Endoserviks kanalı divarı ( $58$  xəstə  $26,36 \pm 0,36\%$ ), uşaqlıq boynunun xarici və daxili hissələri arasındakı keçid zona ( $43$  xəstə  $19,54 \pm 0,54\%$ ) hallarda zədələnmişdir.  $21$  xəstədə ( $9,54 \pm 0,54\%$ ) proses isthmusa və uşaqlıq yolu uşaqlıq tağlarına diffuz yayılmışdır. Şişin əsasən dəqiq sərhəddi yoxdur ( $144$  xəstə  $65,45 \pm 0,45\%$ ),  $76$  ( $34,54 \pm 0,54\%$ ) xəstədə isə məhdudlanmış dairə, çoxbucaqlı, ellips formasındadır. Törəmə əsasən ya hiperemik

( $113$  xəstə  $51,36 \pm 0,36\%$ ) və ya leykoplagik ( $96$  xəstə  $43,63 \pm 0,63\%$ ) yastı endofit sahələr şəklindədir. Çox az xəstələrdə isə polipoz ( $5$  xəstə  $2,27 \pm 0,27\%$ ), kistoz ( $3$  xəstə  $1,36 \pm 0,36\%$ ), polipoz kistoz ( $3$  xəstə  $1,36 \pm 0,36\%$ ) görünüşdə və ekzofit xarakterdədir.

UBX diaqnozlu xəstələrin çox hissəsində şiş toxuması yastı hüceyrəli buynuzlaşan xərçəng ( $80$  xəstə  $36,36 \pm 0,36\%$ ) və yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan xərçəng ( $85$  xəstə  $38,63 \pm 0,63\%$ ),  $25$  ( $11,36 \pm 0,36\%$ ) xəstədə adenokarsinoma,  $13$ -ündə ( $5,9 \pm 0,09\%$ ) mezo-nefroid karsinoma,  $14$  ( $6,36 \pm 0,36\%$ ) xəstədə “cancer in situ”,  $3$  ( $1,36 \pm 0,36\%$ ) xəstədə verrukoz karsinoma aşkarlanmışdır.

Uşaqlıq boynu yastı epitel xərçəngi zamanı HPV 16 növünə ( $165$  xəstədən  $121$ -də  $73,33\%$ ), adenokarsinoması zamanı isə HPV 18 ( $25$  xəstədən  $22$ -də  $88\%$ ) növünə rast gəlinir.

**Açar sözlər:** uşaqlıq boynu, xərçəng, HPV, “cancer in situ”

## ƏDƏBİYYAT

1. Клиническая онкогинекология : в 3 т. / под ред. Ф. Дж. Дисан, У. Т. Крисемана. М. : Практическая медицина, 2012. т. 1., с. 143–228.
2. Минкина Г.Н., Савичева А.М., Холл К. Распространенность различных типов вируса папилломы человека у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: Научно-практический журнал Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. 2013. Т. 12, с. 32-37.
3. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Алиева М.И. Эксцизионное лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии и риск преждевременных родов.// Проблемы репродукции. 2012. №4, с. 95-99.
4. Bahmanyar R.E., Paavonen, J., Naud P. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial// Gynecologic Oncology. 2012. v.127, p. 440-450.
5. Quint W., Jenkins D., Molijn A., Struijket L. et al. One virus, one lesion-individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. //Journal Pathology. 2012, v. 227, p. 62-71.
6. Rijkaart D.C., Berkhof J. Comparison of HPV and cytology triage algorithms for women with borderline or mild dyskaryosis in population-based cervical screening (VUSA-screen study).// International Journal of Cancer. 2010, v. 126, p. 2175-2181.
7. Tota J.E., Ramana-Kumar A.V., El-Khatib Z., Franco E.L. The road ahead for cervical cancer prevention and control. 2014, v. 21, p. 255-264.
8. Vink M.A., Boqaards J.A. et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. American Journal Epidemiology. 2013, v. 178, p.1161-1169.
9. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. <http://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>

## VİTAMIN D VƏ ONUN ÇATIŞMAZLIQLARI

V.Z.Xəlilova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI

## VITAMIN D AND VITAMIN D DEFICIENCY

V.Khalilova

Vitamin D deficiency is widespread among children and the elderly. It is important to study the etiology and pathogenesis of disease caused by vitamin D deficiency and the root cause of this problem is one of the main conditions. The article presents the current literature data on the deficiency of vitamin D.

**Key words:** calcium, vitamin D, vitamin D deficiency

Vitamin D çatışmazlığı hal hazırda dünyada ən çox aktual olan problemlər sırasındadır. Uşaqların lazımi miqdarda vitamin D qəbul etməməsi onlarda raxit xəstəliyinin, böyüklərdə isə bir çox təhlükəli xəstəliklərin xərcəng, osteoporoz, maddələr mübadiləsinin pozğunluqlarının və digər müxtəlif xəstəliklərin yaranmasına səbəb olur.

D vitaminin orqanizmdə yetərli miqdarda olması Ca-un nazik bağırsaqdan sorulmasını asanlaşdırır, bu da qorxulu xəstəliklərin yaranmasını və ölüm riskini sifirə endirir. Bu vitamin sümüklərin normal böyüməsinə və inkişafına köməklik edir, eyni zamanda maddələr mübadiləsinin gedişinə də öz tənzimləyici təsirini göstərir. Bir çox alimlərin fikircəsinə vitamin Dyalızvitamin deyil, eyni zamanda həyatı vacib hormondur.

İlk dəfə 1645-ci ildə Uistler raxit xəstəliyi haqqında yazmışdır, 1650-ci ildə ingilis ortopedi Qlisonom bu xəstəlik haqqında daha dəqiq məlumat vermişdir. 1918-ci ildə isə Edvard Malanbay balıq yağında olan xüsusi vitamin sayəsində bu xəstəliyin müalicəsinin mümkün olduğunu bildirmiş və bunu A vitamini ilə əlaqələndirmişdir. 1921-ci ildə isə Mak Kollum balıq yağında A vitaminini inaktivləşdirərək daha başqa və güclü antiraxit təsire malik vitaminin olduğu qənaitinə gəlir və qida maddəsi ilə bu xəstəliyin müalicə olunma bildiyini diqqətə çatdırır. Beləliklə, o, D vitaminini kəşf etmiş olur. Bu ərəflərdə 1919-cu ildə Quldçinski günəş şüaları yetərincə ala bilməyən uşaqlarda raxit xəstəliyinin yarandığını bildirmişdir. 1928-ci ildə Adolf Vindaus 7-dehidroxolestero-lun kəşfinə görə isə Nobel mükafatı alır. 1937-ci ildə isə Vindaus donuz dərisinin üst təbəqəsindən 7-dehidroxolestero-ların ultrabənövşəyi şüalarını təsiri nəticəsində aktiv D3 vitamininə çevrildiyini bildirmişdir.

Alimlər vitamin D-nin demək olar ki, insan orqanizminin bütün hüceyrə və toxumalarında bioloji təsire malik olması qənaətindədirlər.

Vitamin D (kalsiferol), vitamin D2 (erqokalsiferol), vitamin D3 (xolekalsiferol), vitamin D4 (22, 23-dihidroerqokalsiferol) vitamin D5 (24-etilxolekalsiferol, sitokalsiferol), vitamin D6 (22-dihidroetilkalsiferol, stiqmalkalsiferol) adları altında mövcuddur. Bunlardan əsasən

vitamin D2 və D3 daha aktiv olduğundan, eyni zamanda vitamin D3-xolekalsiferol ümumilikdə elə vitamin D adı altında işlənir.

Vitamin D yağda həll olan vitamindir. D vitamininin vitamerlərindən bitki mənşəli erqokalsiferol (D2) və heyvan mənşəli xolekalsiferol (D3) daha fəaldır. Günəş şüalarının təsiri nəticəsində provitamin olan 7-dehidroxolestero-lardan xolekalsiferol əmələ gəlir. Xolekalsiferol da, erqokalsiferol da qaraciyər hüceyrələrində xolekalsiferol-25-hidroksilaza fermentinin təsirindən 25-hidroksi-xolekalsiferola və 25-hidroksierqokalsiferola çevrilir. Bunlar da zülalla kompleks şəkildə böyrəklərə gətirilərək oksidləşib kalsitriola (1,25-dihidrookalsiferol) çevrilir. Qan plazmasındakı kalsitriollar kalsiferolların əsas bioloji fəal formalarıdır. D vitaminini bütün bioloji funksiyaları əslində kalsitriollar vasitəsilə həyata keçirilir. Alimlər kalsitriolları hormon, D vitaminini isə prohormon hesab edirlər.

Bu vitaminin əsas mənbəyi günəş şüalarının tərkibində olan 280-320 nm dalğa uzunluqlu ultrabənövşəyi şüaların təsiri nəticəsində cavab olaraq dərinin epidermis qatında olan provitaminlərindən istehsal olunur. Qidalarda çox az miqdarda təbii D vitamini vardır. Vitamin D-nin günəş işığı vasitəsilə qəbulu coğrafi mövqedən, ilin mövsümündən, dərinin rəngindən, günəş şüalarına məruz qalma imkanlarından və s. səbəblərdən asılıdır. Günəş şüalarının qəbulunu da səmərəli seçmək və günəşin gələcəkdə zərərli təsirlərindən qorunmaq vacib şərtlərdən biridir.

Qanın laxtalanmasında vitamin D əsas və vacib komponentlərdən biridir. Vitamin D sinir sisteminin işinə də öz müsbət təsirini göstərir. Belə ki, ilk növbədə bu vitaminin çatışmazlığı yaddaş pozğunluğuna gətirib çıxarır və bu cür xəstələr daha tez depressiyaya düşür.

Vitamin D çatışmazlığı müxtəlif növ xərcəngin, şəkərli diabetin, ürək damar sistemi xəstəliklərinin, autoimmun xəstəliklərin yaranmasına və qabıqaltı mərkəzlərin fəaliyyətinin zəifləməsinə səbəb olur [1, 3].

Orqanizmi bir çox xəstəliklərdən və xəstəliklərin yayılmasından qoruyan ən güclü vitamin hesab olunur.

Süd vəzi xərcənginin 75% qadınlar arasında yayılması vitamin D çatışmamazlığı nəticəsində baş verdiyi araşdırılmışdır [5].

2009-cu ildə alimlər tərəfindən aparılmış elmi tədqiqat işləri nəticəsində kolorektal xərcəngin yaranmasında vitamin D çatışmamazlığı mühüm yer tutur [6].

Eyni zamanda bu vitaminin çatışmamazlığı prostat vəzi, qadın cinsiyyət vəzilərin və mədəaltı vəzin xərcənginin yaranmasında da böyük rol oynayır [2].

D vitaminin funksiyası sümüklərin böyümə və inkişafını normallaşdırır, mineral mübadiləsinə tənzimləyir, sümükləri və dentini kalsiumla təmin edir. Öd turşularının təsiri ilə nazik bağırsağın proksimal hissəsindən sorulur və bağırsaqlardan sorulmuş kalsiferolun tərkibində sərbəst xilomikronlara rast gəlinir. Vitamin D kalsiumun, fosforun və maqneziumun bağırsaqlardan sorulmasını təmin edir. Bu vitaminin vacib effekti kalsium və fosforun bağırsağın epitelisindən keçmə prosesini artırır.

Bu vitaminin lazımı miqdarda olmaması sümüklərə xüsusənöz mənfi təsiri göstərir, belə ki, kalsiumun nazik bağırsaqdan sorulması ləngiyir. Kalsium da sümüklərin, bağların, əzələlərin, qanın tərkib hissəsini təşkil etdiyinə görə bu toxumalarda onun çatışmamazlığı ciddi problemlərə yol açır. Sümüklərdə kalsiumun yuyulmasıbaşa verir ki, nəticə etibarilə sümüklər kövrəkləşir, öz strukturunu dəyişir və osteoporozun inkişafına səbəb olur. Klimaks dövründə də vitamin D-nin sintezi zəifləyir və bundan da qaynaqlanaraq digər xəstəliklər, eləcə də osteoporoz inkişaf edir [7,8].

Vitamin D həm də antiraxit vitamin adlandırılır. Ana hamiləlik dövründə əgər lazımı səviyyədə vitamin D qəbul etməzsə anada və yeni doğulmuş körpədə bir çox problemlər yaranacaqdır. Vitamin D doğulacaq körpənin sümüklərinin formalaşmasında və immun sistemin möhkəmlənməsində vacib amildir. Eyni zamanda ana da gələcəkdə kalsium çatışmamazlığı və onun əmələ gətirəcəyi fəsadlarla üzləşəcəkdir.

Vitamin D sinir hüceyrələrinin böyümə və regenerasiya prosesini təmin edir. Bu vitaminin köməyi ilə dayaq-hərəkət sisteminin işini, əzələlərin yığılmasını təmin edən neyronların vəziyyətindən asılı olaraq siqnalı baş beyinə ötürür.

Yetkinlik dövründə dayaq-hərəkət aparatının formalaşması ərəfəsində vitamin D-yə tələbat artır. Bu dövrdə lazımı miqdarda keyfiyyətli qidalanma və günəş vannaları normal inkişaf və böyümə üçün vacibdir.

Yaşlı insanlarda maddələr mübadiləsinin zəifləməsi, az hərəkətililiklə əlaqədar günəşli havada lazımı qədər olmaması, eyni zamanda keyfiyyətli vitamin D ilə zəngin qidalar qəbul etmədikdə vitamin D çatışmamazlığına səbəb olur. Bu zaman xəstələrdə müxtəlif xəstəliklərin, eyni zamanda da xərcəngin inkişafı üçün bir növü zəmin yaratmış olur [4].

Vitamin D hədəf hüceyrələrin reseptorlarını stimullaşdırmaqla spesifik proteidlərin sintezini sürətlənməsinə köməklik edir.

İmmun sistemin hüceyrələrinin aktivləşməsində vitamin D mühüm göstəricilərdən biridir. Bu da orqanizmin yolxucu xəstəliklərə tutulma ehtimalını aşağı salır. Eyni zamanda qadın infeksiya xəstəliklərin baş verməsi dövlün inkişafdan qalmasına, düşmə və digər fəsadlara gətirib çıxarır. İmmun sistemin zəifləməsi bir çox qorxulu xəstəliklərin yaranmasına xüsusilə də dəri xəstəliklərin, o cümlədən dəmirovun yaranmasına səbəb olur.

Bu vitamin qaraciyərdə karbohidratların mübadiləsinə tənzimləyir, orqanizmin insulina qarşı həssaslığını artırır və bu da qanda qlükozanın səviyyəsinin tənzimlənməsinə səbəb olur. İnsulina qarşı həssaslığın artması yumurtalıqlarda həddindən artıq esterogenlərin ifraz olunmasına gətirib çıxarır. Belə ki, ovulyasiya prosesinin pozulmasına, sonsuzluğa, erkən klimaksa səbəb ola bilər. Qanda şəkərin səviyyəsinin tənzimlənməsi toxumaların insulina qarşı həssaslığını aşağı salır və şəkərli diabet xəstəliyinə tutulma riskini sıfıra endirir.

Qadınların orqanizmində maddələr mübadiləsinin yaxşılaşdırılması, artıq yağların yandırılması, bədən çəkisinin azalması, ürək damar sisteminin işinin normallaşması üçün vitamin D vacibdir.

Qalxanabənzər vəzi xəstəliklərində də vitaminD çatışmamazlıqları mühüm yer tutur.

Vitamin D-nin həddindən artıq qəbulu sümüklərin parçalanmasına və sınıqların yaranmasına gətirib çıxarır. Hipervitaminoza səbəb böyük dozalarda bu vitaminin qəbuludur ki, bu da kalsiumun mübadilə pozğunluğuna hiperkalsemiya və hiperkalsuriyaya səbəb olur.

Beləliklə, orqanizmində 25(OH)D səviyyəsini bilmək və gündəlik rasionumuza nə qədər miqdarda vitamin D qəbul etməyi planlaşdırmaq daha düzgün olardı. Bununla da orqanizminizi risk altına almaqdan qorunmuş oluruq.

**Açar sözlər:** kalsium, vitamin D, vitamin D çatışmamazlığı

## ƏDƏBİYYAT

1. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. // Am J Clin Nutr 2004, v.80, p.1678-1688.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. // Am J Clin Nutr 2008, v.87, p.1080-1086.
3. Toffanelli ED, Coin A, Perissinotto E, et al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro. V.A.Study. // Neurology 2014, v.83, p.2292-2298.
4. Wilson VK, Houston DK, Klipathick L, et al. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. // J Am Geriatr Soc 2014, v.62, p.636-641.
5. Chen P, Hu P, Xie D et al. Meta-analysis of vitamin D calcium and the prevention of breast cancer. // Breast Cancer Res Treat 2010, v.121, p.469-477.
6. Zhou G, Stoitzfus J, Swan BA. Optimizing vitamin D status to reduce colorectal cancer risk: an evidentiary review. // Clin J Oncol Nutr 2009, v.13, p.3-17.
7. Pterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. // Anticancer Res 2009, v.29, p.3687-3698.
8. Zheng YT, Cui QQ, Hong YM, Yao WG. A meta-analysis of high dose, intermittent vitamin D supplementation among older adults. // PloS One 2015, v.10, p.845-850.



# UŞAQLARDA YETKİN B- HÜCEYRƏLİ QEYRİ – HOÇKİN LİMFOMLARIN MÜALİCƏSİNDƏ TARGET TERAPİYANIN ROLU: MİLLİ ONKOLOGIYA MƏRKƏZİ, UŞAQ KLİNİKASININ TƏCRÜBƏSİ

*G.A. Ələsgərova., R.S.İsmayıl-zadə, L.P. Xələfova, N.A. Əhədova,  
N.A.Məmmədova, N.T. Zeynalova, A.O Quliyeva  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## TARGETED THERAPY IN PEDIATRIC MATURE B- CELL NON- HODGKINS LYMFOMAS: NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY, PEDIATRIC CLINIC EXPERIENCE

*G. Alasgarova, R. İsmail-zade, L. Xalafova, N.Ahədova, N.Mammadova,  
N.T. Zeynalova, A. Quliyeva*

Actually targeted drugs become a therapeutic component for adult patients with malignancies and included into clinical recommendations. Targeted drugs in pediatric oncology had been using for 5 years and this experience under systematization and analysis. In the current issue 5 year experience of targeted therapy of Pediatric Clinic of the National Center of Oncology is presented. Authors estimated efficacy and toxicity of rituximab in 27 patients with advanced stages of mature B-cell non-Hodgkins lymphomas (B-NHL). Rituximab plus standart chemotherapy of advanced stages of B-NHL increased 5 –years event free survival rate up to 91.4 %. Toxicity profile was acceptable. Our data demonstrate a fact of significant improvement of advanced stages B-NHL treatment results with using rituximab.,

**Key words:** targeted therapy, Non-Hodgkins lymphomas, children

Bədxassəli şişlərin müasir müalicə proqramlarına molekulyar – yönləndirilmiş (target) təsirli dərmanlar daxil edilir. Hansılar ki, bədxassəli hüceyrələri onkogenin molekulyar – bioloji etapında blok edir. Kimyəvi terapiya sxemlərinə yeni təsir mexanizminə malik preparatların əlavə edilməsi və yanaşı olaraq saxlayıcı terapiyanın müasirləşdirilməsi onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən xəstələrin ümumi yaşam müddətini artırmaq və ölüm hallarını azaltmaq imkanı yaratmışdır [1-3].

Uşaq onkologiyasında yeni preparatların yaranması təsadüfi haldır. Bu onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən uşaq populyasiyasının az olması, onkoloji xəstəliklərin digər spektrlərinin (hemoblastozların üstünlük təşkil etməsi, ağ ciyər, mədə- bağırsaq, uşaqlıq, süd vəzisi, yumurtalıq xərçənginin demək olar ki, uşaqlarda rast gəlinməməsi), yalnız böyükərdə effektivliyi təsdiqlənmiş preparatların istifadə imkanı və etik normalara görə pediatrik klinikalarda yeni preparatların sınaqması və s. mümkün olmadığından irəli gəlir.[4] Uşaq onkologiyasında müvəffəqiyyətlə istifadə olunan birinci target preparatlardan rituksimab olub ki, III/IV mərhələ yetkin B hüceyrəli Qeyri – Hoçkin limfomalarında (QHL) FAB/LMB protokolu ilə müalicədən sonra 3 illik ümumi yaşama və hadisəsiz yaşama 95% təşkil etmişdir [5].

Residiv və refrakter B-QHL – da hətta müalicə sxemlərinə rituksimab əlavə edilsə də bu cür nəticələr əldə edilməmişdir. Residiv və refrakter Berkitt limfomasının ümumi yaşama müddətinin yüksək faizi Ya-

poniyada əldə edilmişdir. Müəlliflər R-ICE rejimi ilə polikimyəvi terapiya aparmışlar və daha sonra periferik kök hüceyrə nəqli icra edilmişdir. Alınmış nəticələrə görə 5 illik ümumi yaşama müddəti 48.5% təşkil etmişdir [6].

Fransada residiv B-QHL – ın müalicə nəticələri daha aşağı olmuşdur. Residiv əleyhinə 2 – ci xətt polikimyəvi terapiya rejimləri kimi R-İCE, R-CYVE + auto/allogen transplantasiya ilə aparılmışdır. Bu zaman 3 illik ümumi yaşama faizi 37.6% təşkil etmişdir [7].

B-QHL – ın müalicəsində əsas məqsəd nəinki, xəstəni bədxassəli şişdən xilas etmək, həmçinin, istifadə olunacaq monoklonal antitelin (rituksimab) əlavə təsirlərini nəzarət altına almaq və toksikliyi azaltmaqdır. Rituksimabın toksik təsirini öyrənən araşdırmalar azdır. Bir 2 illik araşdırmanın nəticəsində analiz edilmiş 12 xəstədən 3 – də infeksiya ağırlaşma olmadan keçən neytropeniya, 3- sepsis, 9 ay müddətində hipoqammaqlobulinemiya (4 aydan 24 aya kimi) 12 xəstədən 9 – da qeyd edilib. Anemiya, trombositopeniya, revmatik simptomlar, vaskulit, sinir sisteminə dəyişikliklər, tənəffüs və həzm sisteminə pozğunluqlar aşkar edilməyib [8].

Azərbaycanda B- QHL müalicəsində rituksimabın istifadəsinin effektivliyini dəyərləndirən tədqiqatlar azlıq təşkil edir. Əldə olunmuş ilkin nəticələri təqdim etmək məqsədilə Milli Onkologiya Mərkəzinin Uşaq klinikasında müalicə almış xəstələrin analizi göstərilən tədqiqatda qeyd edilmişdir.

**Material və metodlar.** Tədqiqatımıza 3 yaşdan 17



yaşa kimi yetkin B hüceyrəli Qeyri -hoçkin limfomalı xəstələr daxil edilmişdir . Həmin xəstələr 2012-2017 ci illərdə MOM, Uşaq klinikasında spesifik terapiya almışlar.

Xəstələrin diaqnozu Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (2008) kriteriyaları əsasında təyin edilmişdir. Törəmənin mərhələsi və yayılma dərəcəsi instrumental müayinə metodları: ultrasəs müayinəsi, maqnit rezonans tomoqrafiya, komputer tomoqrafiyası vasitəsilə dəyərləndirilmişdir. Risk qrupu üzrə stratifikasiya BFM qrupunun təklifi əsasında aparılmışdır [9].

35 xəstədən 27 – də (77%) Berkitt limfoması , yerdə qalan 8 (13%) xəstədə Diffuz B – İri hüceyrəli Qeyri Hoçkin limfoma olmuşdur. Xəstələrdən 29 – da (82%) III/ IV mərhələ, 6 (18%) – da isə II mərhələ təyin edilmişdir.

5 il müddətində xəstələrə müalicə BFM- NHL 2005 protokolu üzrə aparılmışdır. 27 (77.1%) xəstəyə protokol müalicəsinin hər kimyəvi terapiya blokunun 0- cı günündə Rituksimab (Mabtera) 375 mq / m<sup>2</sup> hesabı ilə vena daxili yeridilmişdir. 9 ( 22.8%) xəstəyə isə müalicə target terapiyasız aparılmışdır.

**Cədvəl 1. BNHL- BFM 2005 protokoluna daxil edilmiş xəstələrin kliniki xarakteristikası**

| Əlamət                            | Xəstələrin sayı ( n= 35) |      |
|-----------------------------------|--------------------------|------|
|                                   | n ( say)                 | %    |
| BL                                | 27                       | 77   |
| DBB -QHL                          | 8                        | 13   |
| II mərhələ                        | 6                        | 18   |
| IV mərhələ                        | 2                        | 5.7  |
| III mərhələ                       | 27                       | 76.3 |
| Sümük iliyinin zədələnməsi        | 1                        | 2.8  |
| MSS zədələnməsi                   | 1                        | 2.8  |
| Qeyd* MSS - Mərkəzi sinir sistemi |                          |      |

Aparılmış müalicənin effekti aşağıdakı göstəricilərin analizi əsasında dəyərləndirilmişdir.

Tam remissiya (TR)- tam effektin əldə edilməsindən 4 həftə sonra ilkin zədələnmə ocaqlarında şiş əlamətlərinin olmaması (Ultrasəs müayinəsi, komputer tomoqrafiya, sümük iliyinin morfoloji müayinəsi, serebrospinal mayenin morfoloji müayinəsi - tam sanasiya)

Hissəvi effekt (HE) - bütün ilkin zədələnmə ocaqlarının 50 % regressiyası.

Proqressivləşmə (PR)- yeni ocaqların əmələ gəlməsi və/ və ya ilkin ocaqların 25% böyüməsi

Residivsiz yaşama (RY)- remissiya anından residiv yaranana kimi müddətdə TR – da olan xəstələrdə dəyərləndirilməsi.

Hadisəsiz yaşama (HY)- müalicənin başlandığı andan səbəbindən asılı olmayaraq remissiya bittiyi ana kimi müddət.

Ümumi yaşama (ÜY)- müalicənin başlandığı andan tədqiqatın yekunlaşdığı (30.12.2017) və ya xəstənin ölüm anına kimi müddət .

**Nəticə.** B-QHL - in müasir müalicə protokolla-

rı patoloji prosesin erkən I/II mərhələsində yüksək nəticələrin əldə edilməsinə imkan yaratmışdır. Bu qrup xəstələrdə ÜY müddəti 95-100 % təşkil edir. Lakin, III və IV mərhələdə isə ÜY müddəti 75 % - i keçməmişdir. Müalicənin effektini yaxşılaşdıraraq nəticələri daha da yüksəltmək məqsədilə müalicə protokollarının modifikasiyasına zərurət duyulmuşdur. Belə ki, gecikmiş mərhələdə olan xəstələrin terapiyasında protokola monoklonal antielin daxil edilməsi yeni müsbət nəticələrə gətirib çıxarmışdır.

TR tezliyi B -NHL BFM 05 + Mabtera protokolu ilə müalicə almış uşaqlarda 77 % təşkil etmişdir. Mabterasız terapiya almış xəstələrdə isə 17.1% TR qeyd edilmişdir.

5 illik ÜY və RY demək olar ki, eyni olmuşdur 91.4%. Hadisə 3 xəstədə qeyd edilib: onlardan 1- Diffuz B -iri hüceyrəli QHL diaqnozu ilə müalicə almış uşaqda müalicədən 3 ay sonra residiv yaranmışdır, digər iki xəstədə Berkit limfoması III və IV mərhələ - ölüm fiksə edilib. 1 xəstədə (IV mərhələ) müalicə etpində proqressiya fonunda ölüm, digərində isə post kimyəvi dövrdə pansitopeniya fonunda infeksiya ağırlaşma və ölüm qeyd edilmişdir. Residiv olmuş Diffuz B- iri hüceyrəli limfoma diaqnozlu xəstədə refrakter gediş histoloji olaraq hüceyrə atipizminin və polimorfizminin yüksək səviyyədə olması ilə əlaqələndirilmişdir [10-11].

**Cədvəl 2. Rituksimab infuziyası zamanı əlavə təsirlər**

| Əlavə təsir                       | Xəstələrin sayı ( n=27) |      |
|-----------------------------------|-------------------------|------|
|                                   | say ( n )               | %    |
| Halsızlıq/ yuxululuq              | 13                      | 48.1 |
| Baş ağrısı                        | 1                       | 3.7  |
| Şiş konqlomeratı nahəyəsində ağrı | 2                       | 7.4  |
| Ürək bulanma                      | 4                       | 14.8 |
| Allergik səpki                    | 2                       | 7.4  |
| Titrətmə                          | 3                       | 11.1 |
| Hipotenziya                       | -                       | -    |
| Bradikardiya                      | 2                       | 7.4  |
| Bronxospazm                       | -                       | -    |

Rituksimabla terapiya zamanı (preparatın strukturası ximer monoklonal antitel olduğundan) uşaqlarda övrə tipində allergik səpki (7.4%) və titrəmə (11.1% ), şiş konqlomeratı nahisəndə ağrı hissi (7.4%) və halsızlıq/ yuxululuq (48.1%) qeyd edilmişdir. Əlavə təsirlərin yaranma dərəcəsi müxtəlif olmuşdur 18.5 % hallarda preparatın infuziyası (allergik reaksiyalar zamanı) dayandırılmış və antihistamin preparatlar və ya qlukokortikoidlər təyin edilmişdir. Xəstələrin vəziyyəti stabiləşdikdən sonra rituksimab infuziyası davam etmişdir. Qeyd edilən əlavə təsirlər yalnız preparatın infuziyası fonunda qeyd edilib, tamamlandıqdan sonra olmayıb. Rituksimabın yeridilməsi ilə əlaqədar letal nəticə qeyd edilməyib. Qanın biokimyəvi analizində azot mübadilsinin maddələrinin normadan 2 dəfə artması və transaminazaların yüksəlməsi də qeyd edilməyib. Bir çox xəstədə qara ciyər və böyrək fəaliyyətinin ri-

tuksimab infuziyası fonunda pozulub pozulmamasının dəyərləndirmək - kəskin lizis fonunda bu göstəriciləri dəyişməsi ilə əlaqədar mümkün olmamışdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, rituksimabın yenidən infuziyası zamanı təkrari allergik reaksiya (birinci dəfədə olduğu kimi dəri səpkiləri) 2 xəstədə olub. Bu xəstələrə dərmanın yeridilməsi dayandırılmışdır və 1- nə antihistamin yeridilmişdir, digərində bronxospazm olduğu üçün deksametazon vurulmuşdur.

Rituksimab vurulan və vurulmayan xəstələrdə hematoloji və infeksiyon toksiklik demək olar ki eyni olmuşdur. Infeksiyon epizodların artması və leykopeniya, trombositopeniyanın uzanması qeyd edilməyib.

Beləliklə, target preparatların əlavə edilməsi ilə bədxassəli şişlərin yüksək müalicə nəticələri, həmçinin, toksikliyin analizi target strategiyanın müalicə protokollarına daxil edilməsini əsaslandırmaq imkanı verir. Şişlərin molekulyar patogenezi target terapiya tətbiqini reallaşdırır. Toksiklik effekti az olduğundan istifadəsi rahatdır. Fatal reaksiyalar qeyd edilməyib. Gecikmiş stadiyalı B - QHL müalicəsində kimyəvi terapiya bloklarına rituksimabın əlavə edilməsi 5 illik müşahidə dövründə RY 91.4% yüksəlmişdir. Həmçinin, tam effekt əldə edildikdə müalicə kurslarının sayı azaldılmaq imkanı əldə edilir.

Hazırkı təqdim olunan işimizdə öz təcrübəmizdə əldə etdiyimiz nəticələr uşaq onkologiyasında mühüm bir sualın formalaşmasına gətirib çıxarır- target preparatların bədxassəli şişlərin müalicəsində yeri: yalnız refrakter/ residiv gedişli və ya ilkin olaraq qeyri qənaətbəxş proqnoza malik şişlərin müalicəsində tətbiqi daha önəmlidir? Analiz edilmiş nəticələrə əsasən belə yekuna gəlmək olar ki, ilkin olaraq qeyri – qənaətbəxş proqnoza malik şişlərin müalicəsində tətbiq edilməsi daha məqsədəuyğundur. Lakin, gələcəkdə onkogenezin daha dərin öyrənilməsi və yeni nəsil target dərmanların kəşfi ilə daha universal müalicə taktikaları formalaşacaqdır.

**Açar sözlər:** target terapiya, Qeyri –Hoçkin limfoma, uşaqlar

## ƏDƏBİYYAT

1. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г.Савченко. М., 2012.
2. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), М., 2010.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011.
4. Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. //Онкопедиатрия 2016, т.3, с. 8-15.
5. Goldman S, Smith L, Anderson JR et al / Outcome of advanced stage (III/IV) intermediate-risk patients with mature B-NHL using rituximab plus FAB group B4 chemotherapy: A Children's Oncology Group report // Brit J Haematol 2012, v.159, p.1 -24.
6. Osumi T., Mori T., Fujita N. et al Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group // Pediatr Blood Cancer 2016, v.63, p. 1794-9.
7. Minard-Colin V., Auperin A., Jourdain A. et al. Outcome of relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in the Rituximab Era : A study of the Societe FranHaise des Cancers de l'Enfant // Brit J Haematol 2015, v.171, p. 1-6.
8. Corongiu F., Mura R., Pillon M. Late effects of Rituximab in combination with chemotherapy in patients with chemotherapy in patients with Bcell NHL or BAL // Brit J Haematol 2015, v.171, p. 1- 66.
9. Woessmann W., Seideman K., Mann G. et al. The impact of methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95 // Blood 2005, v.105, p. 948-58.
10. Miyamoto K.I., Kobayashi Y., Maeshima A.M. et al. Clinicopathological prognostic factors of 24 patients with B-cell lymphoma, unclassifiable with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma // Int J Hematol 2016, v.103, p. 693-702.
11. Swerdlow S.H., Campo E., Lee Harris N. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues / 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2008, 439 p..

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ОСТЕОПОРОЗА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ш.Р.Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

### COMPARATIVE ANALYSIS OF OSTEOPOROSIS DATA OF PATIENTS WITH DIABETES 2 TYPE

Sh. Mammadova

The patients underwent digital radiography, X-ray densitometry, and ultrasound, from which it was evident that in patients with SD  $n = 70$ , such changes appeared that affect the decrease in the BMD by sex and the duration of the disease.

120 patients were examined ( $n = 120$ ). The subjects were divided into 2 groups:

1 Group - patients without diabetes (control group) 50 patients ( $n = 50$ )

2 Group - patients with diabetes mellitus. 70 patients ( $n = 70$ )

**Keywords:** digital radiography, ultrasound densi, osteoporosis, diabetes

**Актуальность проблемы.** Сахарный диабет - одна из серьезнейших проблем нашего времени, ее масштабы продолжают увеличиваться и затрагивать интересы людей всех возрастов и всех стран. (2,3)

Нарушение обмена веществ при сахарном диабете приводит к изменению функциональной активности всех органов и систем. Вследствие этого субъективная (жалобы больных) и объективная симптоматика сахарного диабета часто обусловлена вовлечением в патологический процесс внутренних органов и систем. (4) Основным фактором, участвующим в развитии поздних осложнений сахарного диабета, является гипергликемия. Это может привести к диабетической нефропатии, ретинопатии, остеоартропатии, остеопении и остеопорозу. (1,7)

Убедительные данные свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом имеются тенденции к снижению костной массы и изменению архитектоники костной ткани. Процесс, сопровождающийся снижением плотности костной ткани, т.е. ведет к повышению риска развития переломов, что свидетельствует о наличии остеопороза. (5,6,8)

**Материалы и методы.** Были обследованы 120 больных -100%. Исследование 120 больных, возрастная группа 50-70 лет. 20 больных-контрольные, остальные мужчины и женщины имеющие в анамнезе сахарный диабет.

**Обследованные были разделены на 2 группы:**

| Пол     | Кол-во<br>n | %    |
|---------|-------------|------|
| Мужчины | 20          | 20%  |
| Женщины | 100         | 80%  |
| Всего   | 120         | 100% |

1 группа - больные не имеющие СД. ( контрольная группа) 50 больных  
(10 муж + 40 жен)

2 группа – больные сахарным диабетом. 70 больных (10 муж + 60 жен)

Больные были разделены на возрастные группы:  
50-60 лет ;

60-70 лет и выше

Средний возраст пациентов составил  $62,7 \pm 0,9$  года

Обследования проводились методами цифровой рентгенографии, рентгенографическая денситометрия и УЗИ-денситометрия.

**Цифровая рентгенография.** Обследование пациентов проводилось на цифровом рентгенографическом аппарате фирмы «TOSHIBA».

Это многофункциональный аппарат. Рентгеновское оборудование позволяет получать снимки исследуемых объектов посредством электромагнитного излучения.

Цифровой рентгеновский аппарат состоит из источника излучения, направляющих инструментов и обнаруживающей цифровой пленки. Во время исследования, контролируемые электропоток подаются в рентгеновскую трубку, образуя рентгеновские лучи. Часть лучей отражаются от исследуемого объекта в момент облучения, а другие проходят сквозь него. Те участки, которые поглотили потоки излучения, изображаются на снимке в светло-серых тонах.

**Рентгеновская денситометрия (DEXA).** Рентгеновская денситометрия проводилась на аппарате «HOLOGIC» В рентгеновской денситометрии при сканировании измеряются две величины: площадь проекции исследуемого участка (Area, см<sup>2</sup>) и содержание костного минерала (Bone Mineral Content

– BMC, г). С их помощью вычисляется еще один клинически значимый параметр – минеральная плотность кости (Bone Mineral Density – BMD, г/см<sup>2</sup>; МПК). BMD=BMC/Area.

**Узи-денситометрия.** Другим методом, предлагаемым для диагностики ОП и определения риска переломов, является количественное ультразвуковое исследование, часто неправильно называемое ультразвуковой денситометрией. УЗД проводилась на аппарате «SONOST-2000» Оно основано на взаимодействии звуковых (то есть механических) волн с костной тканью, близкой по своим свойствам к твердому телу, и в силу своей природы должно оценивать механические свойства кости. В большинстве приборов определяется скорость ультразвука в костной ткани (в м/с), отражающая её плотность. Скорость прохождения ультразвука является важной характеристикой биологических тканей и более объективно характеризует процесс распространения акустических волн по сравнению, например, с коэффициентом затухания . Наиболее часто исследуемые кости: пяточная, большеберцовая, фаланги пальцев.

Обследованным больным была проведена цифровая рентгенография, при которой у больных были выявлены изменения в тазобедренном суставе.

При рентген денситометрии у больных СД по

половому признаку, n=70 (10 мужчин,60 женщин), при P < 0,05 ,т.к., если среднее значение T-score у мужчин равен -1,10±0,21 при вариации от -2,3 до -0,5, то у женщин того же возраста этот показатель значительно ниже – равен (M -1,77)( ±m 0,12 ) (min-3 – max -0,5) (F=4,635; p =0,035).

Из данных таблиц видно,что показатели по длительности заболевания СД не влияют на снижение минеральной плотности кости.

Сравнивая данные можно отметить, что длительность заболевания у больных СД 2 типа не влияют на снижение МПК.

По половому признаку изменения МПК у женщин встречается чаще.

При Узи денситометрии пяточной кости у больных СД (n =70),только 15 –(21,42% ) больным был проведен данный метод. Из них только у 8 больных был выявлен остеопороз пяточной кости.

Таким образом , при исследовании больных этими методами можно выявить снижение минеральной плотности кости на ранней стадии развития остеопороза.

**Ключевые слова:** цифровая рентгенография, узи-денситометрия, остеопороз, сахарный диабет.

Таким образом показания T-score у женщин свидетельствуют о снижении минеральной плотности кости.

|         |       | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum | F     | P     |
|---------|-------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|-------|-------|
|         |       |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |       |       |
| T-score | 1     | 10 | -1,1   | 0,6633         | 0,2098     | -1,575                           | -0,625      | -2,3    | -0,5    | 4,635 | 0,035 |
|         | 2     | 60 | -1,77  | 0,9432         | 0,1218     | -2,014                           | -1,526      | -3      | -0,5    |       |       |
|         | Total | 70 | -1,674 | 0,9348         | 0,1117     | -1,897                           | -1,451      | -3      | -0,5    |       |       |

По длительности заболевания больные СД были разделены на группы до 1 года ,1-5 лет , 6-10 лет,10 лет и выше;

Среднее значение больных СД по длительности заболевания до года (n=30) T-score равен -1,607 ± 0,18 при вариации от -3 до -0,5;

По длительности от 1-5 лет (n=9) T-score равен -1,7 ± 0,32 при вариации от -2,7 до -0,6;

По длительности от 6-10лет (n=15) T-score равен -1,927 ± 0,22 при вариации от -3 до -0,6;

По длительности заболевания выше 10лет (n=16) T-score равен -1,55 ± 0,23 при вариации от -2,8 до -0,5;

Показания больных СД по длительности заболевания не отличаются друг от друга (F=0,502; P=0,682).

|         |       | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum | F     | P     |
|---------|-------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|-------|-------|
|         |       |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |       |       |
| T-score | 0     | 30 | -1,607 | 0,9854         | 0,1799     | -1,975                           | -1,239      | -3      | -0,5    | 0,502 | 0,682 |
|         | 1     | 9  | -1,7   | 0,9579         | 0,3193     | -2,436                           | -0,964      | -2,7    | -0,6    |       |       |
|         | 2     | 15 | -1,927 | 0,8722         | 0,2252     | -2,41                            | -1,444      | -3      | -0,6    |       |       |
|         | 3     | 16 | -1,55  | 0,9238         | 0,2309     | -2,042                           | -1,058      | -2,8    | -0,5    |       |       |
|         | Total | 70 | -1,674 | 0,9348         | 0,1117     | -1,897                           | -1,451      | -3      | -0,5    |       |       |



**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Ахметов А.С. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии и УЗИ денситометрии пяточной кости /остеопороз и остеопения //Здоровье женщины 1999; №4,с. 7-10
2. Рубин М.П. Оценка остеопороза при рентгенденситометрии //Терапевтический архив 2009; №1, с. 29-36
3. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. // М.: Медицина, 1994, с. 12-14
4. Беневоленская Л.И. аналитические данные остеопороза / остеопороз и остеопения //Эндокринология 2003,с.33-36
5. Батрашов В. А., Сидоров А. К. Частота возникновения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа ,Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики пораженных нижних конечностей у больных сахарным диабетом: / Тр. науч.-практ. конф. - М., 1996. - С. 38^И.
6. Васильев А. Ю. Рентгенография с прямым многократным увеличением в клинической практике. /М.: ИПТК «Логос», 1998. 148 с.
7. Древаль А.В. Оценка качества диагностики остеопороза // Проблемы эндокринологии 2012 ,№1, с.23-28
8. Кулиева Н.Ф. Клинико –метаболическая характеристика СД 2-го типа//Azerbaijan Tibb Jurnalı 2007, N4, с. 106-109

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ТЕЛА МАТКИ В НАХЧЫВАНСКОЙ АВТОНОМНОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Ф.К.Алиева, Е.Р.Джафарова, Ш.Ш.Алиева, С.И.Сафарова

Национальный центр онкологии, г.Баку

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

### INCIDENCE OF MALIGNANT TUMORS OF UTERUS IN THE NAKHCHIVAN AUTONOMOUS REPUBLIC

F.Aliyeva, E.Jafarova, Sh.Aliyeva, S.Safarova

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

Analysis of the incidence of the female population of the Nakhchivan Autonomous Republic revealed that uterine cancer is the most common form of malignant neoplasms nosology, the value of the extensive index which was 5,3 %. Noted, the significant variation in terms of intensive incidence rate ( $5,9^{0}_{0000}$ ) and the index of prevalence ( $11,1^{0}_{0000}$ ). Standardization of indicators by age revealed the highest incidence rate in the age group 50-59 years ( $2,3^{0}_{0000}$ ).

**Key words:** uterine cancer, morbidity, mortality.

За последние десятилетия в большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки. Так, в структуре заболеваемости раком женских половых органов в Российской Федерации рак тела матки с 1995 г. занимает первое ранговое место [1].

Стандартизованный показатель заболеваемости раком тела матки (РТМ) за последние 10 лет вырос на 25,0%, а в возрастной группе у женщин до 29 лет – на 50,0% [2].

Такое увеличение заболеваемости РТМ может быть объяснено прогрессирующим ростом болезней (миома матки, генитальный эндометриоз, бесплодие), которые, сочетаясь чаще всего с метаболическими нарушениями, образуют синдром эндокринной патологии [3].

Основой для изучения эпидемиологической ситуации заболеваемости раком тела матки в Нахичеванской автономной республике (НАР) послужили данные статистической формы отчетности №7 МЗ АР за период 2013-2017 гг.

Для количественной оценки были использованы медико-статистические показатели, применяемые в онкологии и рекомендованные ВОЗ [4,5,6]: экстенсивный (%), интенсивный, стандартизованный показатели ( $^{0}_{0000}$ ), пораженность и смертность ( $^{0}_{0000}$ ), летальность (%), 5-летняя выживаемость (%), агрессивность.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола рак тела матки занимает 3-4 место в изучаемом регионе, величина экстенсивного показателя которого варьировала за изучаемый период в диапазоне 2,7%-7,1% (средняя величина- 5,3%).

При изучении показателей заболеваемости были отмечены относительно стабильные величины. Так, величина интенсивного показателя заболеваемости колебалась в диапазоне  $3,7^{0}_{0000}$ - $6,4^{0}_{0000}$ , а по величине коэффициента пораженности -  $7,9^{0}_{0000}$ - $14,0^{0}_{0000}$ . Средние величины за изучаемый период составили  $4,5^{0}_{0000}$  и  $11,1^{0}_{0000}$  соответственно.

Как известно, летальность служит критерием тяжести болезни и представляет собой соотношение летальных и диагностированных случаев. Проведенный статистический анализ позволил установить величину коэффициента летальности на уровне 22,5%, а по величине общего коэффициента смертности –  $3,3^{0}_{0000}$ .

Известно, что одним из показателей эффективности проведенных профилактических мероприятий является величина 5-летней выживаемости. Проведенный анализ позволил установить относительно низкий уровень данного показателя, который составил, в среднем за изучаемый период, 22,5%.

Расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости раком тела матки представлены в таблице 1.

Как видно из табл.1, в возрастных группах 0-17 и 18-29 лет не были отмечены случаи заболеваемости данной нозологией.

Начиная с возрастной группы 30-39 лет, отмечается увеличение показателя заболеваемости до возрастной группы 50-59 лет ( $0,4$ - $2,3^{0}_{0000}$ ) с последующим снижением.

Величина стандартизованного показателя заболеваемости раком тела матки в НАР, независимо от возраста, составила  $5,8^{0}_{0000}$ .

Таблица 1. Стандартизованный показатель заболеваемости раком тела матки в Нахичеванской автономной республике за 2017 год

| Возраст | Показатель интенсивности (на 100 тыс.нас. ) | Средний стандарт | Стандартизованный показатель (на 100 тыс.нас. ) |
|---------|---------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------|
| 0-17    | -                                           | 28449,5          | -                                               |
| 18-29   | -                                           | 22602,5          | -                                               |
| 30-39   | 3,1                                         | 14778,7          | 0,4                                             |
| 40-49   | 6,8                                         | 13364,3          | 0,9                                             |
| 50-59   | 19,6                                        | 11672,8          | 2,3                                             |
| 60-69   | 39,5                                        | 4627,3           | 1,8                                             |
| 70>     | 10,1                                        | 4504,5           | 0,4                                             |
| Σ       | 5,9                                         | 100 000          | 5,8                                             |

Для оценки показателя активности проведения скрининговых программ были рассчитаны коэффициент агрессивности (соотношение показателя смертности и заболеваемости). Расчет данного показателя выявил достаточно высокий его уровень, который составил за изучаемый период 0,9.

#### Выводы

1. Рак тела матки наиболее часто встречаемая нозологическая форма злокачественных новообразований у лиц женского пола, экстенсивный показатель которого составляет 5,3%.

2. Показатели заболеваемости достаточно высоки и составили по величине показателя интенсивности  $5,9^{0}_{0000}$ , а по величине показателя пораженности  $11,1^{0}_{0000}$ .

3. Наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены в возрастной группе 50-59 лет ( $2,3^{0}_{0000}$ ), что требует онкологической настороженности у врачей первичного звена здравоохранения.

**Ключевые слова:** рак тела матки, заболеваемость, смертность.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). под. ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой // М., 2018, 249 с.
2. Онкология. «Справочник практического врача». Под ред. И.В.Поддубной. М., МБД пресс-информ. 2009, с.450-479.
3. Рак тела матки. // Практическая онкология. - 2004, т.5, 44 с.
4. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994. с. 17-47.
5. Мерабишвили В.И. // Индексные оценки деятельности онкологической службы // Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руковод. для врачей, СПб 2011, ч.1, с.125-138.
6. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. // Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии (Методические рекомендации). М.: ФГБУ МНИОИ им.П.А.Герцена, Минздрава РФ., 2014. 40 с.

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ГИДРОАДЕНОКАРЦИНОМЫ

*А.Г.Мамедов, Г.И.Дунямалиев, Г.Дж.Гусейнов  
Нахчыванская республиканская больница, г. Нахчыван*

### ATYPICALLY LOCATED SWEAT-GLAND CANCER AND WAYS OF SUCCESSFUL TREATMENT

*A.Mammadov, Q.Dunyamaliyev, H.Huseynov*

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

In the article there is given detailed information of the location of hydroadenocarcinoma in the inner side of joints of young woman and the result of effective treatment.

On the basis of clinical and rentgenological principles, due to the pathohistological examining of the materials of the low shin joint's cystle operation there was discovered and proved sweat gland cancer and additional ray therapy was done. After long period's reexamining the patient was considered safe and sound, able to work, no discovering recidiv and other features like this.

**Key words:** ankle joint, sweat gland cancer.

По данным ряда авторов рак придатков кожи, в том числе и гидроаденокарцинома, является редкой злокачественной опухолью (3, 7, 8).

Впервые о нем было сообщено еще в прошлом веке (8). А в последнее время производится немалые случаи поражения раком потовых желез (1, 4, 6, 9 и др.). Рак придатков кожи более 90% случаев развивается в эпидермальных костях, как правило в волосистых частях головы и лица, а как редкое явление наблюдается на подчелюстной области, на ладони и подошве (2, 3, 5).

Но, сообщение об ином расположении рака придатков кожи в доступной нам литературе мы не обнаружили. Поэтому хотим сообщить об одном, на наш взгляд, редком случае гидроаденокарциномы голеностопного сустава.

Больная А.В., 25 лет, домохозяйка, поступила в Травматологическое отделение с диагнозом «Артрит правого голеностопного сустава», с жалобами длительные боли, припухлость на правом голеностопном суставе, хромота, утомляемость и т.д.

Со слов больной данные явления в суставе появились около года тому назад, без заметных причин, неоднократно получила лечение у местного хирурга, но улучшений не наступило. Поэтому была госпитализирована в Травматологическое отделение.

При обследовании местно установлена припухлость, сглаженность контуров в области правого голеностопного сустава, особенно на области наружной лодыжки отек мягкой, тестообразной консистенции; пальпация и движение в суставе усиливают боль.

Рентгеноскопия органов грудной клетки, флюорография и ЭКГ – без патологии. На рентгено-

графии правого голеностопного сустава отмечается перестройка (разрежение) костной структуры у вершины наружной лодыжки с увеличением объема мягких тканей вокруг нее. На проекции сустава заметна средней интенсивности однородная тень с четкими, гладкими контурами, прикрывающая наружно-нижний отдел лодыжки и напоминающая форму последней. Суставная щель без изменений.

Реакция Манту отрицательная. Общий анализ крови: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}$ , лейкоциты –  $5 \times 10^9$ , цветной показатель – 0,9, ОСЭ – 5 мм/ч, свертываемость – 3 мин. Биохимический анализ: билирубин – 13 ммоль/л, прямой билирубин – 5 ммоль/л, общий белок – 81 г/л, холестерин – 4,85 ммоль/л, проба Люголя, Таката-Ара слабо положительные. Суленовая проба – 2,5 мл. Реакция Вольмана – 4 пробирки. Анализ мочи и кала без особенностей.

Учитывая отсутствия положительного эффекта от длительного противовоспалительного лечения, а также на основании данных рентгенографии, была заподозрена киста голеностопного сустава и решено произвести операцию с диагностической и лечебной целью.

Под местной анестезией 0,5% новокаином произведен дугообразный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной в 5 см, окоilmяющий передний и нижние края наружной лодыжки, по ходу которого отведено сухожилие малоберцовой мышцы и рассечена таранно-малоберцовая связка. При вскрытии напряженной и слегка гиперемизированной суставной капсулы выпиралось наружу плоское образование печеночной консистенции, красновато-фиолетового цвета, размерами –  $4 \times 2 \times 0,5$



см. Образование было плотно связано с внутренней поверхностью бокового отдела суставной капсулы посредством ножки длиной 0,2 см и шириной 0,5 см. В суставе обнаружено незначительное количество жидкости слегка мутноватой окраски. Суставной хрящ без видимых патологий. Образование легко иссечено вместе с прилегающей частью капсулы. Произведена тщательная ревизия сустава, гемостаз, промывание антисептиками, восстановлена целостность связки, наложены шелковые швы на кожу. Фиксация сустава гипсовой лонгетой до средней 1/3 колени.

Удаленный препарат макроскопически представляет продолговато-плоскую массу железистой структуры и тестообразной консистенции. На разрезе выделяется белесовато-красноватая жидкость. Материал отправлен на гистологический анализ. Получен ответ о том, что при патологическом исследовании операционного материала установлен эпидермоидный рак потовых желез.

На десятые сутки швы с раны сняты, заживление первичное. Больная в дальнейшем была направлена на консультацию в Онкологический Диспансер, где получила курс лучевой терапии на близкофокусном аппарате 4056 Р на область послеоперационного рубца.

Больная была принята на диспансерный учет, в настоящее время чувствует себя здоровой, ведет активный образ жизни, жалоб не предъявляет, местный статус без особенностей, рубец гладкий, розового цвета.

Описание данного наблюдения можно резюмировать в следующем порядке: - вовремя и радикально произведенная операция с последующей

лучевой терапией позволяет избежать нежелательных последствий рака;

– отсутствие рецидива или метастаза в течении длительного времени, прошедшего после операции, еще раз утверждает мнения вышеуказанных авторов о том, что рак эпидермоидной кисты является менее агрессивной формой рака (1, 4, 5);

– наблюдение довольно редкого случая атипичной-внутрисуставной локализации рака придатков кожи, наверняка следует объяснить существующей теорией происхождения рака от «плюрипотентной дифференцировки» дремляющих эмбриональных клеток.

**Ключевые слова:** гидроаденокарциномы, голеностопный сустав.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Альперович В.Г., Порошин К.К., Романович А.С. К вопросу об озлокачествленных эпидермальных кистах кожи. // Вестник дерм. и венер. 1971, №5, с.72-75.
2. Апатенко А.К. В кн. «Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи». –М.: –Медицина. -1973.
3. Порошин К.К., Ингберман Я.Х., Вавилов А.М., Осадчая В.В., Норманский В.Е. Опухоли из эпидермальной кисты. //Архив патологии. 1982,т.44,с.28-34.
4. Рабен А.С. Вазалинома. Диагностика, назолоническое место и лечение. //Клиническая медицина. 1975, №5, с.134-43.
5. Berger R.A., Auerbach R., Orentreich N. Basal cell epithelioma of the sole. //Arch. Derm. 1966, v.3, p.317-325
6. Colims P. //Canad. med. Ass. J. 1936,v.35, p.370-379.
7. Lopperd B., Saunderson K. //Brit. J. Derm. -1976,v.94, p.379-390.
8. Trierfelder F.A. Ein Fall von Schweisedrisson-Ademon. // Arch. Helikunde. -1870, v.11, p.401-412.
9. Christofers E., Spelberg H. Hantarit. 1973, v.80, p.377-380.

# BAKİ ŞƏHƏRİNDƏ UŞAQLARDA BƏDXASSƏLİ TÖRƏMƏLƏRİN EPİDEMİOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Ş.Ş.Əliyeva, K.K.Nurubəyli  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CANCER IN CHILDREN IN BAKU

Sh.Aliyeva, K.Nurubeyli

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

In 2017 in Baku the intensity indicator of pediatric oncological diseases for boys is  $2,9\text{‰}$ , for girls -  $4,7\text{‰}$ . A relatively high indicator among boys was noted in age group of 10-13, among girls in age group of 5-9. Lethality rate among boys was 12,5% and this figure was relatively higher in boys than girls. The calculation of the intensity indicator for separate nosology has shown that lymphomas and leukemia are more common in both boys and girls.

**Key words:** cancer in children, intensity indicator, lethality rate

Hər il dünyada 15 yaşına qədər 200 mindən çox uşağa xərçəng diaqnozu qoyulur. Onların dördü beş hissəsi aşağı gəlirli ölkələrdə qeydə alınır. İqtisadi inkişaf etmiş ölkələrdə uşaq doğuşunun aşağı olması nəzərə alınmaqla bir neçə il ərzində bu nisbət 90% -ə qədər artması gözlənilir. Hazırda iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdə xərçəng diaqnozu ilə olan uşaqların 5-illik yaşama göstəricisi təxminən 80% təşkil edir (yarım əsr əvvəl bu göstərici 20% -dən az idi) [5, 10].

Uşaqlar arasında bədxassəli şişlərin xəstələnmə strukturunda birinci yeri leykozlar (32-34%), ikinci-MSS şişləri (14-17%), üçüncü yeri – Xojkin və qeyri-Xojkin limfomaları (11-14%), dördüncü yerdə isə solid şişlər durur (onlardan nefroblastoma-6-7%, neyroblastoma-4-6%, osteogen sarkoma -5-6%, yumşaq toxumaların şişləri-4-6% və s.). Ümumilikdə solid şişlər uşaqlarda bədxassəli törəmələrin 40% təşkil edir. Ancaq bunu da qeyd etmək vacibdir ki, uşaq onkologiyasında bəzi nozoloji formalara nadir hallarda rast gəlmək olur [2,4,6].

Uşaqlarda xərçəng diaqnozunun qoyulmasının çətinliyi həm bu patologiyanın nadir hallarda rast gəlinməsi ilə, həm də klinik gedişatın xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır: “gizli lokalizasiyalı” şişlərin üstünlük təşkil etməyi, bir çox xəstəliklərin altında bədxassəli şişlərin təzahürlərinin gizləndiyi, klinik gedişatda ümumi simptomların yerli əlamətlərdən üstün olması [7,9].

Müxtəlif ədəbiyyat məlumatlarında uşaqlar arasında bədxassəli şişlərin xəstələnmə və ölüm göstəricilərinin oğlanlar arasında nisbətən yüksək olduğunu göstərir. Lakin ABŞ-da son on illiklər ərzində aparılmış statistik tədqiqatlar oğlan və qızlar arasında bədxassəli şişlərin xəstələnmə və ölüm göstəricilərinin bərabərləşməsinə göstərir [7,9].

Müxtəlif yaş qruplarında uşağın cinsindən asılı olaraq bədxassəli şişlərin rast gəlmə tezliyinin xüsusiyyətləri var. Belə ki, oğlanlarda xərçəngə 2-4 yaş qrupunda daha

çox rast gəlinir və burada xəstə oğlan və qızların nisbəti 1,3:1,0 təşkil edir. 11-12 yaşdan başlayaraq oğlan və qızların xəstələnmə göstəriciləri bərabər səviyyədə olur. Kəskin leykozla xəstələnmənin ən yüksək göstəricisi məktəbəqədər yaş qrupunda qeydə alınır və xəstəliyin “zirvə” nöqtəsi 2-4 yaş qrupuna təsadüf edir [5,8, 10].

Uşaq əhalisi arasında onkoloji xəstəliklərinin epidemioloji tədqiqatı yerli səhiyyə orqanları üçün böyük praktiki əhəmiyyət kəsb edir və bu da müxtəlif profilaktika tədbirlərinin aparılma istiqamətlərinin prioritetlərinin müəyyən etməyə və uşaq onkoloji xidmətinin təşkil etməyə icazə verir.

**Tədqiqat işinin məqsədi.** Bakı şəhərində 2017-ci ildə uşaqlarda bədxassəli şişlərin xəstələnmə və ölüm göstəricilərinin öyrənilməsidir.

**Tədqiqatın materialı və metodları:** Bakı şəhərində uşaqlarda bədxassəli şişlərin epidemioloji vəziyyəti Azərbaycan Respublikası Dövlət Statistika Komitəsi tərəfindən təsdiq edilmiş “Bədxassəli şişlər haqqında hesabat”ın 7 №-li hesabat formaları əsasında aparılmış hesablamalara əsasən aşağıdakı göstəricilərə görə qiymətləndirilmişdir: ekstensivlik göstəricisi (%-lə), intensivlik göstəricisi (100000 əhaliyə,  $\text{‰}$ ), ümumi ölüm əmsalı (100000 əhaliyə,  $\text{‰}$ ), letallıq əmsalı (%-lə), zədələnmə göstəricisi (100000 əhaliyə,  $\text{‰}$ ) [1,3].

Yuxarıda sadalanan göstəricilər Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının təklif etdiyi metodika ilə hesablanmışdır.

Bakı şəhərində 2017-ci ildə oğlan arasında bədxassəli törəmələrin intensivlik göstəricisi  $2,9\text{‰}$ , qızlarda isə müvafiq olaraq  $4,70\text{‰}$  təşkil etmişdir. Tədqiqat zamanı müxtəlif yaş qruplarında intensivlik göstəricisinin hesablanması zamanı oğlanlar arasında nisbətən yüksək göstərici 10-13 yaş qrupunda ( $3,8\text{‰}$ ), aşağı göstərici isə 15-17 yaş qrupunda olmuşdur ( $2,3\text{‰}$ ). Qızlar arasında isə bir qədər fərqli göstəricilər qeydə alınmışdır. Belə ki, intensivlik göstəricisinin nisbətən yüksək

səviyyəsi 5-9 yaş qrupunda ( $5,5 \text{‰}_{0000}$ ), aşağı isə 15-17 yaş qrupunda ( $2,5 \text{‰}_{0000}$ ) qeydə alınmışdır (cədvəl 1).

**Cədvəl 1.** Bakı şəhərində uşaqlarda bədxassəli şişlər ilə xəstələnmənin intensivlik göstəricisi (100000 nəfərə)

| Yaş      | İntensivlik göstəricisi ( $\text{‰}_{0000}$ ) |     |
|----------|-----------------------------------------------|-----|
|          | oğlan                                         | qız |
| 0-4      | 3,1                                           | 3,5 |
| 5-9      | 3,1                                           | 5,5 |
| 10-13    | 3,8                                           | 4,5 |
| 14       | -                                             | 5,3 |
| 15-17    | 2,3                                           | 2,5 |
| $\Sigma$ | 2,9                                           | 4,7 |

Tibbi-sanitar yardıma və səhiyyə xidmətlərinin planlaşdırılmasına tələbat müəyyənləşdirilərkən zədələnmə göstəricisinin qiymətinin təyini vacibdir. Tədqiqat zamanı Bakı şəhərində uşaqlarda onkoloji xəstəliklərin zədələnmə göstəricisi oğlanlar arasında  $9,9 \text{‰}_{0000}$ , qızlarda isə  $10,7 \text{‰}_{0000}$  təşkil etmişdir.

Məlumdur ki, ölüm göstəricisi epidemioloji perspektiv baxımından populyasiyanın sağlamlıq vəziyyətinin dəyişməsində tendensiyanı xarakterizə edən qiymətli informasiya mənbəyi hesab olunur. Ölüm göstəriciləri olaraq ümumi ölüm əmsalı və letallıq göstəricisi hesablanır.

Aparılmış statistik təhlil tədqiqat ilində oğlan və qızlar arasında ümumi ölüm əmsalının müvafiq olaraq  $0,7 \text{‰}_{0000}$  və  $0,9 \text{‰}_{0000}$  olduğunun göstərmişdir. Letallıq əmsalının hesablanması zamanı isə oğlanlar arasında bu göstərici 12,5%, qızlarda isə müvafiq olaraq 9,1% təşkil etmişdir.

Tədqiqat işində uşaqlarda bədxassəli şişlərin ayrı-ayrı nozologiyalar üzrə ekstensivlik və intensivlik göstəriciləri hesablanmışdır. Belə ki, müəyən olunmuşdur ki, 2017-ci ildə 0-17 yaş arası oğlanlarda daha çox limfomalar, böyrəyin bədxassəli şişləri, leykemiya və sidik kisəsinin bədxassəli şişləri qeydə alınmışdır. Limfomalar ilə xəstələnmənin ekstensivlik göstəricisi 25,0% intensivlik göstəricisi isə  $0,7 \text{‰}_{0000}$ , böyrəyin bədxassəli şişlərində bu göstəricilər 12,5% və  $0,4 \text{‰}_{0000}$ , leykemiyalarda 12,5% və  $0,4 \text{‰}_{0000}$ , sidik kisəsinin bədxassəli şişlərində isə müvafiq olaraq 12,5% və  $0,4 \text{‰}_{0000}$  təşkil etmişdir. Qızlarda isə daha çox limfomalar, leykemiya

və sümüklərin bədxassəli şişləri qeydə alınmışdır hansıların ki, ekstensivlik və intensivlik göstəriciləri müvafiq olaraq 36,4% və  $1,7 \text{‰}_{0000}$ , 27,3% və  $1,3 \text{‰}_{0000}$ , 9,15 və  $0,4 \text{‰}_{0000}$  təşkil etmişdir.

Beləliklə aparılmış statistik təhlil müəyyən etmişdir ki, 2017-ci ildə Bakı şəhərində oğlanlar arasında bədxassəli şişlərin intensivlik göstəricisi  $2,9 \text{‰}_{0000}$ , qızlarda isə  $4,7 \text{‰}_{0000}$  təşkil etmişdir. Oğlanlar arasında nisbətən yüksək göstərici 10-13 yaş qrupunda, qızlarda isə 5-9 yaş qrupunda qeydə alınmışdır. Letallıq göstəricisi oğlanlar arasında 12,5% təşkil etməklə qızlara nisbətən yüksək olduğu müəyyən olunmuşdur. Ayrı-ayrı nozologiyalar üzrə intensivlik göstəricisinin hesablanması həm oğlan həm də qızlarda limfomaların və leykemiya

**Açar sözlər:** uşaqlarda bədxassəli şişlər, intensivlik göstəricisi, letallıq göstəricisi,

## ƏDƏBİYYAT

1. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрём Т. Основы эпидемиологии. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1994, с.17-46.
2. Федякова Ю.С., Мень Т.Х., Поляков В.Г. Нейробластома у детей в городе Москве: популяционное исследование. // Детская онкология. 2008, №2, с.50-53.
3. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. СПб.: Коста, 2011, ч. 1, 221 с.
4. Campo E., Swerdlow S., Harris N. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.// Blood, 2011, v.117, p.5019-5032
5. Davidoff A. Pediatric oncology.// Semin Pediatr Surg. 2010, v.19, p.225-233.
6. Buck G., Michalek A., Chen C. et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. // Paediatr Perinat Epidemiol, 2001, v.15, p. 47-53.
7. Haupt R., Spinetta J., Ban I. et al. International Berlin-Frankfurt-Muenster Study Group Early and Late Toxicity Educational Committee. Long term survivors of childhood cancer. Cure and care. The Erice statement.// Eur. J. Cancer., 2007, v.43, p.1778-1780.
8. Infante-Rivard C., Krajinovic M., Labuda D., Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes.// Epidemiology, 2002, v.13, p.277-81.
9. Stiller C., Marcos-Gragera R., Ardanas E. et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997/ Report from the Automated childhood cancer information system project.// Eur.J.Cancer, 2006, v.42, p.1952-1960.
10. Gatta G., Botta L., Rossi S. et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. // The Lancet Oncology, 2014, v.15, p.35-47

# ARTERIOVENOZ AĞCIYƏR MALFORMASIYASI

Ə.A.Soltanov, E.O.Həmzəyev, R.R.Bağırov, A.Q.Hətəmov  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## PULMONARY ARTERIOVENOUS MALFORMATION

A.Soltanov, E.Hamzayev, R.Bagirov, A.Hatamov

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

Arteriovenous malformations are abnormal connections between the artery and vein. When they occur in the lung they are called pulmonary arteriovenous malformations (PAVM). It is a rare vascular abnormality. It can present as an isolated finding, or more often in the context of hereditary haemorrhagic telangiectasia, which is inherited in an autosomal dominant manner. As a result of this problem blood may not be properly oxygenated by the lungs. Some affected people may have no signs or symptoms of the condition. When present symptoms may include difficulty breathing, epistaxis, shortness of breath, difficulty exercising and blue skin. First choice of treatment method of PAVM is transcatheter embolization. But success rate is low in patients with wide aneurismatic connections. Therefore we offer surgical procedure in patients with big size PAVM.

**Key words:** Malformation, lung, surgical treatment.

Pulmonar arteriovenoz malformasiyalar (PAVM) ağciyər kapilyar şəbəkəsinin anormal inkişafı nəticəsində əmələ gələn, etiologiyası tam olaraq bilinməyən və çox vaxt anadangəlmə patologiyalar sırasında yer alır. Bu patologiyanın əsasında pulmonar arterial qanın kapilyar yatağa girmədən pulmonar venoz sistemə keçməsi durur. PAVM-lərin 70%-i kongenitaldır. Kongenital PAVM-lərin da 47-80%-i Rendu-Osler-Weber xəstəliyi (ROWX), ya da hereditor hemorragik telangiektaziya (HHT) kimi bilinən autosomal dominant keçişli patologiya ilə birlikdə görülür (1). Ayrıca olaraq HHT ilə birlikdə olan PAVM-lər diffüz yerləşimli olub sürətli progresion göstərir və bu səbəbdən də ağırlaşmaları daha çox görülür (2). PAVM-li xəstələrdə görülən simptomlar təngnəfəslik, ürəkdöyülmə, aktiv fiziki iş zamanı tez yorulma, epistaksis, öskürək və qanhayırmadır. Sağdan sola şuntu 30% və daha çox olan xəstələrdə sianoz, polisitemiya və çoxmaq barmaqdan ibarət olan klassik triada görülür. Kalssik triadının rast gəlmə sıxlığı 20% -ə qədərdir (3).

Diagnozun qoyulmasında rentgenoloji müayinə kifayət etmir. Kontrastlı exokardiografiya, kontrastlı toraks kompyuter tomoqrafik (KT) müayinə və dinamik KT, maqnit rezonans angiografiya (MRA) və "qızıl standart" qəbul edilən pulmonar angiografiya diaqnostik müayinələrdən sayılmaqdadır.

Müalicə olunması mütləqdir. Diaqnozu qoyulub nəzarət altında saxlanılacaq xəstəlik deyildir. Müalicə olunmayan xəstələrdə yüksək fəsad və ölüm ilə nəticələn bir patologiyadır (4). Embolizasiya az invaziv və təkrar-təkrar oluna bilməsi səbəbiylə ilk müalicə yöntəmi olaraq düşünülməlidir. Uğurlu nəticə təcrübəli əllərdə 98% civarındadır (5). Embolizasiyanın uğursuz olduğu xəstələrdə, ciddi qanaması olanlarda, plevral boşluğa rüptür olanlar PAVM-lərdə, kontrast maddə allergiyası olanlarda və lezyonun emboloterapiya üçün uyğun olmayan xəstələrdə cərrahi müalicə göstərir (6). Lokal eksiziya, segmentar ağciyər rezeksiyası, lobektomiya, damar ligasiyası və

hətta lazım gəldikdə pnevmonektomiyaya qədər cərrahi əməliyyat həcmələri icra edilə bilər. Biz də kliniki praktikamızda cərrahi müalicə ilə sağalan ağciyər arteriovenoz malformasiyalı bir xəstəni təqdim etməyi planladığımız.

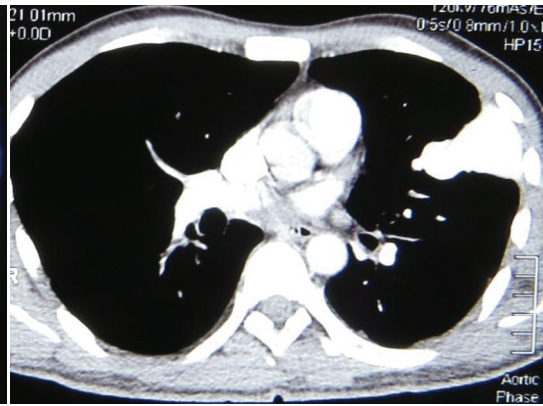
Qırx bir yaşında kişi xəstə halsızlıq və təngnəfəslik şikayəti ilə müraciət etdiyi "X" rayon Mərkəzi Xəstəxanasında rentgenoloji və KT müayinə zamanı sol ağciyərin yuxarı payının periferik şişinə şübhə yaranmış və soltərəfli plevral maye aşkar edilmişdir (şəkil 1). Sol plevra boşluğu əvvəlcə punksiya edilmişdir və alınan mayenin hemorragik xarakterli olmasını nəzərə alaraq daha sonra drenə edilmişdir və 2,0 litrə yaxın qan evakuasiya olunmuşdur. Sonra isə daha ixtisaslı mərkəzdə müalicə alması üçün bizim mərkəzimizə yönləndirilmişdir. Mərkəzimizdə müayinələr zamanı qan analizi və EKG-də hər hansı bir diqqəti çəkəcək anormallıq izlənmədi, çəkilən döş qəfəsi orqanlarının kontrastlı KT müayinəsində sol ağciyərin dildək seqmentində lateral kostal plevraya bitişik yerləşib iki ədəd iri damarlar vasitəsilə qidalanan və damar kimi kontrastlaşan 6,0x4,0x5,0 sm-lik arterio-venoz malformasiya rapor edildi (şəkil 2). Xəstəyə preoperativ hazırlıqları tamamlandıqdan sonra sol yuxarı lobektomiya əməliyyatı icra edildi. Cərrahi material çıxarıldıqdan sonra damarın anevrizmatik qisminin olduqca böyük ölçüyə çatmış olduğu görüldü (şəkil 3). On birinci günündə patomorfoloji diaqnozu (№13215/2014) arterio-venoz malformasiya rapor edildi və xəstə tam sağalma ilə evə yazıldı.

**Müzakirə:** PAVM-lərin patogenezi tam olaraq bilinməməkdədir. Bəzi araşdırmaçılar terminal arterial damalarda defekte bağlı kapilyar dilatasyon əmələ gəldiyini düşünürkən, digər bir qrup araşdırmaçılar bu malformasiyanın fetal dövərdə əmələ gələn, arterial və venoz pleksusları ayıran septalarda inkomplet rezorbsiya sonucu bu patologiyaların əmələ gəldiyi düşünməkdədirlər. PAVM-lər tipik olaraq 1-5 cm boyundadır, ancak 10 cm-yə qədər genişləmiş olanları da

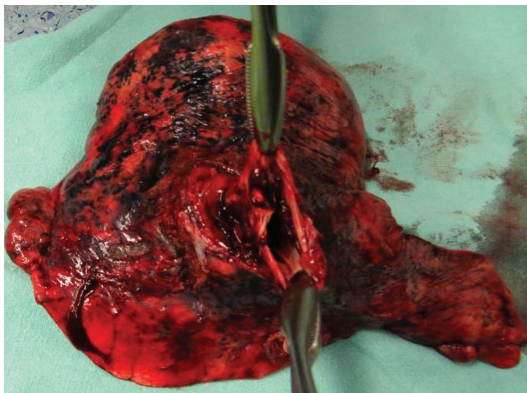




Şəkil 1. Soltərəfli plevral effuziya



Şəkil 2. Sol ağciyər dildik seqmentində AVM



Şəkil 3. Alətlərlə açılmış anevrizmatik bölgə

yayınlarda bildirilməkdədir. Ayrıca sadə və kompleks (mürəkkəb) olaraq da qruplandırıla bilər. Sadə olanlarda tək qidalandırıcı arteriyası və tək drenə edən venası olur. Kompleks olanlarda iki və daha çox qidalandırıcı arteriyası və venası olur. Bu patologiyalar ümumiyyətlə çox vaxt pulmonar arteriyalarla əlaqəlidir, ancak, nadir də olsa sistemik arteriyalarla da əlaqəli ola bilər (7).

PAVM-larda simptomlar lezyonun sayı və böyüklüyünə görə dəyişir. İki cm-dən kiçik və tək lezyonlar çox vaxt simptomuz olur. Çoxsaylı və böyük ölçüdə olanlarda tənəffüs simptomları ön planda görülür. Sıx görülən simptomlar öskürək, təngnəfəslik, qanəyırıma və burun qanaxmasıdır. Kapilyar şəbəkənin olması, sağdan sola şunta bağlı olaraq paradoks emboliyalar, hemiplegiya və beyin absesi kimi ağırlaşmalar ortaya çıxara bilər. Klasik triadası: sianoz, polisitemiya və çomaq barmaqdır.

PAVM-lərin klassik radioloji görüntüsü yuvarlaq ya da oval, eyni sıxlıqlı görüntü şəklindədir. Sıxlıqla lobulə konturlu, ancaq kəskin sərhədlili, çox vaxt aşağı paylarda və çapı 1-5 cm arasındadır. Rentgenoloji müayinə dəqiq diaqnoz üçün kifayət etmir. Kontrastlı exokardioqrafiya, kontrastlı toraks və dinamik KT, maqnit rezonans angiyoqrafiya (MRA) və diaqnozda “qızıl standart” qəbul edilən pulmonar angiyoqrafiya daha üstün müayinə üsullarıdır. Pulmonar angiyoqrafiya standart üsul olmaqla bərabər invazivdir, müəyyən faizlərdə fəsad və ölümə səbəb ola bilər. Bu səbəbdən pulmonar angiyoqrafiya bütün noninvaziv müayinələrdən sonra diaqnoz qoyula bilmədiyi hallarda və ya müalicədə eyni zamanda “coil” embolizasiya olunacaqsa icra olunmalıdır.

PAVM-lərdə müalicəyə göstəriş; hipoksemiya simp-

tomu olanlar, ROWX və çox saylı AVM olaraq sıralanır. Xəstə asimptomatik olsa belə qidalandırıcı damar diametri 3 mm-dən geniş isə əmələ gələ biləcək fəsadlardan qorunmaq üçün müalicə planlaşdırılmalıdır (8). Transkateter embolizasiyadan öncə PAVM-lər lobektomiya, pazvari rezeksiya, arteriya ligaturlanması kimi üsullarla müalicə edilərkən hal-hazırda transkateter embolizasiya hipoksemiya yol açan, qidalandırıcı arteriya diametri 3 mm-dən böyük PAVM müalicəsində güvənlə icra oluna bilməkdədir. Cərrahi müalicə isə lokalizə, solitar, böyük, embolizasiya olunmasına baxmayaraq düzəlməyən və ya hemitoraksa rüptür olaraq hemotoraksa səbəb olan PAVM-lərdə güvənlə bir müalicə üsuludur (8).

Yekun olaraq deyə bilərik ki, PAVM-lar əmələ gələ biləcək ağırlaşmalarının aqressivliyi və ölüm faizlərinin yüksək olması səbəbiylə müalicə edilməlidir. Lokal PAVM-lərdə cərrahi müalicənin xəstəliyin təkrarlanmaması baxımından ən güvənlə müalicə üsulu olduğu qənaətinə deyik.

**Açar sözlər:** Malformasiya, ağciyər, cərrahi müalicə.

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. //N Engl J Med 1995, v.339, p.918-24.
2. Coley SC, Jackson JE. Review pulmonary arteriovenous malformations. //Clinical Radiology 1998, v.53, p.396-404.
3. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. //Am J Respir Crit Care Med 2004, v.169, p.994-1000.
4. Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary vascular abnormalities. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, et al, editors. Mason: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. v.1, p. 2963-89.
5. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. //J Vasc Interv Radiol 2006, v.17, p.35-44.
6. Büyüksirin M, Kararmaz E, Güldaval F, Gümüş B, Yaşar E. Pulmoner arteriovenöz malformasyon: İki olgu nedeniyle. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2011, v.15, p.57-62.
7. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. //Am j. Am J Respir Crit Care Med 1998, v.158, p.643-61.
8. Liptay MJ, Ujiki MB, Locicero J. Congenital vascular lesions of the lungs. In: Shields WT (ed). //General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: 2004, v.11, p.44-52.

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

И. А. Багиров

Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А. Эйвазова, г. Баку

### AGE RELATED DYNAMICS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

I. Bagirov

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

To assess the age-related dynamics of the incidences of ALL among children and young people in Azerbaijan during 1998-2014 years.

Study has been held on the basis of the Azerbaijan Scientific and Research Institute of Haematology and Transfusiology named after B.A.Eyvazov where has been concentrated services of treatment and registration of patients with acute lymphoblastic leukemia. All patients under age of 30 years, determined during 1998-2014 years, have been observed. Diagnosis of ALL was confirmed in accordance with the program of the examinations, provided in the clinical protocols.

In all periods of observation the highest value of the incidence of ALL in the 0-4 age group, which changed within the interval of  $2,50/0000$  till  $6,2/0000$ . In 5-9 years group morbidity rate of ALL varies within relatively narrow range: from  $1,10/0000$  till  $3,5/0000$ .

During 1998-2014 years in 10-14 years group morbidity rate of ALL also varies within relatively narrow range.

The main trend of morbidity with ALL for all age groups is the tendency of increasing during 1998-2014 years.

**Key words:** acute lymphocytic leukemia, age, dynamics

Среди онкологических заболеваний острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) отличается особой возрастной динамикой [1-6]. Для ОЛЛ характерен повышенный риск заболеваемости в ранних детских возрастах. В литературе о возрастной динамике заболеваемости ОЛЛ имеются разные данные. [1] отмечает, что в детском возрасте наблюдается два пика (в возрасте 2-3 и 10-12 лет). По данным [2] максимальная величина заболеваемости ОЛЛ приходится на возрастной интервал 1-4 года, а минимальный – на 25-54 года (соответственно 8 и  $0,5/0000$ ). [3] показывает относительно небольшой разрыв между уровнями заболеваемости ОЛЛ в возрасте 0-4 ( $1,51/0000$ ) и 4-9 ( $1,32/0000$ ) лет. По данным [4] в Швейцарии среди пациентов в возрасте до 15 лет с диагнозом ОЛЛ преобладают лица в возрасте 1-4 (45,4%), 5-9 (28,0%) лет. В Ирландии [5] уровень заболеваемости ОЛЛ в возрастах 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29 друг от друга более выражено отличается (соответственно 7,4; 2,9; 1,7; 1,9; 0,6;  $0,5/0000$ ). В Мехико [6] заболеваемость ОЛЛ на миллион детей в возрастах 1-4, 5-9 и 10-14 лет друг от друга сравнительно меньше отличается (соответственно 64,6; 45,9 и 26,6). В Эл Сальвадоре заболеваемость ОЛЛ в возрастах 5-9, 10-11 лет была практически одинакова (2,97 и  $2,48/0000$ ). Из приведенных данных, которые получены в разных странах и в разных периодах, очевидно, что возрастной риск заболеваемости ОЛЛ существенный, но его степень не одинаковая. Поэтому изучение возрастной динамики заболеваемости

ОЛЛ сохраняет свою актуальность.

**Цель исследования:** оценить возрастную динамику заболеваемости ОЛЛ среди детей и лиц молодого возраста в Азербайджане за 1998-2014 годы.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе Азербайджанского НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А.Эйвазова, который выполняет функции республиканского центра диагностики, учета, лечения и наблюдения больных с лейкозом. Под наблюдением находились все больные в возрасте до 30 лет, впервые выявленные в течении 1998-2014 годов. Диагноз ОЛЛ был подтвержден в соответствии с программой обследования, предусмотренные в клинических протоколах. Пациенты были распределены на возрастные группы: 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 лет. Сведения о численности N популяции по отмеченным возрастным группам были получены из публикаций (электронные издания) Государственного Комитета статистики Азербайджанской Республики ([www.gov.stat.az](http://www.gov.stat.az)). Уровень заболеваемости (p) был рассчитан на 100 тыс. лиц соответствующих возрастным групп. Средняя ошибка (m) уровня заболеваемости определилась по стандартной формуле:  $m = \pm \sqrt{(p(100000-p):N)}$ . Доверительный интервал  $(p-tm):(p+tm)$  был вычислен при условии  $t=1,96$  (95%). Оценивался тренд уровня заболеваемости в динамике за 1998-2014 годы для каждой возрастной группы отдельно и для каждого календарного года по возрастным группам. Для определения тренда были использованы аналитические (метод наимень-

ших квадратов) и механические (метод сглаживания) подходы. Описание тренда было представлено уравнениями регрессии, которые выводились при помощи программы Excel (пакет “Анализа данных”). Среди выведенных уравнений выбирался наиболее точные по величине коэффициента детерминации (R2). Возрастной риск оценивался:

- по величине относительного риска (соотношение уровней заболеваемости в возрастных группах к референтной - условно контрольной группе, группа с наименьшим уровнем заболеваемости);
- по величине атрибутивного риска (разность уровней заболеваемости в возрастных группах и в референтной группе).

Достоверность различия уровня заболеваемости по возрастным группам оценивалась по  $\chi^2$  критическое значение которое определялся по специальной таблице с учетом степени свободы[7].

**Полученные результаты.** Коэффициенты заболеваемости ОЛЛ по возрастным группам и в динамике за 1998-2014 годы приведены в таблице.

Таблица 1. Уровень заболеваемости ОЛЛ в зависимости от возраста (на 100 тыс. лиц соответствующего возраста)

| Возраст<br>годы | 0-4      | 5-9      | 10-14    | 15-29    | Относительный риск |     |       |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|--------------------|-----|-------|
|                 |          |          |          |          | 0-4                | 5-9 | 10-14 |
| 1998            | 2,5±0,57 | 1,1±0,35 | 0,5±0,24 | 0,4±0,13 | 6,3                | 2,8 | 1,2   |
| 1999            | 3,1±0,66 | 1,2±0,3  | 0,6±0,24 | 0,6±0,16 | 4,5                | 1,7 | 0,8   |
| 2000            | 2,9±0,62 | 1,2±0,40 | 0,5±0,23 | 0,5±0,15 | 5,5                | 2,4 | 1,06  |
| 2001            | 3,2±0,68 | 1,4±0,40 | 0,5±0,23 | 0,5±0,15 | 6,9                | 3,0 | 1,2   |
| 2002            | 3,1±0,70 | 1,2±0,37 | 0,4±0,21 | 0,6±0,16 | 5,3                | 2,0 | 0,7   |
| 2003            | 3,0±0,69 | 1,1±0,37 | 0,4±0,21 | 0,5±0,14 | 6,1                | 2,3 | 0,9   |
| 2004            | 3,8±0,81 | 1,6±0,45 | 0,4±0,22 | 0,4±0,13 | 8,9                | 3,7 | 1,0   |
| 2005            | 3,3±0,76 | 1,2±0,40 | 0,5±0,22 | 0,5±0,13 | 7,2                | 2,7 | 1,0   |
| 2006            | 3,9±0,82 | 1,6±0,47 | 0,6±0,25 | 0,6±0,15 | 7,0                | 2,8 | 1,0   |
| 2007            | 3,7±0,77 | 1,5±0,47 | 0,6±0,26 | 0,6±0,16 | 5,5                | 2,3 | 0,9   |
| 2008            | 5,3±0,92 | 2,4±0,61 | 0,9±0,22 | 0,8±0,17 | 6,9                | 3,2 | 1,1   |
| 2009            | 4,8±0,86 | 2,3±0,59 | 0,9±0,34 | 0,7±0,16 | 6,7                | 3,2 | 1,3   |
| 2010            | 5,5±0,91 | 3,0±0,68 | 1,1±0,38 | 0,8±0,16 | 7,4                | 4,0 | 1,5   |
| 2011            | 6,2±0,93 | 3,5±0,74 | 1,2±0,38 | 0,9±0,18 | 7,2                | 4,1 | 1,3   |
| 2012            | 4,2±0,73 | 2,7±0,66 | 1,1±0,39 | 0,6±0,15 | 6,6                | 4,3 | 1,7   |
| 2013            | 3,0±0,60 | 2,1±0,58 | 0,8±0,34 | 0,5±0,13 | 6,0                | 4,3 | 1,6   |
| 2014            | 2,9±0,58 | 2,1±0,58 | 0,8±0,34 | 0,5±0,14 | 5,4                | 4,3 | 1,6   |

Уравнение регрессии, описывающие возрастной тренд заболеваемости:

$$Y_{2012}=0,25x^2-2,49x+6,5(R^2=0,991)$$
$$Y_{2014}=0,125x^2-1,475x+4,325(R^2=0,9703)$$
$$Y_{1998}=0,3209x^2-2,2959x+4,4523(R^2=0,9993)$$
$$Y_{1999}=0,508x^2-3,3258x+5,8878(R^2=0,9972)$$
$$Y_{2000}=0,4068x^2-2,8083x+5,2651(R^2=0,9991)$$

Во всех периодах наблюдения наибольшая величина уровня заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе 0-4 лет, которая колебалась в интервале от 2,5±0,57‰ (1998 год) до 6,2±0,93‰ (2011 год). В динамике заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе 0-4 лет можно различать 3 периода: период относи-

тельно стабильности показателя (1998-2007 годы), когда колебание уровня заболеваемости находится в интервале статистической погрешности ( $p>0,05$ ); период существенного подъема уровня заболеваемости ОЛЛ (2008-2012 годы), когда уровень показателя статистически значимо ( $p<0,05$ ) высок по сравнению с первым периодом; период возвращения уровня показателя к уровню первого периода (2013-2014 годы), когда заболеваемость статистически значимо меньше чем во втором периоде ( $p<0,05$ ) и существенно отличается от таковой в первом периоде ( $p>0,05$ ). В целом тренд заболеваемости у детей в возрасте 0-4 лет характеризуется ростом ее уровня и описывается следующим уравнением регрессии.

$$Y=-0,0008x^4+0,0224x^3-0,1942x^2+0,7179x+2,0669$$
$$(R^2=0,7896)$$

В возрасте 5-9 лет уровень заболеваемости ОЛЛ колеблется сравнительно в узком интервале: от 1,1±0,35‰ до 3,5±0,74‰ ( $p<0,05$ ). В течение 1998-2006 годов колебание уровня заболеваемости не входит за пределы статистической погрешности и

может быть оценено как стабильное состояние. Существенный рост уровня заболеваемости ОЛЛ детей в возрасте 5-9 лет наблюдается после 2007 года продолжается до 2012 года, после 2012 года заменяется на тренд снижения. Общая тенденция динамики заболеваемости ОЛЛ в этой возрастной группе характеризуется трендом роста и описывается уравнением регрессии

$$Y=0,114x-226,79(R^2=0,612)$$

В течение всего периода наблюдения (за исключением 2013 и 2014 годов) ежегодные показатели заболеваемости ОЛЛ в группах детей в возрастах 0-4 и 5-9 лет друг от друга отличается существен-



но ( $p < 0,05$ ). Уровень заболеваемости более чем в 1,5 раза больше в группе детей в возрасте 0-4 лет по сравнению с группой детей в возрасте 5-9 лет.

В возрасте 10-14 лет уровень заболеваемости ОЛЛ за 1998-2014 годы также колебался в узком интервале (от  $0,4 \pm 0,21\%$  до  $1,2 \pm 0,38\%$ ). Различие между наибольшей и наименьшей величиной уровня заболеваемости статистически значимое ( $p < 0,05$ ). Для уровня заболеваемости в возрасте 10-14 лет в основном характерно колебание в пределах статистической погрешности только в отдельных периодах (2008-2012 годы) величина по-казателя становится существенно больше наименьшего уровня заболеваемости. Выравнивание и сглаживание уровня заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе детей 10-14 лет позволяет выявить тренд медленного роста, которое описывается следующим уравнением регрессии:

$$Y = 0,04x - 79,448 \quad (R^2 = 0,5766)$$

Сравнение уровня заболеваемости ОЛЛ в возрастных группах детей 0-4, 5-9 и 10-14 лет в пределах каждого календарного года позволяет опровергать справедливость нулевой гипотезы ( $p < 0,05$ ). Уровень заболеваемости ОЛЛ в возрасте 10-14 лет существенно меньше чем таковой в возрасте 0-4 и 5-9 лет.

Уровень заболеваемости ОЛЛ в возрасте 15-29 лет за 1998-2014 годы практически мало изменился, наименьшая величина показателя ( $0,4 \pm 0,13\%$ ) существенно отличается от его максимальной величины ( $0,9 \pm 0,18\%$ ). Стабильность уровня заболеваемости ОЛЛ была в течение 1998-2006 годов ( $0,4 \pm 0,17$ ;  $0,6 \pm 0,16\%$ ;  $p > 0,05$ ), существенный рост отмечается после 2006 года, который продолжается до 2011 года ( $0,9 \pm 0,18\%$ ). Путем аналитического выравнивания колебания ежегодных показателей методом наименьших квадратов наблюдается тренд роста в динамике, который описывается следующим уравнением регрессии:

$$Y = -0,0001x^4 + 0,0037x^3 - 0,0343x^2 + 0,1154x + 0,4063 \\ (R^2 = 0,6023)$$

Сравнение уровней заболеваемости ОЛЛ в возрастных группах 15-29 лет с таковыми в остальных возрастных группах позволяет выявить:

- существенность различия ( $p < 0,05$ ) при сравнение с возрастной группой 0-4 лет в всех периодах наблюдения;
- существенность различия при сравнении с возрастной группой 5-9 лет после 2003 года;
- отсутствие значимых различий при сравнении с возрастной группой 10-14 лет в течение всего периода наблюдения.

В течение всего периода наблюдения прослеживается общий тренд возрастной динамики уровня заболеваемости ОЛЛ, который хорошо описывается высокоточными уравнениями регрессии. Причем из-

за существенности годовой динамики заболеваемости во всех возрастных группах коэффициента уравнения регрессии по годам друг от друга отличается. Так, например, уравнение регрессии для описания возрастной динамики заболеваемости ОЛЛ в 1998 году ( $Y = 0,3209x^2 - 2,295x + 4,4523$ ;  $R^2 = 0,9993$ ) и в 2014 году ( $Y = 0,125x^2 - 1,475x + 4,325$ ;  $R^2 = 0,9703$ ) отличались только по коэффициентам уравнения, в обоих уравнениях аппроксимация высокая и точность достигает 100%.

Степень возрастного риска заболеваемости по величине относительного риска также отражена в таблице. По сравнению с референтной группой (группа лиц в возрасте 15-29 лет) риск заболеваемости ОЛЛ высок 4,5-8,9 раза в возрасте 0-4, 1,7-4,3 раза в возрасте 5-9 лет. В возрасте 10-14 лет риск заболеваемости по сравнению с возрастом 15-29 лет не выраженные и колеблется в интервале 0,7-1,7.

Атрибутивный риск заболеваемости ОЛЛ в возрасте 0-4 лет составляет 2,1(1998)-5,3(2011) в расчете на 100 тыс. лиц соответствующих групп.

**Обсуждение полученных результатов.** Наиболее частая встречаемость ОЛЛ в возрасте 0-4 лет подтверждена практически по всех исследованиях по оценке заболеваемости [1-6]. Общий возрастной тренд также не вызывает сомнение. Различие при сравнении литературных данных между собой и с данными нашего исследования проявляется по степени риска. Относительный риск заболеваемости ОЛЛ в возрасте до 5 лет по сравнению с референтным возрастным периодом составляет 4,5-8,9 по нашим данным, 16 по данным [2], 1,2 по данным [3], 7,4 по данным [5], 2,2 по данным [6]. Очевидно, что наши данные о степени возрастного риска заболеваемости ОЛЛ у лиц моложе 5 лет ближе к данным [5], полученные в Ирландии.

Соотношение уровней заболеваемости ОЛЛ в возрастах 0-4 и 5-9 лет составляет 1,5-2,5 по наши данным, 1,2 по данным [3], 1,4 по данным [4], 2,5 по данным [5], 1,4 по данным [6]. Сходность этих показателей подтверждает общность возрастного риска заболеваемости в сравнительных возрастных интервалах.

Выводы. 1) Вероятность заболеваемости острым лимфобластным лейкозом наибольшая в возрастном интервале 0-4 лет (от  $2,5 \pm 0,57$  до  $6,2 \pm 0,93\%$ ) и в динамике за 1998-2014 годы имела тренд роста. 2) С увеличением возраста после 5 лет вероятность заболеваемости острым лимфобластным лейкозом уменьшается и достигает наименьшего уровня в возрастном интервале 15-29 лет (от  $0,4 \pm 0,13$  до  $0,9 \pm 0,18\%$ ). 3) По сравнению с возрастом 15-29 лет в возрастах 0-4, 5-9 и 10-14 лет относительный риск заболеваемости острым лимфобластным лейкозом колеблется в интервалах 4,5-8,9; 1,7-4,3 и 0,7-1,7. 4) Для всех возрастных групп основным трендом забо-



леваемости острым лимфобластным лейкозом является тенденция роста за 1998-2014 годы.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, возраст, динамика

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yasmeen N., Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukemia: epidemiology and clinic pathological features// J Pak Med Assoc., 2009, v. 59, p. 150-153
2. Luis J. De Gennaro. Acute lymphoblastic leukemia. /AMGEN. 2014, p. 52.
3. Ahn Y.O., Koo H., Park B. et al. incidence estimation of leukemia among Koreans// Journal of Korean Medical Science, 1991, v. 6, p. 294-307
4. Adam M., Kuehni C., Spoerri A. et al. socioeconomic status and childhood leukemia incidence in Switzerland// Frontiers in Oncology. 2015, v.5, p.139
5. Nally R., Cartwright R. et al. the incidence and distribution of leukemia and lymphoma within Northern Ireland in the period 1989-1993// The Ulster medical journal v. 65, p. 19-31
6. Mejia-Arangure J.M., Bonilla M., Lorenzana R. et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico city between 1996 and 2000: population based data//BMC Cancer, 2005, v.5, p.33
7. Стентон Г. /Медико-биологическая статистика. Москва. Практика. 1999. 459 с.

# MƏDƏ XƏRÇƏNİNİN DİAQNOSTİKASI VƏ MÜALİCƏSİNDƏ MÜASİR YANAŞMA, EUS-ENDOSKOPIK ULTRASƏS MÜAYİNƏSİNİN ROLU

*A.A.Rəhimov, İ.Ş.Qasımzadə, L.R.Mustafayeva, E.N.Cəfərov,  
A.V.Nəbiyeva, N.Ə.İsgəndərova, G.M.İsmayilzadə  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## A MODERN APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF STOMACH CANCER ROLE OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND INSPECTION - EUS.

*A.Rahimov, İ.Gasimzade, L.Mustafayeva, E.Jafarov, A.Nabiyeva, N.Isgandarova, G.Ismayilzadeh*

EUS - Endoscopic Ultrasound Inspection has great advantages in selecting treatment tactics for patients diagnosed with stomach cancer, as well as other diagnostic methods. It is decided to conduct a surgical procedure or neoadjuvant chemotherapy by taking this Inspection method.

**Key words:** stomach cancer, EUS, neoadjuvant chemotherapy, surgery

Bildiyimiz kimi mədə xərçəngi son dövrlər-də yayılma tezliyinə görə ağciyər xərçəngindən sonra ikinci yeri tutur. Mədə xərçəngi daha çox az inkişaf etmiş ölkələrdə qeydə alınır və qadınlarla kişilərin nisbəti 1/2-dir. Hər il dünyada 1 milyona yaxın insana mədə xərçəngi diaqnozu qoyulur. Mədə xərçənginin müalicəsinin əsasını erkən diaqnostika təşkil edir. Bunun üçün vaxtında skrining təşkil etmək və düzgün diaqnoz qoyaraq müalicə taktikası seçilməlidir. Mədə xərçənginin diaqnozunun qoyulmasında əsas müayinə üsulları bunlardır.

- FEQDS
- Abdomen KT(kontrastlı) və ya MRT, PET-KT
- EUS-Endoskopik Ultrasəs Müayinəsi
- Qanda onkomarkerlərin təyini (CEA,CA 19-9)
- USM.

FEQDS-Fibroezofaqogastroduodenoskopik müayinə törəmənin mədənin hansı hissəsində yerləşməsinə qiymətləndirmək və törəmədən biopsiyanın götürülməsi üçün istifadə olunur. Abdominal KT və ya MRT müayinəsi zamanı şişin qonşu orqanlara invaziyası, regional limfa düyünlərinə və uzaq orqanlara metastazın olub-olmamasının öyrənilməsi üçün istifadə olunur. (1) Ultrasəsmüayinəsi vasitəsilə periferik limfa düyünlərində və digər orqanlarda uzaq metastazların (Vırxov metastazı, Krukenberq metastazı, İriş metastazı) olub – olmamasını öyrənmək mümkündür. (2)

Bildiyimiz kimi mədə xərçənginin müalicə-sində əsas müalicə üsulu cərrahi əməliyyat (radikal- total qastroektomiya, rezeksiyalar, qeyri-radikal-anastomozların qoyulması, qastrostomanın qoyulması), kimyaterapiya (neodyuvant, adyuvant) və şüa terapiyasıdır.

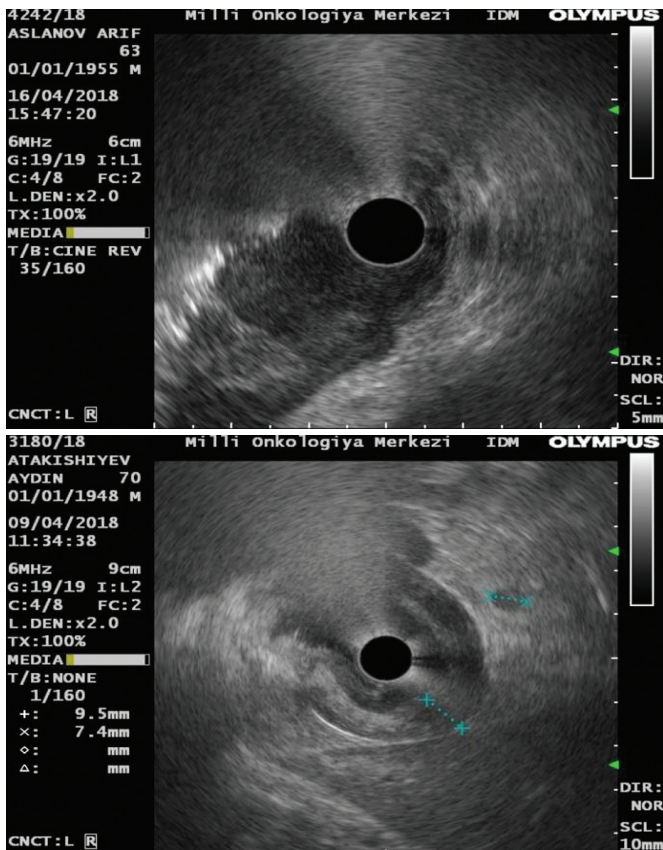
**Tədqiqatın məqsədi:** Mədə xərçənginin diaqnostikası və müalicəsində EUS-un rolunun öyrənilməsi, cərrahi və ya neodyuvant kimyaterapiyanın tədqiqi.

Mədə xərçənginin diaqnostikasında və sonrakı müalicə taktikasının seçilməsində EUS- Endoskopik Ultrasəs Müayinəsi (şəkil 1) son zamanlar istifadə olunan ən müasir və dəqiq müayinə metodudur. EUS müayinəsi tək mədə xərçənginin diaqnostikasında deyil, eyni zamanda digər orqanlarda patologiyaların təyin olunmasında çox istifadə olunur. (mədəaltı vəzi kistəsi, törəməsi, düz bağırsaq, qida borusu şişlərində) (4).

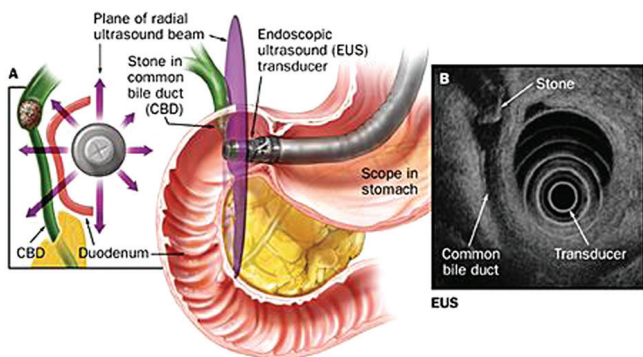


Müalicədən öncə EUS müayinəsi vasitəsilə mədə xərçənginin ilkin klinik mərhələləndirilməsi vacibdir. EUS vasitəsilə tumor invaziyasının dərinliyi (T-kateqoriya), patoloji limfa düyünləri (N-kateqoriya), ətraf orqanların zədələnməsi (M-kateqoriya) və assitin olub-olmamasını müəyyənləşdirmək mümkündür. Bu müayinə endoskopik rezeksiya olunacaq şişlərdə daha önəmlidir. EUS müayinəsi vasitəsilə mədə divarı qatları qiymətləndirilir, normal divar qatları şiş kütləsi ilə zədələnərək hiperexogen (tünd) görünüm aldığından buna əsasən T – yəni tumorun yerli, dərinliyi, invaziyasını müəyyən edilir.

To – İlkin şiş barəsində heç bir məlumat yoxdu, Tiskarsinomain situ, T1a-törəmə lamina propria və



ya əzələ təbəqəsinə, T1b-törəmə submukozanı selikaltı qatı tutur. T1-də şiş selikli qışaya, selikli qışanın əzələ plastinkasına və ya selikaltı qata inkişaf edir. T2 olaraq şiş mədənin əzələ qışasına inkişaf edir, T3 şiş subseroz-serozaltı qata, T4a- Seroz olaraq görülən parlaq xəttin itirilməsi- şişin seroz qışaya invaziyası, T4b-də isə şiş seroz qışaya eyni zamanda qonşu orqanlara (dalaq, mədəaltı vəz, köndələn çənbər bağırsağa, qaraciyərə) invaziya edir(3).Periqastral limfa düyünləri EUS ilə asan görülür və mədənin ətrafında genişlənmiş, hipoeoxogen, homogen, dəqiq sərhədli, yuvarlaq strukturların olması bədxassəli və ya iltihabi mənşəli limfa düyünlərinin olmasını göstərir. Bədxassəli limfa düyünlərinin olub-olmamasını İİAB ilə dəqiqləşdirmək mümkündür, lakin iynə birincili şişdən keçməməli və iri damarları zədələnməməlidir.

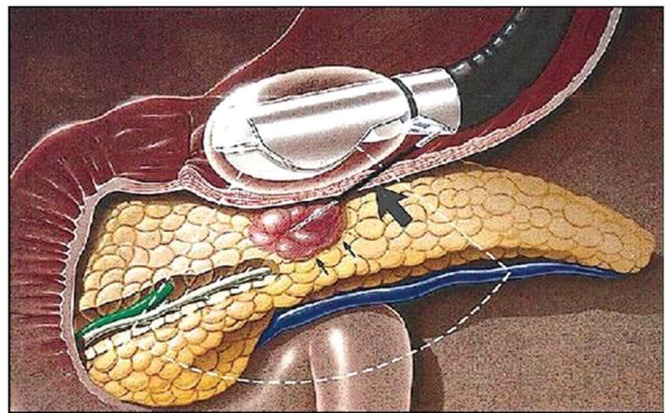


Bundan başqa assitin olub-olmaması müəyyənəşdirilməli, İİAB-dan istifadə etməklə peritoneal yayılımı inkar etmək üçün istifadə edilə bilər. Həmçinin EUS-

müayinəsilə kiçik lezyonların qiymətləndirilməsində endoskopik mukozal rezeksiya (EMR) və ya endoskopik submukozal disseksiya (ESD) edilə bilər.  $\leq 2$ sm fokal zədələnmələrin EMR və ESD-ini icra edərkən iri toxuma parçası əldə etmək lazımdır ki, patohistoloq tərəfindən şişin differensiasiyadərəcəsi, limfovaskulyar invaziya, dərinliyə yayılma, T-mərhələləndirmənin təyini mümkün olsun. Erkən mərhələ mədə xərçəngində EUS ilə EMR və ESD aşağıdakı hallarda adekvat müalicə üsulu hesab edilir:

- Zədələnmə  $\leq 2$ sm dm-də
- Yüksək və orta differensiasiyalı şişlərdə
- Səthi submukozadan ətrafa penetrasiya etməyən şiş
- Limfovaskulyar invaziya olmayan və dəqiq kənarı sərhədlərə malik şiş

Endoskopik Submukozal Disseksiya ilə kiçik mədə lezyonlarının en-bloc eksiziyası, erkən mərhələ mədə xərçənginin müalicəsində Endoskopik Mukozal Rezeksiyadan daha üstün olduğu göstərilərsə, lakin bu əməliyyat zamanı perforasiya da daxil olmaqla daha çox ağırlaşma ola bilər.(5)



Japanese Gastric Cancer Guidelines EMR və ESD-ni  $\leq 2$ sm dm-də erkən mərhələ mədəxərçəngində asso-siativ xoraların olmaması zamanı məsləhət görür. Aşağı differensiasiya olunan, submukozadan kənara invaziya, limfa düyünlərinə metastaz qeyd olunarsa EMR və ESD yetərsiz olduğundan, əlavə müalicə kimirezeksiya, gastroektomiya+limfadenektomiya düşünülməlidir.(6)

**Nəticə və müzakirələr:** Milli Onkologiya Mərkəzinin Poliklinika Qəbul Şöbəsinə NCCN-protokoluna uyğun olaraq müalicə taktikasının seçilməsi üçün 3 ay ərzində az bir xəstə qrupu 30 xəstə üzərində EUS müayinəsi aparılmış, T və N qiymətləndirilmişdir. Nəticə olaraq 12 xəstəyə cərrahlar tərəfindən baxılmış, digər müayinə metodlarına əsaslanaraq cərrahi əməliyyat məsləhət görülmüşdür. Lakin EUS müayinəsi aparılmış xəstələrdə mərhələyə əsasən subseroz-T3 və seroz qata invaziya T4a, regionar patoloji limfa düyünü N1-2 təyin olduğu üçün ilk etapda neodyuvant polikimyaterapiya təyin olunmuşdur. Xəstələrin çox az bir hissəsində 5 xəstədə isə əzələ qışasına invaziya T2 və N1 olduğu üçün cərrahi əməliyyat planlaşdırılıb,



əməliyyat icra olunmuşdur. 4 xəstə isə müalicədən imtina edərək getmişdir. 4 xəstə isə neodyuvant kimyaterapiyadan imtina edərək cərrahi əməliyyat icra olunmuşdur. Bu xəstələrdə əməliyyat sonrası patomorfoloji rəy belə olmuşdur: pT3N1M0, pT4aN3b, pT4aN3aM0, pT3N0M0.4 xəstə neodyuvant kimyaterapiya kursunu bitirərək cərrahi əməliyyat olunub. Bu xəstələrin ikisində əməliyyat sonrası patomorfoloji rəy pT3N0M0, pT3N3M0 olmuşdur. 5 xəstə isə hal-hazırda müalicə alması haqda fikirləşir. Nəticə etibarilə mədə xərçəngi aşkar edilmiş xəstələrin EUS müayinəsi ilə mərhələnin düzgün qoyularaq NCCN protokolu ilə ilkin olaraq cərrahi əməliyyat və ya neodyuvant polikimyaterapiya aparılması təyin olunur. NCCN protokoluna əsasən, mədə ətraf limfa düyünləri ilə zəngin olduğu üçün şişin əzələ qışasına invaziyası T2, hər hansı N1-2- regionar patoloji limfa düyünü aşkar edilərsə cərrah və kimyaterapevtin birgə razılığı əsasında müalicəyə başlanılır, (neodyuvant k/t və ya cərrahi əməliyyat), lakin T2-3 və N3a, bəzənsə ilk etapda neodyuvant polikimyaterapiya, sonra isə cərrahi əməliyyat məsləhət görülür. (8) Bu da proqnoza və xəstənin yaşam göstəricinə müsbət təsir göstərir. Müayinələr az bir xəstə sayı üzərində aparıldı-

ğından müayinələrin davamlı aparılması istiqamətində tədqiqat işləri davam etdirilir.

**Açar sözlər:** mədə xərçəngi, EUS, neodyuvant kimyaterapiya, cərrahi müalicə

#### ƏDƏBİYYAT

1. C.Ə.Əliyev., İ.H.İsayev. /Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi. 2012, 352. s..
2. Д.А.Алиев., Р.Я.Абдуллаев. /Ультрасонография в онкологии. 2012. с.5-15
3. TNM-Классификация злокачественных опухолей. 2011. 65 с..
4. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, et al Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma// German Gastric Carcinoma Study Group, 1993//Br J Surg ,v. 80, pp.1015-1018.
5. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, et al. The diagnosis and management of gastric cancer.//BMJ. 2013, v.347, p.63-67.
6. Matusche C., Bulkel E. et al The role of neoadjuvant and adjuvant for treatment adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract.// Eur J Med Res 2011, v. 16, p.265-274.
7. Rosch T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results.//GastrointestEndoscClin N Am 1995, v.5, p.549-557.
8. NCCN.com



# QALXANABƏNZƏR VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN DİFERENSİAL DİAQNOSTİKASINDA TİREOİD HORMONLARININ TƏYİNİNİN ROLU

Ü.F.Məmmədova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## THE ROLE OF DETERMINING THYROID HORMONES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

U.Mamedova

In this paper, has been studied the diagnostic role of thyroid hormones in thyroid cancer. To this end, were examined 54 patients with thyroid cancer and 25 patients with thyroid adenoma. In all patients, was determined the level of total and free thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone. As a result of the study, it was revealed that the thyroid-stimulating hormone level in patients with thyroid adenomas decreased by 2,3 times in comparison with the control values, while in these patients there was a moderate increase in thyroid hormones. With thyroid cancer, the level of thyroid hormones decreases and the thyroid-stimulating hormone increases by 1,8-1,9 times in relation to the control.

**Key words:** thyroid cancer, differential diagnosis, thyroid hormones

Qalxanabənzər vəzi xərçəngi (QVX) endokrin sistemin ən geniş yayılmış bədxassəli şişidir QVX bədxassəli şişlərin strukturunda 0,5-2% təşkil edir. Dünyanın əksər ölkələrində QVX ilə xəstələnmə hallarının sayı hər il artmaqda davam edir və qadınlar arasında kişilərə nisbətən 3-5 dəfə çox rast gəlinir. Azərbaycanda bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda QVX-nin rastgəlmə tezliyi kişi cinsi üzrə 0,32%, qadın cinsi 0,73% təşkil edir. QVX-nin ən çox rast gəlinən tipi papillyar xərçəng olub, 80-85% arasında dəyişir. Follikulyar xərçəng 10-15%, medulyar xərçəng isə 1,5-2% təşkil edir [1,2,3]. Son zamanlar xəstəliyin tezliyinin artması və xəstəliyin cavanlaşması bu problemin tibbi-sosial aktuallığını səciyyələndirir, erkən diaqnostika və müalicə üsullarının təkmilləşdirilməsini zəruri edir. QVX-nin əmələ gəlməsinə səbəb olan amillər içərisində tireid hormonlarının sintezinin pozulması böyük əhəmiyyət kəsb edir [ ]. Qalxanabənzər vəzidə tireoid hormonlarının sintezi hipofizdə sekresiya olunan tireotrop hormonu ilə tənzimlənir. Tireotrop hormonunun sekresiyasının artması qalxanabənzər vəzidə proliferativ və sekretor proseslərə təsir göstərərək tireoid hormonlarının sintezini azaldır. Tireoid hortmonları qalxanabənzər vəzinin spesifik hormonları olub, vegetativ və sinir sisteminin, eləcə də, əsas mübadilənin normal fəaliyyətini tənzimləyirlər. Bu hormonlar zülalı birləşmələr şəklində nəql edilirlər, lakin onların sərbəst formaları aktiv olub, xəstəliyin diaqnostikasında daha vacib və informativ göstərici hesab edilir. Qalxanabənzər vəzidə tireoid hormonlarının sintezinin azalması tireotrop hormonunun sekresiyasını stimulyasiya edir və vəzinin toxumasının hipertrofiyasına gətirib çıxarır [4,5,6]. QVX-nin erkən mərhələlərdə klinik gedişinin əksər hallarda simptom-suz keçməsi, yanlış diaqnoza və qeyri-düzgün müalicə taktikasının seçilməsinə səbəb ola bilər. Bu baxımdan

qalxanabənzər vəzinin xoş- və bədxassəli şişlərinin erkən diaqnostikasında yeni və daha informativ biokimyəvi meyarların araşdırılması mühüm elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Tədqiqatın məqsədi QVX və qalxanabənzər vəzinin adenoması (QVA) olan xəstələrin qan serumunda tireoid və tireotrop hormonlarının qatılığının dəyişməsinin müqayisəli öyrənilməsi və onların diferensial diaqnostikada rolunun araşdırılmasından ibarətdir.

**Tədqiqatın material və metodları.** Tədqiqat işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasında QVX-nə görə müayinə və müalicə edilmiş 54 xəstənin qan nümunələrində aparılmışdır. QVX xəstələrinin 42 nəfərinə papillyar tip və 12 nəfərinə follikulyar tip diaqnozu qoyulmuşdur. Papillyar tip QVX olan xəstələrin 28 nəfəri xəstəliyin I-II mərhələsində, 14 nəfəri isə III- IV mərhələsində olmuşdur. QVX-nin follikulyar tipi aşkarlanan xəstələrin 8-i xəstəliyin I-II mərhələsində, 4 nəfəri isə III-IV mərhələsindədir. Müqayisə qrupuna 25 nəfər QVA olan xəstə daxil edilmişdir. Kontrol qrupunu 14 nəfər praktik sağlam şəxs təşkil etmişdir. QVX və QVA-sının diaqnostikası şüa, histoloji və laborator müayinə üsulları əsasında aparılmışdır.

Qan serumunda total triyodtironin (TT3), tiroksin (TT4), sərbəst trioidtironin (FT3), sərbəst tetratriyodtiroksin (FT4) və tiroidstimuləedici hormonun (TSH) qatılıqları "Phistaz" reaktiv dəstinin köməyi ilə immunoferment üsulu əsasında təyin edilmişdir.

Materialın statistik işlənilməsində Uilkokson-Mann-Uitni meyarından istifadə edilməklə variasion metod tətbiq edilmişdir. Statistik analizin nəticələri  $p < 0,05$  qiymətində statistik etibarlı hesab edilmişdir.

**Materialın nəticələri və onların müzakirəsi.** Tədqiqat işində QVA və QVX olan xəstələrin qan se-

rumunda TT3, TT4, FT3, FT4 və TSH hormonlarının qatılığı təyin edilmiş və alınan nəticələr kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisə edilmişdir.

Aparılmış tədqiqatın nəticəsində məlum olmuşdur ki, QVA olan xəstələrin qan serumunda tireoid hormonlarının qatılığının artması müşahidə edilir, belə ki, bu artım TT3, TT4, FT3, və FT4 hormonları üçün 21,8%, 10,5%, 12% və 14,1% təşkil edir. Alınan nəticələr statistik baxımdan etibarlı olmamışdır. Bu xəstələrdə TSH hormonunun qatılığında 2,3 dəfə ( $p < 0,001$ ) statistik etibarlı azalma müəyyən edilmişdir (Cədvəl).

**Cədvəl 1.** Qalxanabənzər vəzinin adenomasi və xərçəngi olan xəstələrin qan serumunda tireoid və TSH hormonlarının qatılığının dəyişməsi,  $M \pm m$

| Xəstəlik qrupları |                                 | Göstəricilər                |                             |                             |                             |                          |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                   |                                 | TT <sub>3</sub> ,<br>nmol/l | TT <sub>4</sub> ,<br>nmol/l | FT <sub>3</sub> ,<br>pmol/l | FT <sub>4</sub> ,<br>pmol/l | TSH,<br>mkMU/L           |
| Kontrol<br>n=14   |                                 | 1,84±0,19<br>(0,9-2,9)      | 86,2±4,8<br>(62,5-125)      | 2,86±0,9<br>(2,4-3,4)       | 14,7±0,8<br>(10,7-19,1)     | 3,74±0,27<br>(1,8-5,1)   |
| QVA,<br>n=25      |                                 | 2,24±0,11<br>(1,3-3,1)      | 90,2±3,1<br>(44,1-105,1)    | 3,20±0,13<br>(2-4,4)        | 16,8±0,9<br>(10,2-23)       | 1,61±0,09<br>(1,1-2,3)   |
| QVX               | Papillary tip, (I-II)<br>n=28   | 1,65±0,09**<br>(0,8-2,5)    | 75,4±3,1<br>(43,7-102)      | 2,82±0,07<br>(2,3-3,4)      | 13,6±0,3**<br>(11,2-17,2)   | 6,29±0,27**<br>(4,1-9,2) |
|                   | Papillary tip, (III-IV)<br>n=14 | 1,43±0,16<br>(0,5-2,4)      | 70,8±7,8<br>(31,6-113)      | 2,57±0,14**<br>(1,7-3,5)    | 12,5±0,7**<br>(7,6-17)      | 6,92±0,48**<br>(4,3-9,5) |
|                   | Folikulyar tip (I-II)<br>n=8    | 1,7±0,2**<br>(0,9-2,6)      | 73,8±7,3*<br>(52,5-109)     | 2,78±0,13**<br>(2,3-3,3)    | 11,7±1,0**<br>(7,2-16)      | 6,66±0,65*<br>(4,3±9,1)  |
|                   | Folikulyar tip (I-II)<br>n=4    | 1,65±0,20**<br>(1,3-2,2)    | 88,5±1,9<br>(67,8-106)      | 2,58±0,25<br>(2-3,2)        | 10,7±1,7**<br>(6,7-14)      | 7,03±1,07*<br>(4,9-2,2)  |

Qeyd: \*- $p < 0,05$ , kontrol qrupla müqayisədə; \*\* -  $p < 0,05$ , QVA olan xəstələrlə müqayisədə.

QVX-nin papillary tipi aşkarlanan və xəstəliyin I-II mərhələsində olan xəstələrin qan serumunda tireoid hormonlarının qatılığının kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə çox az dəyişilir, lakin TT3 və FT4 hormonlarının səviyyəsi QVA olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə 26,5% ( $p < 0,001$ ), 18,9% ( $p < 0,001$ ) aşağı, TSH-ın qatılığı isə 3,9 dəfə ( $p < 0,001$ ) yüksək olmuşdur.

Papillary tip QVX olan xəstələrin III-IV səviyyəsində əsasən FT3, və FT4 hormonlarının qatılığı QVA olan xəstələrin müvafiq göstəricilərinə nisbətən statistik azalmışdır, belə ki, bu azalma müvafiq olaraq 19,6% ( $p < 0,01$ ) və 255 % ( $p < 0,01$ ) təşkil edir. Bu xəstələrdə TSH hormonunun qatılığı kontrol qrupun göstəricilərinə nisbətən 1,8 dəfə ( $p < 0,001$ ), QVA olan xəstələrin göstəricilərinə nisbətən isə 4,3 dəfə ( $p < 0,001$ ) əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır.

QVX-nin follikulyar tipi diaqnozu olan xəstələrdə xəstəliyin I-II mərhələsində TT3 və FT4 hormonlarının qatılığının QVA olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə 13,7% ( $p < 0,01$ ) və 30,4% ( $p < 0,01$ ) azalması müşahidə edilir. Bu qrupda olan xəstələrin qan serumunda TSH-ın qatılığı QVA olan xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 4,1 dəfə ( $p < 0,001$ ), kontrola nisbətən isə 1,8 dəfə ( $p < 0,01$ ) yüksəkdir.

QVX-nin follikulyar tipi diaqnozu olan xəstələrdə xəstəliyin III-IV mərhələsində TT3 və FT4 hormonlarının qatılığının QVA olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə 26,5% ( $p < 0,05$ ) və 36 % ( $p < 0,05$ )

azalmışdır. TSH hormonun qatılığı I-II mərhələdə olan xəstələrin göstəricilərinə nisbətən bir qədər yüksəlmişdir, belə ki, bu artım kontrolla müqayisədə 1,9 dəfə ( $p < 0,001$ ), QVA olan xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə isə 4,4 dəfə ( $p < 0,001$ ) təşkil edir.

Beləliklə, alınmış nəticələr göstərir ki, qalxanabənzər vəzinin xoşxassəli şişi hesab edilən adenomaları zamanı qalxanabənzər vəzinin bədxassəli törəmələrindən fərqli olaraq, TSH hormonunun səviyyəsi azalır, tireoid hormonlarının sekresiyasında isə normativlərə nisbətən artma müşahidə edilir. QVX zamanı isə adenomalardan

fərqli olaraq kəskin hipotireoz vəziyyət aşkar edilir ki, bu da tireoid hormonlarının sekresiyasının azalması və qanda TSH hormonunun qatılığının əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə müşayiət olunur. QVX zamanı müşahidə edilən hormonal disbalans xəstəliyin follikulyar tipində və xüsusilə də III-IV mərhələsində daha kəskin şəkildə təzahür edir. Qalxanabənzər vəzinin hormonal sisteminin təyini bu vəzinin xoşxassəli və bədxassəli törəmələrinin, eləcə də, xəstəliyin ağırlaşma dərəcəsinin müəyyən edilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

**Açar sözlər:** qalxanabənzər vəzi, diferensial diaqnostikasi, tireoid hormonları.

## ƏDƏBİYYAT

1. Qaziyev A.Y. Azərbaycanda bədxassəli şişlərin epidemiologiyası, tibbi, demoqrafik və sosial-iqtisadi aspektləri/ t.e.d. alimlik dərəcəsi almaq üçün dissertasiya. Bakı, 2005, 412 s.
2. Abbasov A.H., Hümmətov A.E., Bayramov N.Y./Qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri. Bakı. Təbib nəşriyyatı, 2012, 148 s.
3. Schlumberger M., Tortantato M. Papillary and follicular thyroid carcinoma // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, v.14, p. 601-613.
4. Tuttle R., Ball D., Byrd D. et al. Thyroid carcinoma // J. Natl Compr. Canc.Netw. 2010, v.8, p. 1228-74.
5. Lars C Moeller and Dagmar Führer, Ashur-Fabian O, Garfield D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective// EndocrRelatCancer, 2013, v. 20, p.19-29.
6. Hercbergs AH1, Ashur-Fabian O, Garfield D. Thyroid hormones and cancer clinical studies of hypothyroidism in oncology// Curr Opin Endocrinol, Diabetes, 2010, p. 432-6.

## HEMOFİLİYALI XƏSTƏLƏRİN STASİONAR MÜALİCƏYƏ TƏLƏBATI BARƏDƏ

G.Ə.Əlizadə

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı ş.

### ABOUT INPATIENTS TREATMENT NEEDS OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA

H.Alizadeh

Assessment of reasons and frequency of hemorrhage cases and its risks for patients depending of degree and severity of hemophilia.

Observation was held among 252 patients (102 high severity, 150 middle severity forms of hemophilia), who has been registered for more than 6 months. Information about episodes of hemorrhage have been collected separately for each 6-month period within 30 months. It determines the frequency of bleeding episodes.

The frequency (per 100 patients) of hemorrhage episodes and its risks for patients with high and middle severity of hemophilia for first (267,7 and 216,0), second (272,3 and 207,1), third (267,5 and 200,0), fourth (276,4 and 184,4) and fifth (265,2 and 177,8) and sixth months were different. Each patients has 5,38 and 3,94 cases and risk of bleeding during a year. Bleeding into the joints dominated in the structure of hemorrhagic episodes.

It is advisable to set the number of bleeding episodes in patients with hemophilia by calculating per person / year.

**Key words:** inpatient treatment, needs, patients with hemophilia

Hemofiliya xəstəliyi əhali arasında az yayılmış xəstəlik olsa da (orta hesabla 10 min nəfərə 1 xəstələnmə hadisəsi) hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının çoxluğu və ağırlığı ilə bağlı bahalı tibbi yardıma ehtiyac çoxalır [1-6]. Profilaktik müalicə proqramları olmayan ölkə və regionlarda belə epizodların sayı və fəsadları artır. [3] müşahidə müddətini nəzərə almadan göstərir ki, Rusiyada 72 xəstədə 225 hemartroz epizodu, o cümlədən ağır dərəcəli hemofiliya ilə 17 xəstədə 93 hemorragiya epizodu qeydə alınır. Bütün ölkələrdə, o cümlədən Azərbaycanda geniş profilaktikə vəzədici müalicə tətbiq etmək imkanı yoxdur. Əsasən hemorragiya və onun təhlükəsi (cərrahi əməliyyat zərurəti) epizodlarında xəstələri əvəzədici müalicə ilə təmin etmək mümkün olur. Ona görə də xəstələrin laxtalanma faktoruna tələbatını qabaqcadan əsaslandırmaq və planlı surətdə onun ehtiyatını yaratmaq zəruridir. Bununla bağlı müəyyən müşahidə dövrü üçün ehtimal olunan hemorragiya epizodlarının tezliyini dəqiq müəyyənəşdirməyə ehtiyac var. Ədəbiyyatda bu sahədə məlumat bazası məhduddur və qənaətbəxş deyildir.

**Tədqiqatın məqsədi.** Hemofiliya xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsindən asılı stasionar müalicəsini tələb edən hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının səbəbləri və tezliyini qiymətləndirmək.

**Tədqiqatın materialları və metodları.** Tədqiqat işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Hemofiliya Mərkəzində aparılmışdır. Müşahidə vahidi – hemofiliya diaqnozu təsdiq olunmuş xəstə olmuşdur (252 nəfər). Xəstələrin 102 nəfərində ağır dərəcəli (faktorun aktivliyi <1%), 150 nəfərində orta ağır dərəcəli (fakto-

run aktivliyi 1 – 5%) hemofiliya diaqnozu qoyulmuşdur. Hemorragiya epizodları xəstəliyin davam müddətindən asılı olduğuna görə pasiyentlərin seçimində müşahidə müddəti əsas şərt kimi götürülmüşdür. Xəstəliyin diaqnozu təsdiq olunandan sonra birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci və altıncı ay ərzində baş vermiş hemorragiya və onun təhlükəsi epizodları barədə məlumat xəstələrin fərdi müşahidə kartına əsasən qeydə alınmışdır. 6 aydan az müddətdə qeydiyyatda olan xəstələr müşahidə toplumuna daxil edilməmişdir. Ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliya diaqnozu ilə müşahidəyə daxil etdiyimiz 102 və 150 xəstələrin hamısında 6 ay, onlardan 94 və 141 nəfərində 12 ay, 83 və 130 nəfərində 18 ay, 72 və 122 nəfərində 24 ay, 66 və 108 nəfərində 30 ay ərzində baş vermiş hemorragiya epizodları barədə məlumat bazası toplanmışdır. Beləliklə, ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliya diaqnozu ilə müvafiq olaraq 102 və 150 xəstənin 6942 və 11100 xəstə ay dövrü üçün baş vermiş 1122 və 1293 hemorragiya və onun təhlükəsi epizodu barədə məlumat əldə olunmuşdur. Nəticələr keyfiyyət əlamətlərinin statistikasına metodları ilə işlənmiş, hər 6 aylıq dövrdə 100 xəstəyə düşən epizodların sayı, orta xətası hesablanmışdır [7].

**Alınmış nəticələr.** Alınmış nəticələrin kəmiyyət səciyyələri 1-ci cədvəldə verilmişdir. Ağır və orta ağır hemofiliya olan xəstələrdə hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının nisbətən çox hissəsi oynaqalarda (34,4±1,4 və 37,6±1,5%) qanaxmanın payına düşür, hematuriyaların (16,5±1,1 və 11,8±0,9%), dərialtı və əzələdaxili hematomaların (14,2±1,1 və 13,8±1,0%), mədə - bağırsaq qanaxmalarının (12,1±1,0 və 3,6±0,5%), xroniki

**Cədvəl 1. Ağır dərəcəli hemofiliya diaqnozu ilə xəstələrdə hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının tezliyi (100 xəstəyə görə - p)**

N – xəstələrin sayı, n – epizodların sayı, p – 100 xəstəyə görə epizodlar

| Müşahidə müddətləri ( ilkin qeydiyyatlardan sonra keçən aylar) |   | I<br>6 ay<br>N<br>102 | II<br>6 ay<br>N<br>94 | III<br>6 ay<br>N<br>83 | IV<br>6 ay<br>N<br>72 | V<br>6 ay<br>N<br>66 | Orta<br>6 ay |
|----------------------------------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|
| Müalicənin səbəbləri                                           |   |                       |                       |                        |                       |                      |              |
| Oynaqlarda qanaxma                                             | n | 89                    | 90                    | 79                     | 68                    | 60                   | 77,2         |
|                                                                | p | 87,3±3,3              | 95,7±2,1              | 95,2±2,4               | 94,4±2,7              | 90,9±3,5             | 92,7         |
| Hemoturiyalar                                                  | n | 39                    | 41                    | 36                     | 35                    | 34                   | 37           |
|                                                                | p | 38,2±4,8              | 43,6±5,1              | 43,4±5,4               | 48,6±5,8              | 51,5±6,2             | 45,1         |
| Dərialtı və əzələ daxili hematomalar                           | n | 41                    | 36                    | 29                     | 28                    | 25                   | 31,8         |
|                                                                | p | 40,2±4,9              | 38,3±5,0              | 34,9±5,2               | 38,9±5,8              | 37,9±6,0             | 38,0         |
| Mədə - bağırsaq qanaxmaları                                    | n | 34                    | 30                    | 27                     | 26                    | 19                   | 27,2         |
|                                                                | p | 33,3±4,7              | 31,9±4,8              | 32,5±5,1               | 36,1±5,7              | 28,8±5,6             | 32,5         |
| Peritonarxası hematomalar                                      | n | 10                    | 9                     | 8                      | 6                     | 6                    | 7,8          |
|                                                                | p | 9,8±2,9               | 9,6±3,0               | 9,6±3,2                | 8,3±3,3               | 9,1±3,5              | 9,3          |
| Təcili cərrahi əməliyyat zərurəti                              | n | 4                     | 3                     | 2                      | 2                     | 1                    | 2            |
|                                                                | p | 39±1,9                | 3,2±1,8               | 2,4±1,7                | 2,8±1,9               | 1,5±1,5              | 2,8          |
| Planlı cərrahi əməliyyat                                       | n | 5                     | 3                     | 3                      | 2                     | 2                    | 3,0          |
|                                                                | p | 4,9±2,1               | 3,2±1,8               | 3,6±2,0                | 2,8±1,9               | 3,0±2,1              | 3,5          |
| Dış ekstraksiyası                                              | n | 6                     | 5                     | 4                      | 3                     | 2                    | 4,0          |
|                                                                | p | 5,9±2,3               | 5,3±2,3               | 4,8±2,3                | 4,2±2,4               | 3,0±2,1              | 4,6          |
| Xroniki hemartrozların kəskinləşməsi                           | n | 31                    | 29                    | 26                     | 23                    | 21                   | 26           |
|                                                                | p | 30,4±4,6              | 30,9±4,8              | 31,3±5,1               | 31,9±5,5              | 31,8±5,7             | 31,3         |
| Digər                                                          | n | 11                    | 10                    | 8                      | 6                     | 5                    | 8,0          |
|                                                                | p | 10,8±3,1              | 10,6±3,2              | 9,6±3,2                | 8,3±3,3               | 7,6±3,3              | 9,4          |
| Cəmi                                                           | n | 270                   | 256                   | 222                    | 199                   | 175                  | 224,4        |
|                                                                | p | 264,7                 | 272,3                 | 267,5                  | 276,4                 | 265,2                | 269,2        |

hemartrozların kəskinləşməsi (11,6±1,0 və 13,9±0,9%) epizodları da nisbətən çox paya malikdir.

Ağır və orta ağır dərəcəli hemafiliya diaqnozu ilə pasiyentlərin hər 100 nəfərinə 6 ay ərzində orta hesabla 269,2 və 197,1 hemorragiya və onun təhlükəsi epizodu qeydə alınmışdır. Orta illik epizodların sayı 100 xəstəyə görə ağır dərəcəli hemofiliyada (538,4) orta ağır dərəcəli hemofiliya ilə müqayisədə (397,2) 1,4 dəfə çox olmuşdur. Müşahidə aparılmış beş 6 aylıq müddətlər ərzində hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının 100 xəstəyə düşən sayı ağır dərəcəli hemofiliyada 264,7 – 276,4, orta ağır dərəcəli hemofiliyada 177,8 – 216,0 intervalında dəyişmişdir. Oynaqlarda hemorragiya epizodunun tezliyi qeyd olunan müddətlərdə müvafiq olaraq 87,3±3,3 – 95,7±2,1 ( $t=2,2$ ;  $p<0,05$ ) və 70,4±4,4 – 76,3±3,5 ( $t=1,2$ ;  $p>0,05$ ) intervalllarında dəyişmişdir (müvafiq olaraq 100 ağır və orta ağır hemofiliyalı xəstəyə görə). Oynaqlarda hemorragiya epizodlarının bir xəstəyə görə orta illik sayı müvafiq olaraq 1,85 və 1,49 təşkil etmişdir. Bu epizodun riski ağır dərəcəli hemofiliyada orta ağır dərəcəli hemofiliya ilə müqayisədə 1,25 dəfə yüksəkdir.

Ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliyalı xəstələrin 100 nəfərinə düşən hematuriya epizodlarının sayı beş altı aylıq müddətlərdə müvafiq olaraq 38,2±4,8 – 51,5±6,2 ( $t=1,7$ ;  $p>0,05$ ) və 19,4±3,8 – 28,0±3,7 ( $t=1,6$ ;  $p>0,05$ ) intervalında dəyişmiş, dəyişiklik statistik dürüst deyil-

dir. Ağır dərəcəli hemofiliya orta ağır dərəcəli hemofiliya ilə müqayisədə 2 dəfə çox hematuriya epizoduna səbəb olur. Orta illik hematuriya epizodlarının bir nəfərə düşən sayı müvafiq olaraq 0,90 və 0,46 təşkil etmişdir.

Müşahidənin beş 6 aylıq müddətlərində dərialtı və əzələ daxili hematoma epizodlarının sayı da stabil olmuşdur, ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliyada 34,9±5,2 – 40,2±4,9 və 22,2±4,0 – 30,7±3,8 intervalında dəyişmiş ( $t\leq 1,4$ ;  $p>0,05$ ), orta hesabla ildə bir nəfərə düşən epizodlar 0,76 və 0,54 təşkil etmişdir. Bu növ epizodların riski ağır dərəcəli hemofiliyada 1,4 dəfə böyükdür.

Mədə - bağırsaq qanaxmalarının sayı beş altı aylıq müddətdə nisbi stabil olmuşdur, ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliyalı xəstələrdə 100 nəfərə görə sayı 28,8±5,6 – 36,1±5,7 və 6,5±2,4 – 8,0±2,2 intervalında dəyişmişdir. Bir nəfərə düşən orta illik qanaxmaların sayı müvafiq olaraq 0,65 və 0,14 təşkil etmişdir. Ağır dərəcəli hemofiliya orta ağır dərəcəli hemofiliya ilə müqayisədə mədə - bağırsaq qanaxmalarının riski 4,6 dəfə yüksəkdir.

Peritonarxası hematoma epizodu da müşahidə müddətlərində nisbi stabil sayda qeydə alınmışdır: 100 nəfərə görə ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliyada 8,3±3,3 – 9,8±2,3 və 8,3±2,6 – 12,0±2,7 ( $p>0,05$ ). Bir nəfərə düşən orta illik epizodların sayı müvafiq olaraq 0,186 və 0,192 təşkil etmişdir.

Təcili cərrahi əməliyyat zərurəti nisbətən az



müşahidə olunmuşdur ( $1,5 \pm 1,5 - 3,9 \pm 1,9$  ağır,  $4,6 \pm 2,0 - 6,7 \pm 2,0$  orta ağır dərəcəli hemofiliyalı 100 xəstəyə görə). Orta hesabla bir xəstədə il ərzində 0,03 və 0,06 sayda təcili cərrahi əməliyyat zərurəti yaranmışdır.

Planlı cərrahi əməliyyat zərurəti bir xəstəyə görə ildə 0,07 və 0,04 sayda olmuşdur. Bütövlükdə cərrahi əməliyyat zərurəti il ərzində bir xəstəyə görə ağır dərəcəli (0,10) və orta ağır dərəcəli (0,10) hemofiliyada bir – birinə bərabərdir.

Dişlərin çəkilməsi zərurəti ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliyada 100 xəstəyə görə il ərzində orta hesabla 9,2 və 21,8 sayda qeydə alınmışdır. Xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən asılı bu epizodun ehtimalı statistik dürüst olmamışdır.

Ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliya fonunda xroniki hemartrozların kəskinləşməsi epizodu beş altı aylıq müddətdə  $30,4 \pm 4,6 - 31,9 \pm 5,5$  ( $p > 0,05$ ) və  $26,2 \pm 4,0 - 29,3 \pm 3,7$  ( $p > 0,05$ ) intervalında dəyişmiş və dəyişmə statistik dürüst olmamışdır. Epizodun bir xəstəyə düşən orta illik sayı müvafiq olaraq 0,62 və 0,55 səviyyəsindədir.

Beləliklə, hemofiliyanın ağırlıq dərəcəsindən asılı xəstələrdə hemorragiya epizodlarının tezliyi beş 6 aylıq intervalında nisbi stabil qalmış və orta illik epizodların sayı xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən asılı olmuşdur.

**Alınmış nəticələrin müzakirəsi.** Ədəbiyyatda, xüsusən klinik protokollarda hemofiliyalı xəstələrin hemorragiya epizodları barədə məlumatlar müxtəlif metodologiyaya əsaslandığına görə fərqlidirlər. Belə ki, Azərbaycanda klinik protokollarda göstərilir ki, ağır dərəcəli hemofiliya zamanı həftədə 1 – 2, orta ağır dərəcəli hemofiliyada ayda 1 dəfə qanaxma epizodu ola bilər [1]. Rusiyanın müvafiq sənədində ayda 4 dəfə qanaxma epizodunun baş verməsi ehtimalı göstərilmişdir [2]. [3] qeyd edir ki, 223 xəstədə 314 artropatiya müşahidə olunmuşdur.

Bu sənədlərin qusuru ondadır ki, bütün hemorragiya epizodlarını və konkret müddəti əhatə etmir. [4] bu baxımdan daha etibarlı məlumat əldə etmişdir, göstərilir ki, bir nəfərə il ərzində 4,9 oynaq qansızmaları epizodu düşür. [5] 29 nəfər ağır və 40 nəfər orta ağır dərəcəli hemofiliyalı xəstənin il ərzində müvafiq olaraq 94 və 128 dəfə hemorragiya epizodu ilə bağlı stasionar müalicəsini almasını müşahidə etmişdir (bir nəfərə ildə 3,24 və 3,20 dəfə). Bizim müşahidəmizin metodoloji əsasları fərqlidir və daha məqsədyönlü planlaşdırılmışdır. Amma nəticələrdə oxşarlıq var, orta hesabla bir ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliyalı xəstəyə 5,38 və 3,94 hemorragiya epizodu düşmüşdür. Oynaq hemorralgiyalarının xüsusi çəkilişi bizim müşahidəmizdə (34,4 və 37,6%) [5]- in müşahidəsindən (26,6 və 24,8%) bir

qədər fərqlənmişdir. Belə fərq hematuriyaların – (16,5 və 11,8%; 16,0 və 9,6%), dərialtı və əzələ daxili hematomaların (14,2 və 13,8%; 20,2 və 24,0%), mədə - bağırsaq qanaxmalarının (12,1 və 3,6%; 7,4 və 4,8%), xroniki hemartrozların kəskinləşməsi (11,6 və 13,9%; 5,3 və 7,2%) epizodlarına görə də müşahidə olunmuşdur. [6] göstərir ki, profilaktik müalicəyə cəlb olunmamış uşaqlarda 6 ay ərzində 45,4% - də hemorragiya epizodu müşahidə edilmişdir. Müəllif epizodların tezliyini araşdırmadığına görə müqayisə aparmaq çətindir. Qeyd olunanlardan diqqəti cəlb edən ümumi nəticə odur ki, hemofiliyanın fəsadlarının kəmiyyət səciyyələrinin konkret vaxt çərçivəsində öyrənilməsinin standart metodologiyası yoxdur, ona görə də müşahidə olunmuş hemorragiya epizodlarının tezliyi barədə məlumatlar bir – birindən fərqlənir. Bu da onu sübut edir ki, hər ölkədə səhiyyənin mövcud durumuna müvafiq xəstələr arasında baş verən hemorragiya epizodlarının tezliyini qiymətləndirilmək zəruridir.

**Nəticələr.** 1) Hemofiliyanın tələbatı görə müalicəsi üçün zəruri resurs təminatını planlaşdırmaq üçün uzunmüddətli müşahidəyə əsasən orta illik hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının orta sayını müəyyən etmək vacibdir. 2) Ağır və orta dərəcəli hemofiliya fonunda orta illik hemorragiya və onun təhlükəsi epizodlarının sayı müvafiq olaraq 5,38 və 3,94 təşkil edir. 3) Ağır və orta ağır dərəcəli hemofiliya fonunda hemorragiya (16,5 və 11,8%) epizodlarının böyük qismi oynaq hemorralgiyalarının (34,4 və 37,6%) və hematuriyanın payına düşür.

**Açar sözlər:** stasionar müalicə, tələbat, hemofiliyalı xəstələr

## ƏDƏBİYYAT

1. Hemofiliyanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol. / PPPP 2015., 64 s.
2. Протокол ведения больных. / Гемофилия. М.2005.141 с.
3. Кабаева Е.Н. результаты лечения острых гемартрозов и гематом у пациентов с гемофилией с применением методов электро- и криотерапии // Медицинские новости, 2014, №3, с.67 – 71 .
4. Lucia F., Aznar J.A., Abad-Franch L., et al. Prophylaxis therapy in haemophilia A: current situation in Spain / [https:// hal.archives – ouvertes.fr / hal – 0059932](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-0059932)
5. Блажневич И.А., Поспелова Т.И. Терапевтические проблемы больных гемофилией // Бюллетень сибирской медицины, 2008, Т. 7, с.9 – 10
6. Ragni M.V. Rationale for a randomized controlled trial comparing two prophylaxis regimens in adults severe hemophilia A: the Hemophilia Adult prophylaxis Trial // Expert Rev Hematol. 2011, v.4, p.495 – 507.
7. Стентон Г. /Медико-биологическая статистика. Москва. Практика. 1999. 459 с.

# ЦЕННОСТЬ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БИФЕНОТИПИЧЕСКОГО ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

Р.А.Алиева, Ф.М.Ахундова, Р.К.Таги-заде, Е.Г.Гаджиев  
НИИ Гематологии и Трансфузиологии им. Б.Ейвазова, г.Баку

## VALUE OF IMMUNOPHENOTYPING IN DIAGNOSTIC OF BIPHENOTYPIC ACUTE LEUKOSIS

R.Aliyeva, F. Akhundova, R.Tagi-zadeh, Y.Hajiyev

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

In the presented article the authors show importance of immunophenotyping by mean of flow cytometry in diagnostic of biphenotypic acute leukosis.

**Key words:** biphenotypic acute leukosis, flow cytometry

Как известно, острый лейкоз классифицируют в зависимости от линейной принадлежности бластных клеток, как миелоидный, В или Т лимфоидный. Однако, существуют редкие формы лейкозиев, при которых невозможно определить четкую линейную принадлежность, из-за наличия признаков одновременной экспрессии на бластных клетках антигенов различных гемопоэтических линий, которые выделены в особый тип как бифенотипические острые лейкозы (БОЛ) [1]. Одновременную коэкспрессию маркеров разных линий исследователи объясняют тем, что опухолевое перерождение лейкозной клетки – это не абсолютный блок клеточной дифференцировки, а объединение беспорядка созревания и пролиферации [2]. Критерии определения острых бифенотипических лейкозов были сформулированы Европейской группой по исследованию лейкозов (EGIL). Согласно рекомендациям EGIL каждый маркер оценивается определенным баллом, чтобы отличить случаи бифенотипического острого лейкоза от острого лейкоза, с экспрессией одного или двух чужеродных маркеров. Диагноз БОЛ устанавливается, если сумма баллов превышает 2 балла одновременно в 2-х и более гемопоэтических линиях [3,4].

Целью данного исследования являлось определение роли иммунофенотипирования в диагностике фБОЛ.

**Материалы и методы:** В период с 2014 по 2017 годы нами было выявлено 7 случаев БОЛ из 449 проанализированных взрослых больных острым лейкозом. Исследование проводилось на 3х лазерном проточном цитометре FACS CANTO II (Beckton Discinson, USA), с использованием моноклональных антител меченых флюорохромами к дифференцировочным антигенам лимфоидного и миелоидного рядов. Материалом служили образцы костного мозга стандартно стабилизированные K2 EDTA.

**Результаты:** 7 случаев из 449 острых лейкозов, диагностированных в нашей лаборатории, были

идентифицированы как БОЛ. В результате цитохимического анализа во всех случаях выявлялись миелопероксидаза и/или липиды и результаты были недостоверными. Морфологически в 3 случаях бласты имели миелобластную морфологию, в 2 случаях лимфобластную морфологию и в 2х случаях не имели морфологической дифференцировки. Таким образом, в диагностике БОЛ морфоцитохимические показатели являются неинформативными.

**Таблица 1.** Балльная шкала оценки маркеров Европейской Группы по иммунологической классификации лейкозов (EGIL)

| Балл | В-линия  | Т- линия     | Миелоидная линия |
|------|----------|--------------|------------------|
| 2    | CD79a    | CD3 (cyt/m)  | anti-MPO         |
|      | cyt IgM  | anti-TCR α/β | (anti-lysozyme)  |
|      | cyt CD22 | anti-TCR γ/δ |                  |
| 1    | CD19     | CD2          | CD13             |
|      | CD10     | CD5          | CD33             |
|      | CD20     | CD8          | CDw65            |
|      |          | CD10         | CD117            |
| 0.5  | TdT      | TdT          | CD14             |
|      | CD24     | CD7          | CD15             |
|      |          | CD1a         | CD64             |

При определении окончательного иммунофенотипа обязательно учитывались поверхностные и цитоплазматические маркеры. Согласно рекомендациям EGIL (таблица 1) все цитоплазматические маркеры, включая CD3, CD22, CD79a, IgM, миелопероксидазу (MPO) и Т-клеточный рецептор (TCR), получали оценку 2, что было наивысшим показателем. Менее специфическим маркерам (CD2,

Иммунологический профиль 7 пациентов С БОЛ.

|                       |        |   |     |   |     |     |     |     |
|-----------------------|--------|---|-----|---|-----|-----|-----|-----|
| Миелоидные маркеры    |        | 1 | 2   | 3 | 4   | 5   | 6   | 7   |
|                       | CD13   | + | -   | - | +   | +   | +   | -   |
|                       | CD33   | - | +   | + | +   | +   | +   | -   |
|                       | CD117  | - | -   | - | +   | -   | +   | -   |
|                       | CD15   | - | -   | + | +   | +   | -   | -   |
|                       | CD14   | - | -   | - | -   | -   | -   | -   |
| В- лимфоидные маркеры | CD64   | - | -   | + | -   | -   | -   | -   |
|                       | MPO    | + | +   | + | +   | -   | -   | -   |
|                       | оценка | 3 | 3   | 4 | 5.5 | 2.5 | 3   |     |
|                       | CD19   | - | -   | + | +   | -   | -   | +   |
| Т-лимфоидные маркеры  | CD79a  | + | -   | - | +   | -   | -   | -   |
|                       | CD22   | + | +   | + | +   | -   | -   | +   |
|                       | CD20   | + | -   | - | -   | -   | -   | +   |
|                       | CD10   | + | +   | - | -   | -   | -   | -   |
|                       | cIgM   | - | +   | - | -   | -   | -   | -   |
|                       | оценка | 6 | 5   | 3 | 5   |     |     | 3   |
|                       | CD2    | - | -   | - | -   | +   | +   | -   |
|                       | sCD3   | - | -   | - | -   | -   | -   | -   |
|                       | cCD3   | - | -   | - | -   | -   | +   | +   |
|                       | CD5    | - | -   | - | -   | +   | -   | +   |
|                       | CD7    | - | +   | - | -   | +   | +   | +   |
|                       | CD4    | - | -   | - | -   | -   | -   | -   |
|                       | CD8    | - | -   | - | -   | -   | -   | -   |
|                       | Оценка |   | 0.5 |   |     | 2.5 | 3.5 | 3.5 |

CD5, CD8, CD10, CD13, CD19, CD20, CD33, CD65 и CD117) присваивали оценку 1. Наименее специфичные маркеры (CD1a, CD7, CD14, CD15, CD24, CD64 и TdT) оценивались в 0.5 балл.

Иммунофенотипирование выявило 4 случая с В-лимфоидным + миелоидным иммунофенотипом (ИФ), в 2 случаях был Т-лимфоидный + миелоидный ИФ, у одного пациента был В + Т лимфоидный ИФ. Во всех случаях с (В+М) иммунофенотипом определялась экспрессия цитоплазматической цит МРО, в двух случаях определялась цитCD79a. Из случаев (Т+М) в одном случае определялась экспрессия цитCD3.

**Выводы:** БОЛ является очень редкой формой лейкозий, представляющий собой трудную задачу при выборе терапевтического режима лечения [5]. Благодаря высокой чувствительности проточно-цитометрического анализа в выявлении точной линейной принадлежности бластных клеток и объему по-

лучаемой информации, проточноцитометрический анализ на сегодняшний день является единственным методом, позволяющим точно диагностировать варианты БОЛ .

**Ключевые слова:** бифенотипический острый лейкоз (БОЛ), проточная цитометрия

ЛИТЕРАТУРА:

1. S. Killick, E. Matutes, R. Powles, et al., Outcome of Biphenotypic Acute Leukemia, //Haematologica1999, v.84, pp. 699-706.

2. H. Iwasaki and K. Akashi, Hematopoietic developmental pathways: on cellular basis, //Oncogene, 2007. v. 26, pp. 6687–6696,

3. Béné M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD et al., Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). //Leukemia 1995, v. 9, p.1783-1786.

4. European Group for the Immunological Classification of Leukaemias, “The Value of c-kit in the Diagnosis of Bi- phenotypic Acute Leukemia, // Leukemia1998, v.12, p.2038-50.

5. M. Bene, Biphenotypic, Bilineal, Ambiguous or Mixed Lineage: Strange Leukemia, //Haematologica2009, v. 94, p. 891-893.

# UŞAQLARDA AĞCIYƏRLƏRİN TOTAL ŞÜALANDIRILMASINDA İLK TƏCRÜBƏ

*A. A. Nəsirli, R.S. İsmayilzadə, K. İ. Kazımov, R.N.Məlikov, N. A.Məmmədova*  
*Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## FIRST EXPERIENCE OF WHOLE LUNG IRRADIATION IN CHILDREN

*A.Nəsirli, R. Ismail-zadə, K.Kazimov, R.Melikov, N.Mammadova*

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

Whole lung irradiation (WLI) has been used in pulmonary metastasis of Ewing sarcoma (ES), Wilms' tumor (WT) and Hodgkin's lymphoma (HL) in Pediatric radiotherapy department of Azerbaijan National Centre of Oncology since 2014.

Despite a relatively poor prognosis among children with metastatic ES, WT and HL some of them potentially curable with multimodal therapy including WLI.

After chemotherapy cycles, we used WLI (CRT and IMRT) in 9 children with median age 12,5 years according to treatment protocols recommended by International Society of Pediatric Oncology. For WLI the total dose is 12 Gy for both lungs (with correction of tissue heterogeneity). The dose per fraction is 1.5 Gy delivered within 8 treatment days. All children well tolerated WLI and rezorbtion of metastasis was observed during 1-3 months.

**Key words:** Whole lung irradiation, Wilms' tumor, Ewing sarcoma and Hodgkin lymphoma in children.

Ümumilikdə şüa terapiyası pediatrik onkologiyada kompleks, kombinə olunmuş müalicə planının bir komponenti kimi aparılması ilə yanaşı, ağciyərlərdə çoxsaylı metastazların olduğu bir qrup xəstəliklər zamanı da, ağciyərlərin total şüalandırılması da geniş istifadə olunmağa başlanılmışdır. Bu metodun effektivliyini özündə əks etdirən məqaləni ilk dəfə Loughheed MN, Palmer JD və əməkdaşları 1965-ci ildə dərc etdirmişlər. Belə ki, bu mütəxəssislər osteogen sarkoma və Yuiinq sarkoması zamanı ağciyərlərin total olaraq profilaktik adyuvant radioterapiyası üzərində çalışmışlar. Sonrakı tədqiqatlarda ağciyərlərdə çoxsaylı metastazların radioterapiya ilə reqressiyası və alınmış nəticənin konsolidasiyası sübuta yetirilmişdir [ 2].

1976- cı ildə Mintz və əməkdaşları Yuiinq sarkomasında ağciyərlərin total radioterapiyasının effektivliyini sübut edən məqalə yayımlamışlar. Lakin onların çalışmaları istifadə olunan birləşik və cəmi mənbə dozaları yüksək olduğu üçün şüa pulmonitinin rast gəlmə tezliyi də çox olmuşdur [ 2]. Rosen və əməkdaşları da aparıcıları çalışmaları 10 fraksiya ərzində aparılan cəmi mənbə dozası 20 Qr dozada total şüa müalicəsi zamanı effektivliyin yüksək olması ilə yanaşı pulmonitlərin baş verməsi hallarının da yüksək olmasını qeyd etmişdirlər [ 3].

ABŞ-in MD Anderson klinikasında 62 ağciyər metastazı olan xəstənin total ağciyər radioterapiyasının nəticələri də geniş təhlil olunmuşdur. Onlar iki fərqli dozalardan istifadə etmişlər. Belə ki, birinci qrupda cəmi mənbə dozası 1,5 Qr olmaqla 10 fraksiyada(birdəfəlik mənbə dozası 1,5 Qr)və ikinci qrupda isə 20 Qr (birdəfəlik mənbə dozası 2,0 Qr ) 10 fraksiyada icra edilmişdir. İkinci qrup xəstələrdə şüa pulmonitinin fəsadı kimi yalnız bir xəstədə letal nəticələnmişdir [ 4].

Casey və əməkdaşları 1990-2014-cü illər ərzində

ağciyər metastazları səbəbi ilə şüa terapiyası aparılmış 26 xəstənin retrospektiv analizini aparmışlar. 3 illik re-sidivsiz sağ qalma və ümumi sağ qalmanın müvafiq olaraq 38% və 45% olmasını müəyyən etmişlər [5]. Bu və digər tədqiqatların nəticəsində bu metodun effektivliyinin yüksək olması aşkar edilmiş və müalicə protokollarına daxil edilmişdir.

Onu da qeyd etmək vacibdir ki, şüa pulmonitinin baş verməsinə səbəb verilən şüa terapiyası dozasının müəyyən edilməsi üzərində uzun müddət tədqiqatlar aparılmışdır. Belə ki, Klinikada Normal Toxumaların Effektivitetin Kəmiyyət Analizi - QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) qrupunun nəşri 70-dən çox məqaləni tədqiq edərək əsas diqqəti ağciyərlərin orta dozalarına və Vx parametrlərinə (doza/həcm) yönəltmişdir. Bu icmal simptomatik şüa pulmoniti üçün dəqiq doza həddini aşkar etməmişdir. Əldə edilmiş məlumatlar ağciyərə 20 Qr doza ilə bu riskin 20% olması doza-reaksiya ayrılığını göstərmişdir.

1999-cu ildə Graham 3D şüa terapiyası planlama texnikasından istifadə etməklə V20 göstəricisini şüa pulmonitinin proqnozlaşdırılması üçün ən faydalı parametrlər hesab etmişdir. Beləliklə, Vx dəyərlərindən istifadə edildikdə də V20 ən çox istifadə olunan parametrdir [6].

Milli Onkologiya Mərkəzində olan müasir şüa terapiya avadanlıqları və yüksək ixtisaslı tibbi- texniki personalın olması uşaq onkologiyasında qəbul olunmuş beynəlxalq protokolların icrasını tətbiq etməyə imkan yaradır. Milli Onkologiya Mərkəzinin Uşaq klinikasında da şüa müalicəsi zamanı bu parametrlər rəhbər götürülərək, müasir müalicə protokollarının (nefroblastomaların müalicəsində SIOP WT 2001, SIOP RTSG 2016, Yuiinq sarkomasının müalicəsində Euro Ewing 2008) tətbiqi zamanı xeyli müsbət nəticələrin alınmasına zəmin yaratmışdır [7].



**Material və metodlar.** 2014-2017-ci il ərzində Milli Onkologiya Mərkəzinin Uşaq klinikasında 9 xəstəyə (6 qız, 3 oğlan) ağciyərlərin total şüa terapiyası aparılmışdır. Xəstələrdən 4-ü Hockin limfoması, 4-ü isə Yuiinq sarkoması, 1 xəstədə Vilms şişi diaqnozu təsdiqlənmişdir. Orta yaş göstəricisi 12,5 kimi müəyyən olunaraq, ən kiçik xəstənin 5, böyük xəstənin isə 17 yaşı olmuşdur. Bütün xəstələrdə ağciyərlərdə çoxsaylı metastazlar kompüter tomoqrafik təsdiq edilərək və müalicə protokolu əsasında polikimyəvi dərman müalicəsindən sonra radioterapiya aparılmışdır. Xəstələrə “supine” vəziyyətində “breast board” fiksatoru üzərində fiksasiya edilməklə 3D topometrik hazırlıq mərhələsində KT simulyasiya aparıldıqdan sonra şüa terapiyasının topo-dozimetrik planlaması aparılmış, çox ləçəkli kollimatorlu xətti sürətləndiricidə 6 MeV fotonlarla şüa terapiyası icra edilmişdir. Risk orqanları (OAR) olaraq döş qəfəsindəki müxtəlif orqan və strukturlar konturlanaraq, topo-dozimetrik planlama zamanı sağlam toxumalarının radiasiya tolerantlığı dozalarını aşmamağa imkan vermişdir. Bütün xəstələrə 3D konformal və intensivliyi modulyasiya olunmuş radioterapiya metodları tətbiq olunmaqla, ön və arxa (AP/PA) statik şüa sahələri seçilərək, 8 fraksiya ərzində birdəfəlik mənbə dozası 1,5 Qr, cəmi mənbə dozası 12 Qr distansion radioterapiya aparılmışdır. Şüa terapiyası topo-dozimetrik hazırlığı zamanı Doza həcm histqramı (DVH) qrafiklərindən istifadə edilməklə, hədəf orqanında homogen doza olmaqla yanaşı, risk orqanlarına düşən dozanın maksimal dərəcədə azaldılmasına nail olunmuşdur (şəkil 1).

**Nəticələr.** Bütün xəstələrdə radioterapiyadan 1-3 ay sonra aparılan kontrol müayinələr zamanı ağciyərlərdəki zədələnmə ocaqlarının tam rezorbsiyası qeyd olunaraq və tam lokal kontrol əldə olunmuşdur. Yalnız müşahidə dövrü ərzində Yuiinq sarkomalı xəstələrdə ağciyər metastazlarının lokal kontrolu qeyd edilsə də, qısa zamanda əsas xəstəliyin proqressivləşməsi, qaraciyər və sümüklərə çoxsaylı metastazlar və bir qrup xəstələrdə 8 ay sonra ağciyər residivi qeyd edilmişdir. Hockin limfoma və Vilms şişi olan xəstələrdə hal- hazırda da lokal

kontrol qeyd edilir.

Müalicə zamanı yalnız 3 xəstədə I-II dərəcəli (EORTC, RTOG) radioterapiyanın ümumi toksiki təzahürləri (halsızlıq, ümumi zəiflik, ürəkbulanma) qeyd edilmişdir ki, bu da yanaşı simptomatik terapiya ilə aradan qaldırılmışdır. Yalnız bir xəstədə müalicə I dərəcəli (EORTC, RTOG) respirator toksiklik müşahidə edilmişdir. Şüa pulmonitinin profilaktikası məqsədi ilə steroid preparatlardan prednizolon 1mq/kq dozada və antioksidant kompleksi istifadə edilmişdir.

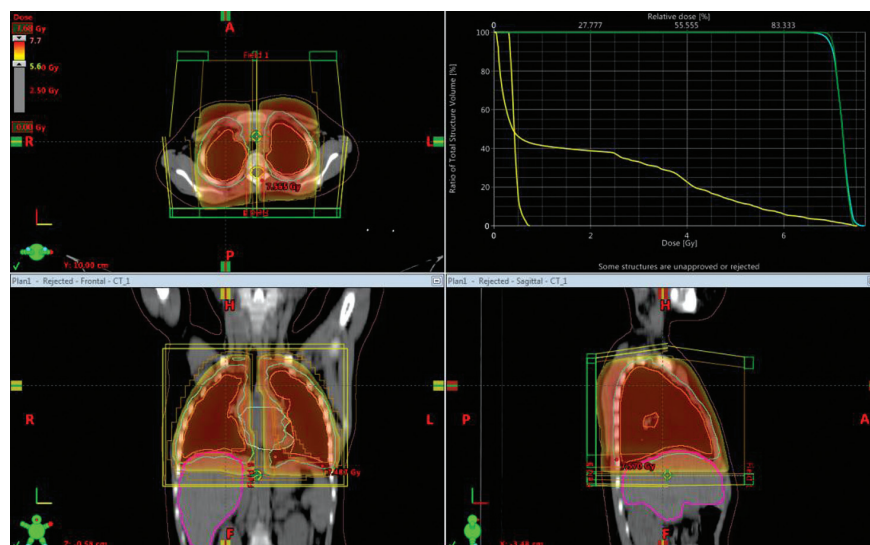
**Yekun.** Beləliklə Milli Onkologiya Mərkəzinin Uşaq klinikasında ilk dəfə aparılmış ağciyərlərin total şüa terapiyası metodu müasir radioterapiya tibbi-texniki metodlarının köməyi ilə icra olunaraq, xəstələrin həyat keyfiyyəti göstəricilərinin pozulmaması ilə yanaşı, korreksiya edilə bilən toksiki təzahürlərlə qeyd edilmişdir.

Bununla yanaşı, əldə olunmuş nəticələr ağciyərin çoxsaylı metastazları zamanı lokal kontrolu təmin etmək məqsədilə ağciyərlərin total şüa terapiyasının yüksək effektivliyini nümayiş etdirmişdir.

**Açar sözlər:** Ağciyərlərin total radioterapiyası, uşaqlarda Vilms şişi, Yuiinq sarkoması və Hoçkin limfoması

## ƏDƏBİYYAT

1. Loughheed MN, Palmer JD, Henderson I, McIntyre JM. Radiation and regional chemotherapy in osteogenic sarcoma // Excerpta Medica International Congress Series, 1965; v.2, p. 1124-1128
2. Mintz U, Keinan Z, Wainrach B. Prophylactic irradiation of the lung in Ewing's sarcoma // Chest 1976, v.70, p. 393-395
3. Rosen G, Wollner N, Tan C et al. Proceedings: Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy// Cancer 1974, v.33, p.384-393
4. Baeza MR, Barkley HT Jr, Fernandez CH. Total lung irradiation in the treatment of pulmonary metastases //Radiology 1975, v. 116, p.151-154.
5. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014, v.89, p. 1069-75
6. C. Ə. Əliyev, İ. H. İsayev, K. İ. Kazımov, A.T. Əliyev// Kliniki onkologiyada radioterapiyanın nəticələrinin qiymətləndirilməsi kriteriyaları. Bakı-2017., p.150- 32
7. Д.А. Алиев, Р.С.Исмаил-заде. Достижение и перспективы детской онкологии в Азербайджане//Азербайджанский онкологический журнал 2016, №2, С.26-36



Şəkil 1. Total şüa müalicəsində Doza Həcm Histroqramı (DVH)

## К ВОПРОСУ О РОЛИ ДНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЛИМФОМ

*М.К.Мамедов, Л.П.Халафова, Ю.А.Ахмедов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

### CONCERNING QUESTION ABOUT ROLE OF DNA CONTAINING VIRUSES IN LYMPHOMAS ETIOPATHOGENESIS

*M.Mamedov, L.Khalafova, Y.Akhmedov*

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

The paper devoted development of 60-th anniversary of Burkitt lymphoma description and contains brief information about lymphoma and our modern knowledge about Burkitt's lymphoma and Epstein-Barr virus as a agent induces development of this disease.

**Key words:** lymphoma; Epstein-Barr virus

В этом году исполняется 60 лет с того времени, когда появилось сообщение с описанием особого типа злокачественной опухоли лимфоидного гистогенеза, получившей название “лимфомы Бэркитта” и ставшей первой не только из лимфом, но и из злокачественных опухолей человека, обусловленных инфекцией, вызванной первым из онкогенных вирусов человека.

Учитывая, что дальнейшее изучение этой опухоли, как и ассоциированного с ней вируса, по мнению современных ученых, имело непреходящее значение для дальнейшего развития онкологии, в целом [1], обсуждая вопрос о роли ДНК-содержащих вирусов в этиопатогенезе лимфом, мы сочли целесообразным кратко остановиться, в первую очередь, на этих опухоли и вирусе.

Сегодня хорошо известно, что лимфома Бэркитта относится к числу В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) [2]. Однако, в то время, когда появилось описание этой опухоли категория термин “Влимфоцит” еще не использовался (в 1969 г его предложил А.Ройт для обозначения одной из двух популяций лимфоцитов) [3], а категория “НХЛ” еще отчетливо не сформировалась (это произошло лишь в 1982 г, когда была издана первая Международная “рабочая” классификация лимфом) [4].

Начнем с того, разновидность лимфомы, в дальнейшем названной “лимфомой Бэркитта” (ЛБ), была впервые обнаружена в 1957 г работавшим в Африке ирландским хирургом Денисом Беркиттом у у детей 5-8 лет, коренных жителей Уганды. Помимо эндемического распространения в восточно-экваториальной Африке, ее особенностью было частое поражение костей лицевого черепа, сопровождающееся их деструкцией и частым вовлечением в процесс центральной нервной системы [5]. Сообщение об этой лимфоме, которую он наблюдал более, чем у 200 детей, Беркитт опубликовал 1958 г [6].

Интересно, что сам Беркитт предполагал, что ЛБ имеет вирусную природу и вызывается переносимым комарами арбовирусом - он упоминал об этом в своих лекциях в Англии. Одну из таких лекций в 1961 г выслушал английский вирусолог Майкл Эпштейн, который занялся изучением вопроса об этиологии ЛБ. В этом исследовании приняли участие работавшие в его лондонской лаборатории испанский врач Берт Эйчонг и докторантка Ивонна Барр. Исследовали получили у Беркитта образцы ЛБ и начали культивирование ее клеток *in vitro* - затем их исследовали с помощью электронного микроскопа. В итоге, 2-х летняя работа завершилась тем, что на ультрамикротографиях клеток ЛБ были выявлены вирусоподобные частицы. Статья с описанием полученных результатов ученых появилась в 1964 г [7].

Эта публикация привлекла внимание группы американских вирусологов из г.Филадельфии - они немедленно приступили к изучению вновь открытого вируса - для краткости его назвали по первым буквам фамилий первого и третьего авторов статьи - ВЭБ.

Уже вскоре было показано, что ВЭБ является ранее неизвестным герпетическим вирусом. Оказалось, что при культивации *in vitro* он способен не только трансформировать лимфоциты человека и индуцировать образование лимфобластоидных клеточных линий, но и вызывать в экспериментах лимфоидные опухоли у нечеловекообразных обезьян. В последующем прямая причастность ВЭБ в возникновению ЛБ была подтверждена многочисленными эпидемиологическими наблюдениями и сегодня безоговорочно признается повсеместно [8].

Следует добавить и то, что еще в 1966 г сотрудники упомянутой группы ученых в США обнаружили, что ВЭБ является возбудителем инфекционного мононуклеоза (ИМ) [9]. Сегодня эта точка зрения является общепринятой. Вместе с тем, эти же

ученые впервые показали, что вопреки ожиданиям, антитела к ВЭБ выявляются не только у больных ЛБ и ИМ, но у очень многих здоровых лиц, но в существенно меньших титрах. Этот вынуждал признать, что ВЭБ, как и другие герпетические вирусы, должен быть отнесен к числу убиквитарных вирусов [10].

Заметим, что еще в 1968 г появились данные о том, что ВЭБ может выступать в роли индуктора другой злокачественной опухоли - недифференцированного назофарингеального рака, встречающегося, в основном, среди коренных жителей Китая [11]. Взяв за основу эпидемиологического анализа выявления антител к ВЭБ, упоминавшаяся группа американских исследователей подтвердила обоснованность этой точки зрения [12]. В настоящее время существование тесной связи между инфекцией и названной опухолью каким либо сомнениям не подвергается [10].

Более того, в конце 70-х гг XX в появились данные о частом выявлении антител к ВЭБ среди больных ХЛ, причем их высокие титры у больных ХЛ обнаруживали за несколько лет до выявления заболевания. Это позволило прийти к заключению о реальном существовании такой связи [13, 14]. В дальнейшем в специальных наблюдениях выявилось, что наличие в анамнезе ИМ повышает риск появления ХЛ почти в 3 раза [15, 16]. Но наиболее весомым аргументом в пользу существования специфической связи ХЛ с ВЭБ стали полученные впервые в 1987 г данные о присутствии генома вируса в составе генома клеток ХЛ [17].

Учитывая, что ранее рассматривавшиеся гипотезы об этиопатогенетической связи ХЛ и других вирусов пока не получили даже косвенных подтверждений, можно полагать, что сегодня ВЭБ должен считаться наиболее вероятным кандидатом на роль вируса, способного инициировать развитие, по меньшей мере, части этих лимфом [18].

Вопрос о роли хронической ВЭБ-инфекции в возникновении других типов лимфом (имеющих особые варианты гистогенеза) сегодня не может считаться исчерпанным и продолжает изучаться, тем более, что имеются данные об ассоциации ВЭБ-инфекции и целого ряда лимфопролиферативных процессов, возникающих на фоне иммунологических расстройств [19, 20].

Итак, исследование ЛБ не только раскрыло ряд важных особенностей, характерных для всех НХЛ, но и, главное, привело к идентификации первого онкогенного вируса человека, каковым и является ВЭБ. Всестороннее изучение биологии ВЭБ и его роли в патологии человека за минувшие годы значительно обогатило не только онкогематологию, но и имело решающее значение в постижении ряда краеугольных постулатов вирусного онкогенеза у че-

ловека [21].

Завершая очень краткую характеристику роли ВЭБ в этиопатогенезе НХЛ и ХЛ, нельзя не отметить, что особенностью ВЭБ-ассоциированного канцерогенеза является то, что обладая иммуотропностью ВЭБ лишь инициирует пролиферацию инфицированных иммуноцитов. Поэтому появление опухолей становится возможным лишь при участии не только ВЭБ, но и тех или иных дополнительных (коканцерогенных) факторов. Важное значение среди таких последних отводится формированию в организме иммунологической недостаточности (врожденной или индуцированной любыми эпигенетическими факторами, включая инфекции (например, малярией и др.) [22].

В заключении следует подчеркнуть, что к настоящему времени нет убедительных данных о том, что другие ДНК-содержащие вирусы способны играть какую-либо роль в возникновении лимфом [23, 24].

В то же время, имеются данные о том, что другие вирусные инфекции в принципе способны влиять на патогенез лимфом, ускоряя их развитие и усугубляя их течение. По меньшей мере, такие данные имеются в отношении инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), наличие которой у больных с лимфомами способно негативно влиять не только на течение, но и даже отдаленный прогноз заболевания, как минимум, у больных ХЛ [25, 26].

Упомянув эти данные уместно вспомнить о том, что ВГВ, как и вирус гепатита С, имеющий прямое отношение к возникновению некоторых из лимфом, обладает выраженными иммуотропными свойствами. Это позволяет предполагать, что вопрос о роли ВГВ-инфекции в патогенезе лимфом также не может считаться полностью исчерпанным.

**Ключевые слова:** лимфома, вирус Эпштейн -Бар

## ЛИТЕРАТУРА

1. Klein G. Burkitt's lymphoma' a stalking horse for cancer research. // *Semin. Cancer Biol.*, 2009, v.19, p.347-350;
2. Клиническая гематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007, 1127;
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет. // *Биомедицина*, 2008, N.1, с.55-60;
4. Мамедов М.К., Оруджев Э.М. Развитие номенклатуры и классификации лимфом. // *Азерб. Ж. онкологии*, 1997, N.1, с.3-5;
5. Парнес В.А. В поисках вируса рака. М.:Наука, 1974,191 с.;
6. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. // *Br. J. Surg.*, 1958, v.46, p.218-223;
7. Epstein M., Achong B., Barr Y. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.// *Lancet*, 1964, N.1, p.702-703.
8. de The G., Geser A., Day N. et al. Epidemic evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. // *Nature*, 1978, v.274, p. 756-761;

9. Henle G., Henle W., Clifford P. et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control group. // J. National Cancer Inst., 1969, v.43, p.1147-1157;
10. Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 4-го типа (HHV-4): болезнь Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта. / Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013, с.612-615;
11. Old L., Boyse E., Geering G., Oettgen H. Serologic approaches to the study of cancer in animals and in man. // Cancer Res., 1968, v.28, p.1288-1295;
12. Henle W., Henle G., Burtin P. et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma other head and neck neoplasma and control groups. // J. Natl. Cancer Inst., 1970, v.44, p.225-231;
13. Johansson B., Klein G. Henle W., Henle G. Epstein-Barr virus (EBV)-associated antibody pattern in malignant lymphoma. Hodgkin's disease. // Intern. J. Cancer, 1970, v.6, p.450-453;
14. Levin P., Ablashi D., Berard C. et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. // Cancer, 1971, v.27, p.416;
15. Mueller N., Evans A., Harris N. et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus: altered antibody pattern before diagnosis. // New Engl. J. Med., 1989, v.320, p.689-695;
16. Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. // J. Natl. Cancer Inst., 2000, V.92, P.1522-1528;
17. Weiss L., Strickler J., Warnike R. et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. // Amer. J. Pathol., 1987, v.129, p.86-91;
18. Гурцевич В.Э. вирус Эпштейна-Барр и классическая лимфома Ходжкина. // Клиническая онкогематология, 2016, N.9, с.101-114;
19. Rezk S., Weiss L. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. // Hum. Pathol., 2007, v.38, p.1293-304;
20. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Роль вируса эпштейна-барр в онкогенезе. // Российск. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, 2014, N.3, с.75-80;
21. Young L., Rickinson A. Epstein-Barr virus: 40 years on. // Nat. Rev. Cancer, 2004, v.4, p.757-768;
22. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогематологических заболеваниях человека. // Клиническая Онкогематология, 2010, N.3, с.222-234;
23. Кудин А.П. Эта "безобидная" вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 3. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания. // Медицинские новости (Минск), 2006, N.9. с.25-31;
24. Hjalgrim H., Engels E.A. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. J. Intern. Med. 2008; 264: 537-48.
25. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993, 147 с.
26. Мамедов М.К., Михайлов М.И. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита В на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ходжкинскими лимфомами. // Биомедицина, 2005, N.4, с.38-39.



## ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Б.А.АГАЕВА



3 апреля 2018 г азербайджанская медицина и наука понесли тяжелую утрату - ушел из жизни один из крупнейших ученых-медиков, всемирно известный хирург и онколог, директор Научного центра хирургии им. М.Топчибашева и заведующий кафедрой хирургических болезней Азербайджанского медицинского университета, главный редактор журнала «Хирургия», председатель научного общества хирургов и гастроэнтерологов Азербайджана, академик Национальной Академии наук Азербайджана, Заслуженный деятель науки, профессор, доктор медицинских наук Беюккиши Ага Киши оглы Агаев.

Он родился 10 сентября 1928 г в г.Сабирабаде. В 1949 г он окончил лечебный факультет Азербайджанского медицинского института (АМИ) и до 1954 г работал хирургом в Сабирабадской районной больнице. С 1954 г по 1957 г он находился в очной аспирантуре при 2-ом московском мединституте им. Н.И.Пирогова. В 1957 г защитил

кандидатскую диссертацию по хирургии на тему «Искусственная гипертония в профилактике и лечении травматического шока» и до 1960 г работал ассистентом кафедры хирургии Астраханского мединститута.

С 1960 г по 1968 г он работал в г.Баку в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии, сначала старшим научным сотрудником, а затем и руководителем одного из хирургических отделений. В 1966 г в г.Москве он защитил докторскую диссертацию по онкологии на тему «Функциональное состояние коры надпочечников и водно-солевое равновесие при хирургическом лечении рака».

В 1968 г он получил звание профессора, был назначен начальником отдела науки и учебных заведений Минздрава Азербайджана (и оставался им до 1970 г) и избран профессором кафедры госпитальной хирургии АМИ им. Н.Нариманова. В 1973 г он был избран заведующим этой же кафедрой и оставался им до конца жизни. В то же время, с 1988 г по 1999 г он был директором НИИ гастроэнтерологии, а с 2000 г - директором Научного центра хирургии им. М.Топчибашева.

В 1979 г он удостоился почетного звания Заслуженный деятель науки Азербайджана. С 1980 г он член-корреспондент, а с 1989 г - действительный член АН Азербайджана.

Б.А.Агаев автор целого ряда монографий и нескольких многотомных учебников по хирургии и более трехсот опубликованных работ. Подготовил плеяду учеников - 60 докторов и кандидатов наук. В качестве признания его научных заслуг он был включен и многие годы оставался в составе нескольких авторитетных международных и национальных обществ и научных ассоциаций хирургов и гастроэнтерологов. Он был членом редакционных коллегий и советов ряда научных журналов, издающихся как в Азербайджане, так и за рубежом.

Обладея обширным опытом, прекрасной памятью и широким научным мышлением, до конца жизни был в курсе всех последних научных открытий, что позволяло ему не только адекватно оценивать значение новых разработок, но и планировать и реализовывать в стране исследования в наиболее перспективных направлениях.

Ушел из жизни не только выдающийся ученый и врач, но и добрый и отзывчивый человек большой души и неотразимого обаяния. Он неизменно оставался равнодушным к проблемам других людей и всегда старался помочь ближним и поддержать их.

Он прожил непростую жизнь и заслуженно снискал себе всеобщее уважение и любовь. Теперь, когда имя Б.А.Агаева стало достоянием истории, его многочисленные пациенты, друзья, коллеги и ученики навсегда сохранят в своем сердце светлую память об этом Человеке.

Редакционная коллегия

## ПАМЯТИ АЛЕСКЕРА АБДУЛЛАЕВА



**10** ноября 2017 г отечественная онкология понесла тяжелую утрату - скончался известный азербайджанский хирург-онколог и ученый, доктор медицинских наук, Алескер Алекпер оглы Абдуллаев, старший научный сотрудник Национального центра онкологии (НЦО), член Ученого совета Центра и член редакционной коллегии «Азербайджанского журнала онкологии».

А.А.Абдуллаев родился 1 сентября 1950 г в г.Баку в семье врачей. В 1968 г окончил среднюю школу в г.Баку и поступил на лечебно-профилактический факультет Азербайджанского медицинского института им.Н.Нариманова. Закончив институт, он прошел интернатуру в г.Баку и с 1974 г до 1982 г работал хирургом в больнице скорой медицинской помощи в г.Сумгаите. Здесь в процессе напряженной клинической работы, проведя сотни различных операций он освоил многие тонкости хирургии и стал опытным специалистом.

В 1982 г он поступил в аспирантуру при НИИ клинической онкологии Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в г. Москве и уже в 1985 г защитил кандидатскую диссертацию на тему «Желудочно-резервуарные анастомозы в хирургическом лечении рака желудка» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Вернувшись в г.Баку, в 1985 г он был принят на работу в хирургическое отделение НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (с 1995 г - НЦО) в г.Баку. В этом отделении (позднее оно стало отделением абдоминальной онкологии, он проработал 32 года. В 1994 ему было присвоено ученое звание доцента.

Работая в НЦО А.А.Абдуллаев, проводил исследования в области реконструктивной хирургии у больных раком желудка и в 2006 г защитил докторскую диссертацию на тему «Послеоперационная болезнь у больных раком органов системы пищеварения и ее первичная хирургическая профилактика».

А.А.Абдуллаев активно консультировал и оперировал больных и был признанным знатоком подходов к лечению больных с абдоминальной онкологической патологией. Это был внимательный и тактичный врач, находивший нужные слова, ободряющие пациентов.

Одновременно это был серьезный и принципиальный ученый. Результаты его научной работы составили основу двух монографий, более двухсот опубликованных работ и ряда методических рекомендаций и патентов.

Немало сил он тратил на воспитание молодых специалистов и был их наставником, который щедро делился с ними своими знаниями и большим профессиональным и жизненным опытом. Коллеги, с многими из которых он поддерживал тесные и добрые дружеские отношения, ценили его человеческие качества и прислушивались к его советам. Неудивительно, что его друзья, коллеги и ученики навсегда сохранят память об этом замечательном человеке.

Редакционная коллегия

## ПАМЯТИ ЭЛЬМИРЫ ГУСЕЙНОВОЙ



**5** марта 2018 г после тяжелой болезни на 58 году жизни скончалась Гусейнова Эльмира Рафик кызы, научный сотрудник лаборатории патоцитоморфологии Национального центра онкологии (НЦО), проработавшая в нем более тридцати лет.

Еще будучи студенткой биологического факультета Азербайджанского государственного университета им.С.М.Кирова, она в 1982 г начала работать лаборантом в отделении эндоскопии НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (с 1995 г - НЦО), а окончив университет, в 1985 г перешла на работу старшим лаборантом во вновь созданную лабораторию экспериментальной терапии. Здесь она участвовала в проведении экспериментов на животных и освоила многие методы исследования. В 1991 г она была избрана младшим научным сотрудником лаборатории патоцитоморфологии.

Э.Р.Гусейнова являлась превосходным специалистом в своей области, знающим тонкости структуры многих опухолей человека. Совместно с коллегами она проводила значительное количество разнообразных морфологических исследований, включая применение современных гистохимических и иммунологических, молекулярно-генетических методов. Она успешно совмещала свою практическую деятельность с научной работой и была автором более сорока опубликованных работ.

Она делилась своими знаниями и опытом не только со своими сотрудниками и приходившей а лабораторию молодежью. Она запомнилась всем добрым, отзывчивым и жизнерадостным человеком, имевшим много друзей. Как специалист и человек, она оставила о себе добрую память, которую надолго сохраняют не только ее коллеги, но и все, кто с ней общался.

Редакционная коллегия

## PROFESSOR BAHADUR ƏLƏKBƏR OĞLU BAXŞIYEV-85



**A**zərbaycan Tibb İctimaiyyətinə ağır itki üz verdi. Respublikanın əməkdar həkimi və əməkdar müəllimi, Səhiyyə Nazirliyinin baş rentgenoloqu, tibb elmləri doktoru, professor B.Ə.Baxşiyev vəfat etdi.

Bahadur Ələkbər oğlu Baxşiyev 26 dekabr 1932 –ci ildə Ordubad şəhərində anadan olmuşdur. 1949-cu ildə Tusi adına Ordubad şəhər orta məktəbi bitirmişdi. 1949-cu ildə N.Nərimanov adına Azərbaycan Dövlət Tibb İnstitutunun müalicə profilaktika fakültəsinə daxil olmuşdu. B.Baxşiyev institutda oxuduğu illərdə elmi tədqiqat işinə xüsusi maraq göstərmiş və bu sahədə bir çox müvəffəqiyyətlərə nail ola bilmişdi. O, tələbə elmi cəmiyyəti xətti ilə təbabətin nəzəri və praktiki sahələri üzrə aktual mövzularda elmi məruzələrlə çıxış etmişdi və bir neçə fəxri diplomlara layiq görülmüşdü. Bahadur müəllim Tibb İnstitutunda oxuduğu zaman ictimai işlərdə fəal iştirak etmişdi, belə ki, fakültə Komsomol Təşkilatının üzvü, qrup nümayəndəsi vəzifələrində çalışmışdı. Hələ tələbə olarkən IV kursdan gecə növbəsində əmək fəaliyyətinə başlamış və Elmi Tədqiqat Rentgen – Radioloji və Onkoloji institutunda işləməklə həkimlik peşəsi üzrə təcübəni artırmışdır.

1955-ci ildə Tibb İnstitutunu fərqlənmə diplomu ilə bitirərək, Ordubad Şəhər Xəstəxanasına rentgenoloq vəzifəsinə göndərilmişdi. 1955-1959-cü illərdə Ordubad Şəhər Xəstəxanasında rentgenoloq və poliklinika müdiri vəzifəsində çalışmışdı. 1959-cu ilin 28 dekabr ayında Azərbaycan Tibb İnstitutunda rentgenologiya üzrə aspiranturaya qəbul olunmuşdu. O dövrlərdə Azərbaycan Respublikasında rentgenologiya və radiologiya sahəsində yüksək mütəxəssislər olmadığından B.Baxşiyev 1960-cı ildə Moskvanın Elmi Tədqiqat Rentgen və Radiologiya İnstitutuna 2 il müddətinə ezam edilmişdi.

O, dünya şöhrətli alim professor, ə.e.x. İ.Q.Laqunovanın rəhbərliyi altında «Flyoroqrafiya metodunu ağciyər xəstəliklərinin ilkin aşkar edilməsində rolu» mövzusunda namizədlik dissertasiyasını vaxtından əvvəl müvəffəqiyyətlə müdafiə edərək tibb elmlər namizədi elmi adına layiq görülmüşdü. Təsədüfi deyil ki, əməkdar elm xadimi, professor İ.Q.Laqunova müdafiə zamanı B.Ə.Baxşiyevi bacarıqlı, yüksək intellektə malik, isdedadlı alim kimi qiymətləndirmişdi.

B.Ə.Baxşiyev 1962-ci ildə vətənə qayıdaraq rentgenologiya və radiologiya kafedrasında bir müddət baş laborant, assistent, dosent vəzifələrində çalışmışdı. O, elmi tədqiqat işini davam etdirmək üçün 1964-ci ildə təkrarən Moskvanın Elmi Tədqiqat Rentgen və Radiologiya İnstitutuna qayıtmış və professor, ə.e.x L.D. Rozenştraxun rəhbərliyi altında «Qalxanvari vəzinin xəstəliklərində rentgen-radioloji müayinə metodları» mövzusunda doktorluq elmi işini davam etdirmişdi. 1969-cu ildə doktorluq dissertasiyasını müvəffəqiyyətlə müdafiə etmiş və tibb elmləri doktoru elmi adına layiq görülmüşdü. Azərbaycan Respublikasında rentgenologiya və radiologiya sahəsində tibb elmləri doktoru adına layiq görülən ilk azərbaycanlı alim idi.

Professor B.Ə.Baxşiyevin qalxanvari vəzin rentgen və radioloji müayinəsində böyük elmi və praktiki əhəmiyyətə malik çox səmərəli yeni metod irəli sürmüşdü. Onun tətbiq etdiyi pnevmotireoidoqrafiya metodu Azərbaycan Respublikasında ilk dəfə onun tərəfindən irəli sürülən və qalxanvari vəzin xəstəliklərində diaqnoz qoyulmasında əvəz edilməz müayinə üsulu kimi qiymətləndirilir.

O, 1959-cu ildən bu vaxta qədər Azərbaycan Tibb Universitetinin “şüa diaqnostikası və şüa terapiyası” kafedrasında aspirant, baş laborant, assistent, dosent, professor və 1969-2017-ci illərdə həmin kafedranın müdiri vəzifəsində çalışmışdır.

Professor B.Ə.Baxşiyev ATU-nun ictimai həyatında da yaxından iştirak etmiş, təqdirəlayiq işlər görmüşdü. O, 1962-1963 cü illərdə stomatologiya fakültəsinin partiya təşkilatının rəhbəri, 1969-1989-cu illərdə ATU-nun I müalicə profilaktika fakültəsinin dekanı vəzifəsinə seçilmişdi.

Professor B.Baxşiyev şüa diaqnostikasının ən aktual problemlərinə həsr olunmuş 320-yə qədər elmi əsərin, 15 ixtiranın və səmərələşdirici təklifin, 13 monoqrafiya və dərsliklərin müəllifi olmuşdu. Elmi əsərlərin çox hissəsi keçmiş Sovetlər İttifaqında çıxan nüfuzlu jurnallarda və xarici ölkələrdə (Türkiyə, İran, Bolqarıstan, Avstriya, Litva və s.) keçirilən beynəlxalq konqreslərin materiallarında dərc edilmişdir.



İlk dəfə Azərbaycan dilində rentgenologiya və radiologiya üzrə dərslik professor B.Baxşiyev tərəfindən yazılmışdı. Belə ki, 1976-cı ildə «Ümumi rentgenologiya» 380 səh, 1983-cü ildə «Tibbi Radiologiya» 375 səh, 2001-ci ildə «Лучевая диагностика» 315 səh, 2002-ci ildə «Radiodiagnostika və radioterapiya» 1050 səh, 2007-ci ildə «Radiodiagnostika» 465 səh, 2012-ci «Şüa diagnostikası» 720 səh sanballı dərsliklər işıqüzüq örmüşdü.

Professor B.Baxşiyev keçmiş Sovetlər ittifaqının «Ümumittifaq rentgenologiya və radiologiya» cəmiyyətinin üzvü, Moskvanın «Tibbi radiologiya» jurnalının, «Sağlamlıq» jurnalının redaksiya şurasının üzvü, «Azərbaycan Tibb Jurnalının» redaksiya heyətinin üzvü olmuşdu.

Professor B.Ə.Baxşiyev 1971-ci ildə «Şərəfli əməyə görə medal», 1981-ci ildə «Azərbaycan Respublikasının əməkdar həkimi», 1986-cı ildə «Şərəf Ordeni», 1974-1978-ci illərdə 2 dəfə «Səhiyyə əlaçısı nişanı», 1994-cü ildə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin «Fəxri Fərmanı», 1999-cü ildə «Əmək Veteranı», 2000-ci ildə «Tərəqqi medalı», 2003-cü ildə «Əsrin tanınmış alimi» beynəlxalq diplomu, 2004-cü ildə ikinci dəfə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin «Fəxri Fərmanı», 2006-cı ildə «Vətən andı» Fəxri diplomu, 2010-cu ildə Azərbaycan Respublikasının «Əməkdar müəllimi» adına layiq görülmüşdür.

Yaşının ixtiyar və müdrik dövrünü yaşamış, Azərbaycan və dünya elminə verdiyi töfhələr, ən əsası isə öz şəxsiyyəti və keçirdiyi ömür yolu ilə kamillik zirvəsinə ucalan Bahadur Baxşiyev dəyərli vətən övladı, qayğıkeş və xeyirxah insan kimi qəlbimizdə daim yaşayacaqdır.

## “AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR”

1' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI

Azərbaycan onkologiya jurnalı”nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyanın və tibbi radiologiyanın aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya məsələlərinə aid elmi icmalar (redaksiya heyətinin sifarişilə) dərc olunur. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 1 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır:

1) İnterval -1,0; vərəqin sol tərəfində -3,2 sm, vərəqin sağ tərəfində -1,8 sm, vərəqin aşağı tərəfində -2,8 sm, vərəqin yuxarı tərəfində -2,3 sm boş sahə saxlanılır.

2) Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün- 3 səh. artıq olmamalıdır.

3) Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

4) İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətndə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mötərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

5) İşlənən rəqəm materialını 3 kiçik cədvəl şəklində (həcmi ümumi sahəsi 200x160 mm-dan çox olmamaqla) vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

6) Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr mətnə qeyd olunan ardıcılığa əsasən müəllifin soy adını tam göstərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir (müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar “və b.” ya “et al.” işarələri ilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları, birici və sonuncu səhifələri göstərilir.

7) Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter diski (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə- rus, ingilis və azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün-11, ədəbiyyat üçün-

8) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə Azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün ingilis dilində qısa xülasə (10 sətirə qədər) göstərilir. Redaksiya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır. Ayrı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərməlidir. Redaksiya heyətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər. Jurnal müəlliflər tərəfindən elektron variantda təqdim olunan versiyalar əsasında hazırlanır. Redaksiya heyəti müəlliflər tərəfindən yol verən orfoqrafik səhvlərə və texniki hazırlanmasına məsuliyyət daşımır. Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zardabi küçəsi, 79B, Milli Onkologiya Mərkəzinə göndərməlidir.

# ONKOLOGİYADA VENADAXİLİ DƏMİR: MÜALİCƏNİN EVOLYUSİYASI

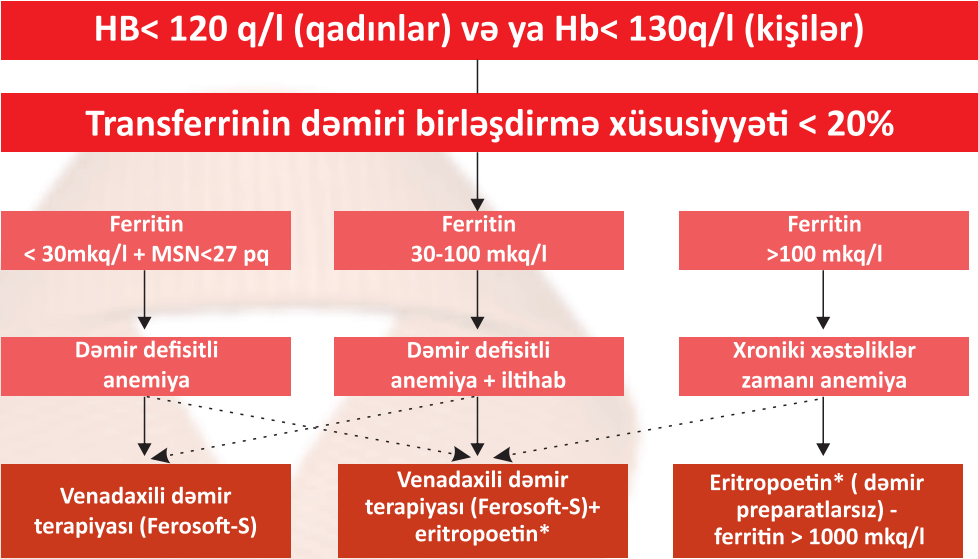
Anemiya, onkoloji xəstəliklərin ən çox yayılmış ağırlaşmalarından biri olub, xəstələrin həyat keyfiyyətini və sağalma ehtimallarını azaldır. Onkoloji xəstələrdə anemiyənin (hemoqlobinin 12 q/l-dən aşağı enməsi) səbəbləri müxtəlifdir. Belə xəstələrdə anemiya müstəqil olaraq – onkoloji prosesin nəticəsində, ya da şüa və kimya terapiyası nəticəsində yarana bilər. ECAS (European Cancer Anemia Survey) tədqiqatının nəticələrinə görə H. Ludwig və dig. verdiyi məlumatlara əsasən limfoma və leykemiya xəstələrin 53 %-də, digər növ xərçəngli xəstələrin 25 %-də anemiya müşahidə olunur. Dəmir defisitli anemiya sitostatik müalicə almayan onkoloji xəstələrin 40 %-də rast gəlinirsə, kimya terapiyası alanlarda bu faiz 75%-dək artır.

Prof. Matti S. Aapro (Jenolye Onkologiya İnstitutunun Klinikası, İsveçrə) hesabatında göstərmişdir ki, sitostatik terapiya alan xəstələrdə eritropoez pozulur. Sürətlə artan anemiya xəstələrin həyat keyfiyyətini azaltmaqla yanaşı, immun sistem zəifləyir, xəstələrdə ikincil infeksiya prosesləri yaranır, eyni zamanda onkoterapiyanın effekti də azalır.

J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

Anemiyənin patogenetik korreksiyası eritropoetinlə aparılır. Lakin eritropoetinlə birgə dəmir preparatlarının istifadəsi müalicənin effektivliyini 25-33 %-dən 68-87%-dək artırır. Əvvəllər istifadə olunan hemotransfuziyalar DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) tədqiqatının hesabatından sonra protokollardan çıxarıldı. Çünki həm Hb-nin səviyyəsini stabil artırmadığı, həm də xəstələrin sağalma ehtimalını azaltdığı sübut olundu.

Avropa Tibbi Onkologiya Cəmiyyətinin (European Society for Medical Oncology, ESMO 2012) son tövsiyələrində hemotransfuziyalara məhdudiyyət qoyulmuş və anemiyənin müalicəsində venadaxili dəmir preparatlarından monoterapiyada və ya eritropoetinlə kombinasiyada istifadə etmək məsləhət görülmüşdür.



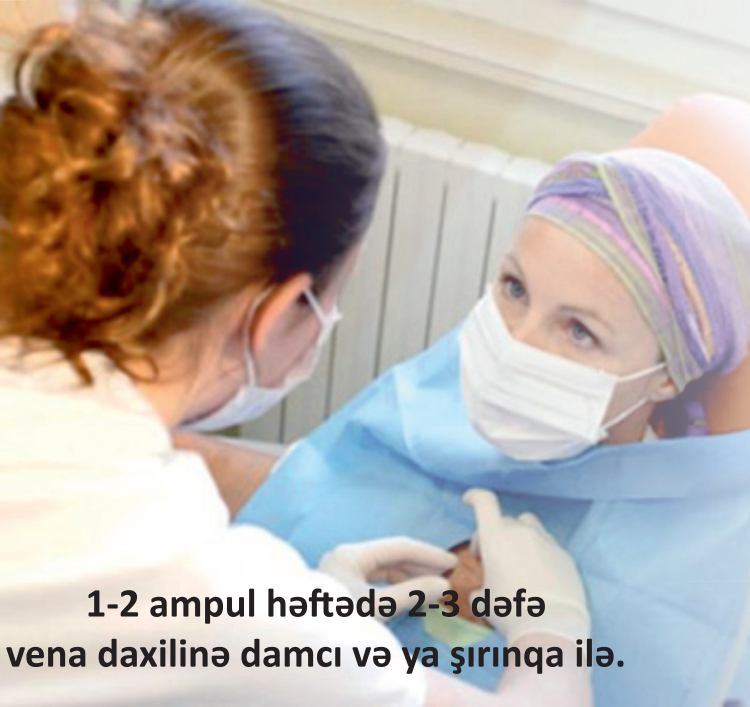
1. Anemiyələrdə diaqnostika-müalicə algoritmi  
\* Rekombinant insan eritropoetini yalnız kimya terapiyası alan xəstələrdə icazə verilir

Venadaxili DP-rı dekstran, karboksimaltozat və saxaroz komplekslər şəklində istifadə olunur. FDA-nın 5-illik hesabatına görə bu preparatlar arasında ən az yan təsirləri olan və ən təhlükəsiz kompleks – dəmir-saxaroz kompleksidir. Uzun illərdir həkimlərin tanıdığı və effektivindən razı qaldıqları **FEROSOFT-S** dəmir defisitini və DDA-nı qısa müddətdə aradan qaldıraraq, xəstələrin həyat keyfiyyətini və müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırır. **FEROSOFT-S** vena daxilinə 2 üsulla yeridilə bilər. Şırıncı üsulu – 1 ampul 5 dəqiqədən tez olmayaraq inyeksiya şəklində venaya yeridilir. Damcı üsulu – 1-2 ampul 1:20 nisbətində NaCl və ya 5%-li qlükoza məhlulu ilə qatılaraq 30 dəqiqədən tez olmayaraq infuziya şəklində venaya köçürülür. **FEROSOFT-S** dəmir ehtiyatlarını və Hb-ni tez və effektiv bərpa edir. İmmun sistemi zəif olan onkoloji xəstələrdə heç bir yan və əlavə təsirlər vermir. Anemiyəli onkoloji xəstələrdə ölüm riskini 65%-dən 39%-dək azaldır (ECAS - European Cancer Anemia Survey). Hüceyrələri hipoksik vəziyyətdən çıxararaq, apoptozu azaldır, kimya və şüa terapiyasına tabe olmanı yüksəldir. Onkoloji xəstəliklərin artması və xəstəliklərin gedişinin modifikasiyaya uğraması bu xəstəliklərin müalicəsini və ağırlaşmaların aradan qaldırılmasını çətinləşdirir. Müalicə dövründə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması da aktual problemlərdən biridir. Onko xəstələrdə anemiya problemini aradan qaldırmağa Sizə **FEROSOFT-S** tez və effektiv şəkildə yardım edəcək. **FEROSOFT-S** istifadə etməklə xəstələrinizdə tez yüksələn və uzun müddət stabil qalan Hb səviyyəsi əldə etməklə yanaşı, heç bir yan təsirlə də rastlaşmayacaqsınız. **FEROSOFT-S – EFFEKTİVLİK VƏ TƏHLÜKƏSİZLİK HARMONİYASIDIR!**

**Ədəbiyyat:**  
1. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293-2306.  
2. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 4. P. 888-895.  
3. Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // Haematologica. 2011. Vol. 96. Suppl. 2. Abstract 982.

# Ferosoft-S

Dəmir (III) hidroksid saxaroz kompleks



1-2 ampul həftədə 2-3 dəfə  
vena daxilinə damcı və ya şırıncı ilə.

