

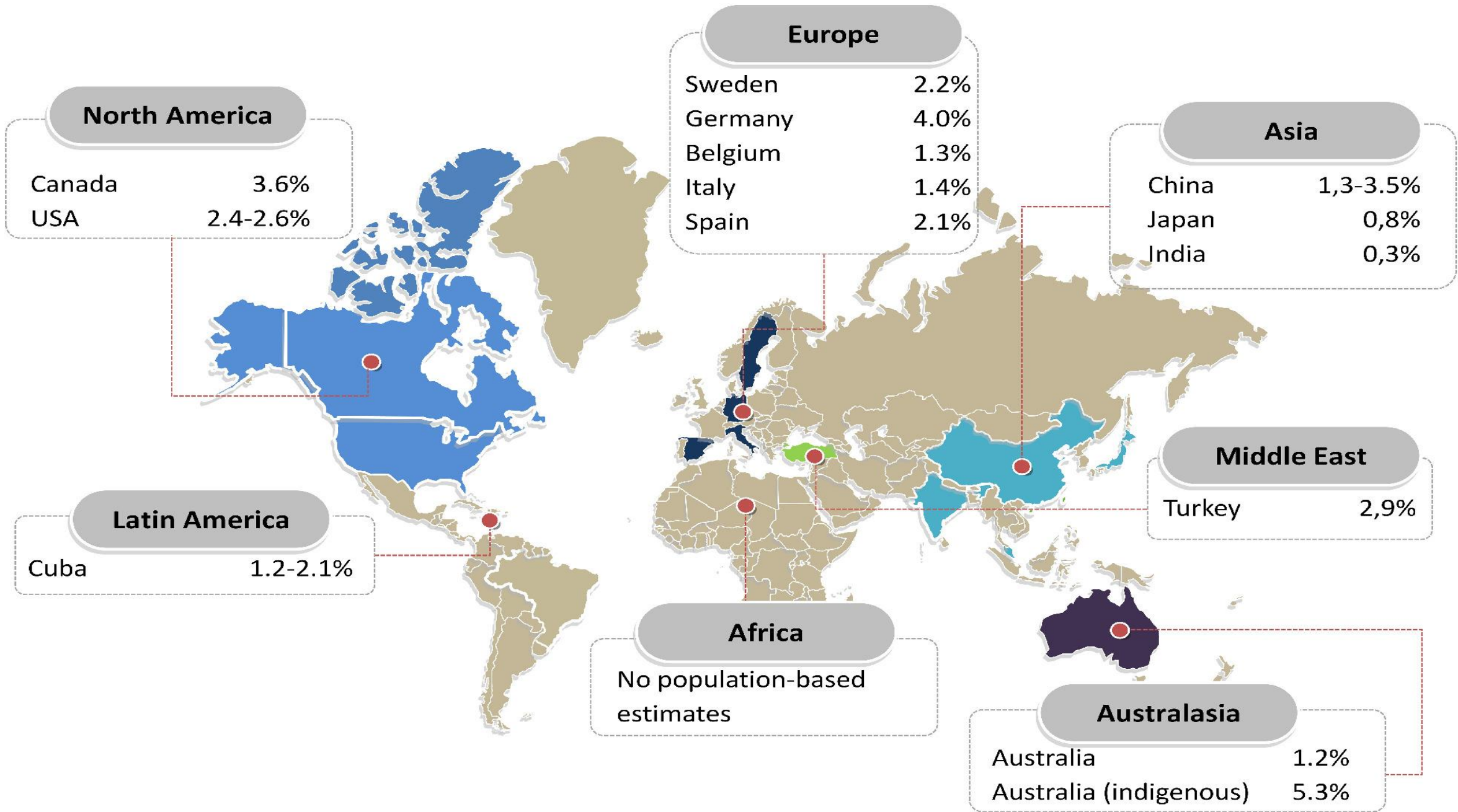


KOMBİNƏ OLUNMUŞ KİMYATERAPİYA APARILAN ONKOLOJİ XƏSTƏLƏRDƏ KAPLAN-MEIER ANALİZİNİN NƏTİCƏLƏRİ

SARA BAYRAMZADƏ, MD, FESC

Azərbaycan Tibb Universiteti, Tədris Cərrahiyyə Klinikası

12.14. 2024



***KARDİOONKOLOGİYA
SON İLLƏRDƏ
AKTUALDIR!!!***

- *XƏRÇƏNG xəstəliyi yetkinlərdə ÜİX sonrası ikinci ölüm səbəbidir*
- *Son illərdə xərçəngəleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicələrinin progressiv olaraq inkişafı xərçəng xəstələrinin sağqalmasını artırarsada, paralel olaraq:*
 - *əlavə təsirlərə bağlı xəstəlik və ölüm faizləri artmaqdadır.*
 - yeni yaradılan dərman vasitələrinin kardi toksik təsiri ilə günlük kardioloji praktikasında kardiologlar xərçəng x-i ilə sıx qarşılaşmaqdadırlar.*
- *Antrasiklin kardiotoxikliyi ilə fərqi dərəcəyə çatdıqdan sonra HER-2, tirozinkinaza inhibitorları və immün kontrol nöqtəsi (checkpoint) inhibitorlarına bağlı KVT təsdiqlənərək Kardi-Onkoloji disiplininin yaranmasına səbəb olmuşdur.*

KV ağırlaşmalar-XMB KVT

- *Sol mədəcik disfunksiyası və ürək çatışmazlığı*
- **Koronar arteriya xəstəliyi**
- **Qapaq xəstəlikləri**
- **Aritmiya, xüsusilə QT uzamasına səbəb olan dərmanların induklediği ritm pozulmaları**
- **Hipertoniya xəstəliyi**
- **Tromboembolik xəstəliklər**
- **Periferik damar xəstəliyi və İnsult**
- **Pulmonar Hipertenziya**
- **Perikardial ağırlaşmalar**

SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ APARILAN KİMYƏVİ DƏRMAN MÜALİCƏSİ NƏTİCƏSİNDƏ İNKİŞAF EDƏN ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ ERKƏN DİAQNOSTİKASI

İxtisas:

32 18.01 - Kardiologiya

İddiaçı:

Sara Rəfayıl qızı Bayramzadə

Elmi rəhbər:

t.e.d., professor Muradəli Məmməd oğlu Baxşiyev

Elmi məsləhətçi:

t.ü.f.d., dosent Nigar İsmayıl qızı Mehdiyeva

Vəzifələr

1. *Süd vəzisi xərçəngi diaqnozu təsdiqlənmiş xəstələrdə xərçəng əleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicəsinə başlanılmazdan öncə və hər kursundan sonra ürək fəaliyyətinin öyrənilməsi.*
2. *Kurslar arası dövrdə kardioloji müayinələri icra olunmayan süd vəzisi xərçəngi diaqnozu təsdiqlənmiş xəstələrin xərçəng əleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicəsinə bitirdikdən bilavasitə sonra ürək fəaliyyətinin müqayisəli öyrənilməsi.*
3. *Süd vəzisi xərçəngi diaqnozu təsdiqlənmiş kurslar arası dövrdə kardioloji müayinələri icra olunan xəstələrdə xərçəng əleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicəsinə bitirdikdən bir il sonra ürək fəaliyyətinin öyrənilməsi.*
4. *Kurslar arası dövrdə kardioloji müayinələri icra olunmayan süd vəzisi xərçəngi diaqnozu təsdiqlənmiş xəstələrin xərçəng əleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicəsinə bitirdikdən bir il sonra ürək fəaliyyətinin müqayisəli öyrənilməsi.*
5. *Tədqiqat qruplarında sağqalmanın araşdırılması.*

Elmi yeniliyi

- *Son illər ərzində araşdırdığımız ədəbiyyatlara əsasən problemin bizim təklif etdiyimiz üsulla həllinə dair tədqiqatlara az rast gəlinməsinə nəzərə alsaq, bu istiqamətdə bənzər mövcud olan tədqiqatların ümumi nəticələri isə mübahisəli olmuşdur.*
- *Belə ki, Avropa Kardiologiya Cəmiyyəti (AKC) kardio-onkologiya bağlı olaraq ilk dəfə **2016-ci ildə bir hesabat məqaləsi** çap etmişdir, sonradan 2022-ci ildə baş tutmuş AKC illik kongresində isə **ilk dəfə olaraq kardio-onkologiya ilə bağlı klinik rəhbər tövsiyəsini** çap etmişdir.*
- *2022-ci ildə çap olunmuş rəhbər tövsiyələrə qədərki dövrlərdə bu mövzuya yanaşma tədqiqatlar səviyyəsində olmuşdur.*
- *Bu tədqiqatın **2018-ci ilə qədər olan digər tədqiqatlardan fərqi** kombinə olunmuş imyəvi dərman müalicəsi aparılan süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə inkişaf edən ürək çatışmazlığının erkən diaqnostikasında ilk dəfə **NT-proBNP-nin müntəzəm (rutin) istifadəsinin təklif olunması və sağqalmanın araşdırılmasıdır.***

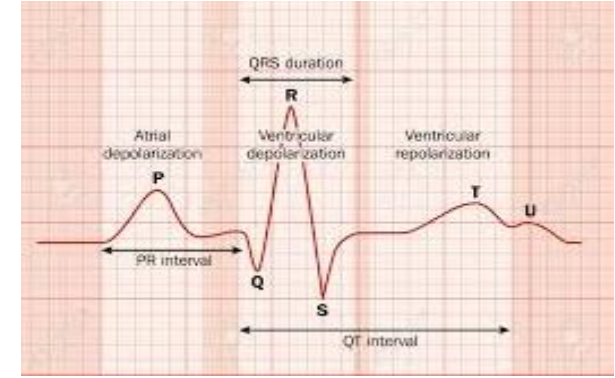
Tədqiqatın məqsədi

Süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə xərçəng əleyhinə aparılan antrasiklin tərkibli sxemlər ilə kombinə olunmuş kimyəvi dərman müalicəsindən sonra sagqalma göstəricilərinin qiymətləndirilməsidir.



Metodlar

- *Fiziki müayinələrin aparılması;*
- *Hemodinamik göstəricilərin müəyyən edilməsi;*
- *Elektrokardiogramma müayinəsi;*
- *Transtorakal Exokardiografiya müayinəsi (M-mode, B-mode, rəngli doppler, toxuma doppleri);*
- *Klinik müşahidənin aparılması;*
- *Laborator analizlərin (qanın ümumi analizi, NT-proBNP) aparılması;*
- *Statistik analizin aparılması (həmçinin Kaplan –Meier analizi).*

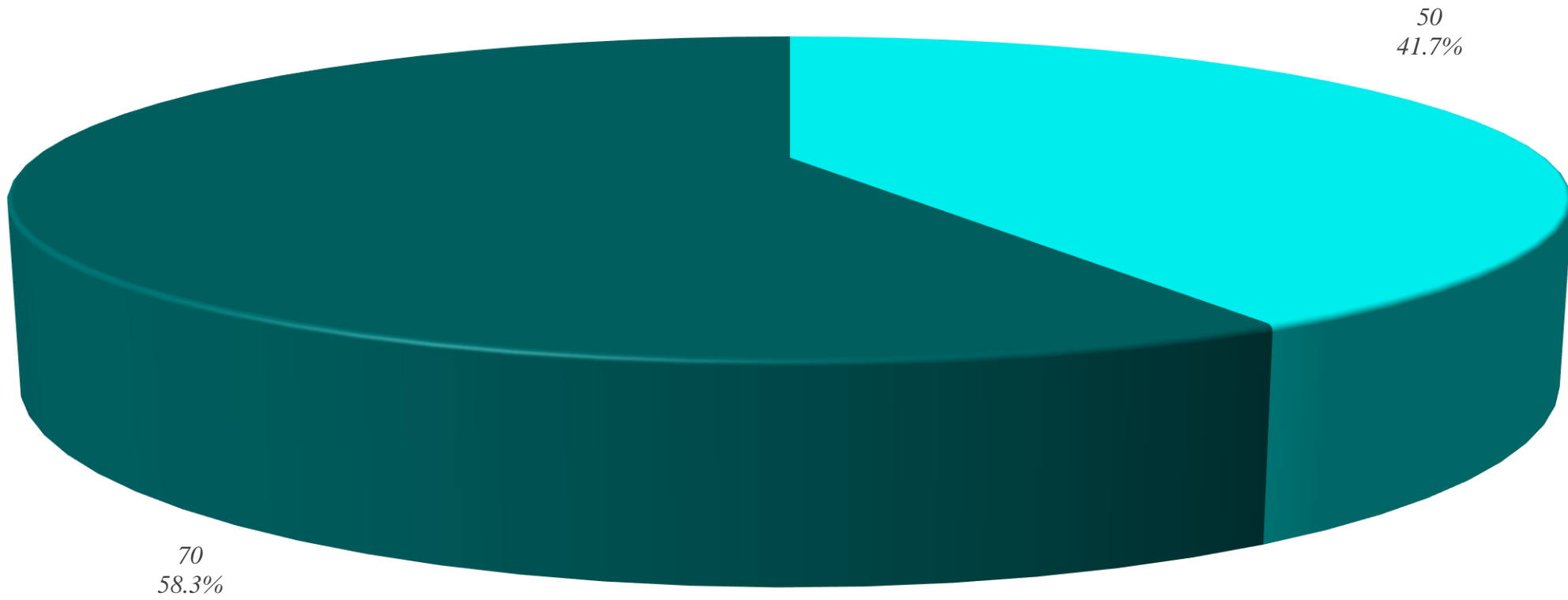


Tədqiqatın obyektı

- *Süüd vəzisi xərcəngi diaqnozu qoyulmuş, 120 qadın xəstə*

Daxiletmə kriteriyaları:

- *Süd vəzisi xərçəngi diaqnozu səbəbi ilə kimyəvi dərman müalicəsi (antrasiklin tərkibli sxemlər ilə kombinə olunmuş) aparılan;*
- *kardioloji nöqtəyi nəzərdən praktik sağlam olan;*
- *18-65 yaş aralığına daxil olan qadın xəstələr.*



■ *Nəzarət qrupu*

■ *Əsas qrup*

Tədqiqat qrupları

```
graph TD; A["Tədqiqat qrupları"] --> B["Qrup 1  
(əsas)"]; A --> C["Qrup 2  
(nəzarət)"]; B --> D["Qadın  
(n = 70)"]; C --> E["Qadın  
(n = 50)"];
```

The diagram is a hierarchical flowchart with a black background. At the top is a large orange rounded rectangle containing the title 'Tədqiqat qrupları' in white italicized font. A green line descends from the center of this box and splits into two horizontal branches. The left branch leads to a smaller orange rounded rectangle labeled 'Qrup 1 (əsas)'. The right branch leads to another orange rounded rectangle labeled 'Qrup 2 (nəzarət)'. From the bottom center of the 'Qrup 1' box, a green line descends to a third orange rounded rectangle labeled 'Qadın (n = 70)'. Similarly, from the bottom center of the 'Qrup 2' box, a green line descends to a fourth orange rounded rectangle labeled 'Qadın (n = 50)'.

Qrup 1
(əsas)

Qrup 2
(nəzarət)

Qadın
(n = 70)

Qadın
(n = 50)

Tədqiqat qrupları

Əsas

Nəzarət

*Kurslar arası dövrdə
k.m +*

*İlkin,
KDM
bilavasitə
sonra,
1 il sonra
k.m+*

*Kurslar arası dövrdə
k.m -*

*İlkin,
KDM
bilavasitə
sonra,
1 il sonra
k.m+*

Tədqiqat qrupları

Əsas
(n = 70)

Nəzarət
(n = 50)

≤ 45 yaş
(n = 21)

> 45 yaş
(n = 49)

≤ 45 yaş
(n = 10)

> 45 yaş
(n = 40)

Risk amilləri

Əsas

Nəzarət

*Şəkərli
Diabet, tip 2
(n = 5)*

*Şəkərli
Diabet, tip 2
(n = 4)*

Risk amilləri

Əsas

Nəzarət

HX-I
(n = 38)

HX-I
(n = 26)

Xəstələrin demoqrafik və kliniki xüsusiyyətləri

Göstəricilər		Qruplar		Pu
		I qrup (n=70)	II qrup (n=50)	
Yaş, il		51,2±1.2 (28-65)	51,0±1.3 (30-65)	0,530
BÇİ, kq/m ²		28,4±0,6 (14,7-42,2)	28,8±0,7 (19.4-40,0)	0,776
Piylənmə	Norma	22 (31,4%)	13 (26,0%)	0,606
	ABÇ	23 (32,9%)	19 (38,0%)	
	I dərəcə	18 (25,7%)	10 (20,0%)	
	II dərəcə	4 (5,7%)	7 (14,0%)	
	III dərəcə	3 (4,3%)	1 (2,0%)	
Siqaret	Çəkmir	68 (97,1%)	50 (100,0%)	0,230
	Çəkir	2 (2,9%)	-	
Şəkərli diabet	Var	5 (7,1%)	4 (8,0%)	0,861
	Yoxdur	65 (92,9%)	46 (92,0%)	
Arterial hipertenziya	Var	38(54,3%)	26(52,0%)	0,805
	Yoxdur	32(45,7%)	24(48,0%)	
İrsiyyət	Var	4 (5,7%)	2 (4,0%)	0,672
	Yoxdur	66 (94,3%)	48 (96,0%)	

- Qruplar bir-birlərindən yaşa, bədən çəki indeksinə, piylənmə, irsiyyət, siqaret çəkmə və şəkərli diabet kimi risk faktorlarına görə fərqlənməyərək həmcins olmuşdurlar.

- Qrupların göstəriciləri arasında əldə edilən fərqlər statistik düüst olmamışdılar ($p>0,05$).

KDM-sxemləri

- Tədqiqatdakı xəstələr (120 xəstə) 1-ci xətt kimi AC sxemi ilə kimyəvi dərman müalicəsi hər 21 gündən bir cəmi 4 kurs olmaqla aparılmışdır.
- Siklofosfamid 600mq/m² , 1-ci gün, hər 21 gün interval ilə;
- Doksorubisin 60mq/m², 1-ci gün, hər 21 gün interval ilə.

Sonralar bu xəstələr daha 4 kurs (TC) Doseksel (Paklitasel) 75 mq/m² +Karboplatin AUC6 500 ml i.v

Bir qrup xəstə CAF sxemi ilə 4-6 kurs müalicə aparılmışdır:

- Siklofosfamid 600 mg / m², 1. gün 28 gündən bir;
- Doksorubisin 30 mg / m² 1. ve 8. gün 28 gündən bir;
- 5-Fluorourasil 500 mg / m² 1gün 28 gündən bir;

Və ya FAC sxemi ilə müalicə almışdır:

- Siklofosfamid 500 mg / m², 1. gün 21 gündən bir;
- Doksorubisin 50 mg / m², 1. Gün, 21 gündən bir;
- 5-Fluorourasil 500 mg / m², 1. gün 21 gündən bir.

Tədqiqat zamanı bütün xəstələrdə prospektiv olaraq kimyaterapiya kurslarına başlanılmazdan əvvəl və kurslar bitdikdən 1 il sonra aparılmış transtorakal exokardioqrafiya müayinə üsulu və kardiak biomarker-NTPROBNP nəticələri və ürək çatışmazlığının xarakteristikası dəyərləndirilmişdir.

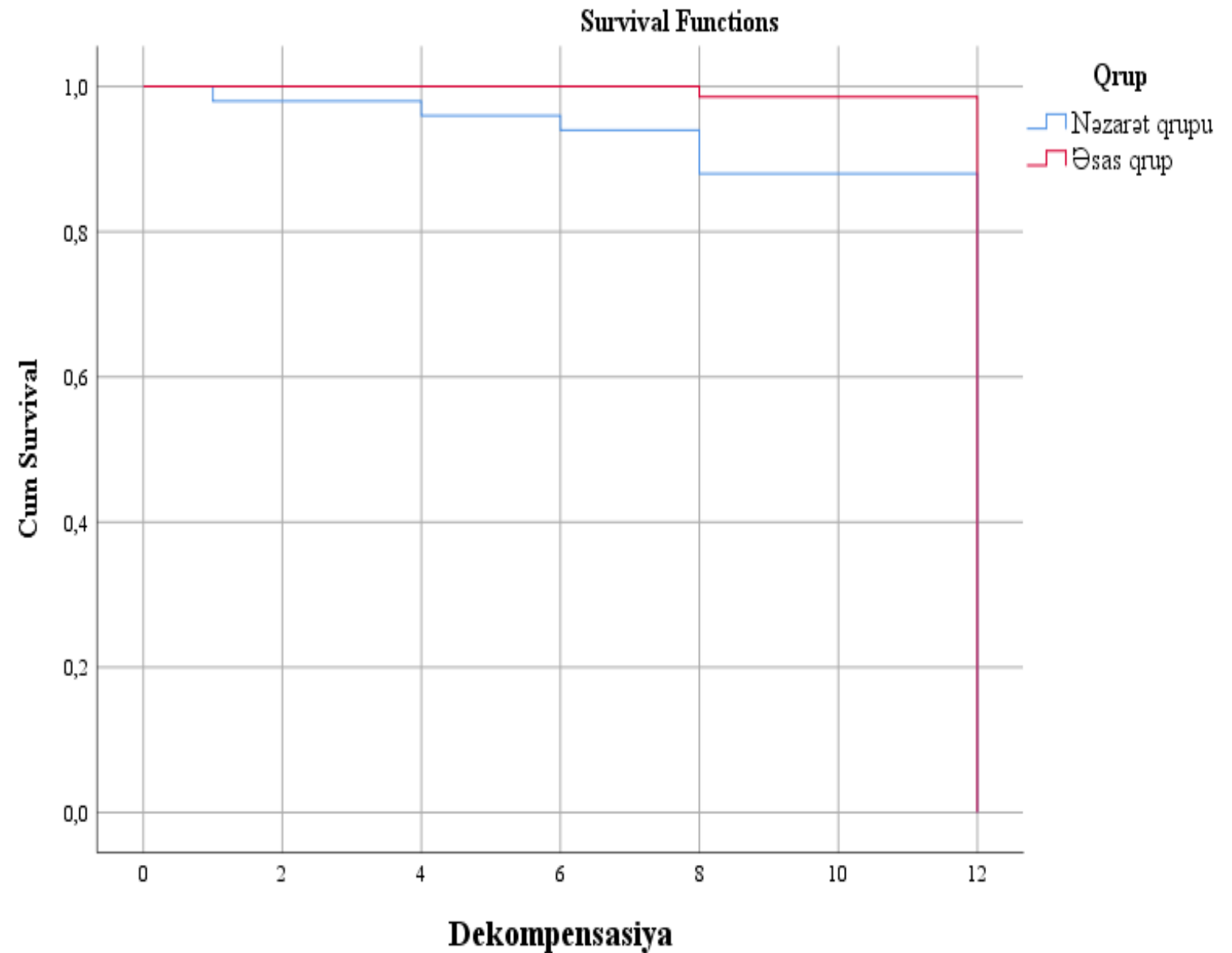
- *Tədqiqatımız zamanı həm nəzarət, həm də əsas qruplardan olan xəstələrimizdə xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsinə bağlı yaranmış müxtəlif əlavə təsirlərin rast gəlmə sıxlığını və həmçinin, bu əlavə təsirlərin aşkarlanma müddətini aydınlaşdırmaq üçün Kaplan-Meier qiymətləndiricisindən istifadə etmişik.*
- *Defolt göstəricilərinin analizi üçün **Kaplan-Meier analizi** tətbiq edilmiş və müqayisəsi Log Rank (Mantel-Cox) meyarı ilə dəyərləndirilmişdir.*

Alınmış nəticələr və onların müzakirəsi

1

- Tədqiqatımıza daxil olan xəstələr arasında nəzarət qrupunda dekompensasiyaların aşkar edilməsi müddətinin orta riyazi göstəricisi – mean $11,260 \pm 0,314$, aşağı 95% göstərici 10,644, yuxarı 95% göstərici 11,876 olmuşdur. Əsas qrupda isə dekompensasiyaların aşkar edilməsi müddətinin orta riyazi göstəricisi – mean $11,943 \pm 0,057$, aşağı 95% göstərici 11,831, yuxarı 95% göstərici 12,055 olmuşdur. Qruplar arasında ümumilikdə dekompensasiyaların aşkar edilməsi müddətinin qiymərləndirilməsi zamanı statistik əhəmiyyətli fərq əldə edilmişdir ($p_x^2=0,014$).

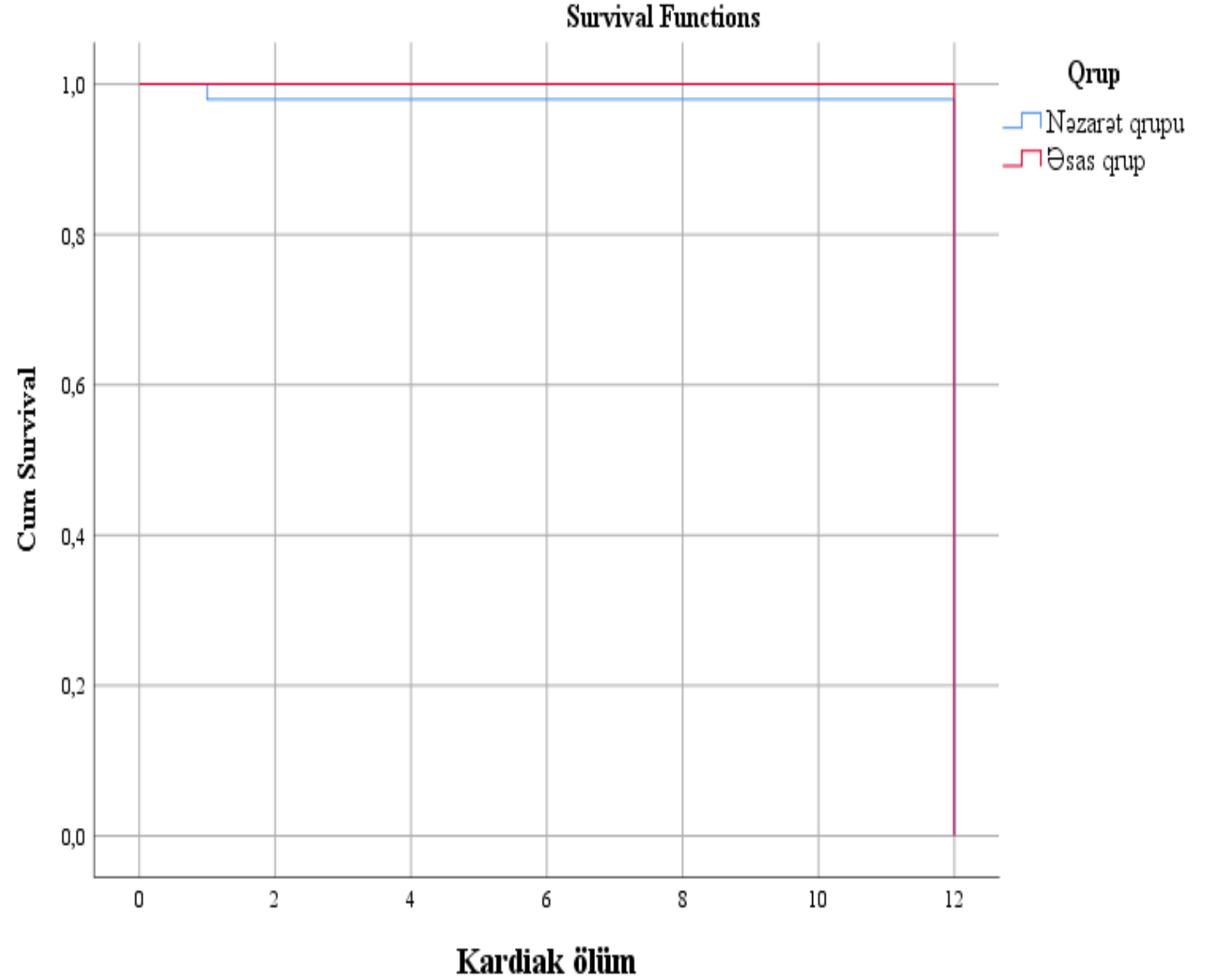
12 aylıq müşahidə müddətində xəstələrdə dekompensasiya hallarının yaranma tezliyinin aşkar edilmə müddəti nəzarət qrupunda orta hesabla $(11,260 \pm 0,314)$, əsas qrupda isə $11,943 \pm 0,057$ olmuşdur. ($p=0,014$)



2

- Tədqiqatımıza daxil olan xəstələr arasında nəzarət qrupunda ürək səbəbli ölümün aşkar edilməsi müddətinin orta riyazi göstəricisi – mean $11,780 \pm 0,220$, aşağı 95% göstərici 11,349, yuxarı 95% göstərici 12,211 olmuşdur. Əsas qrupda isə ürək səbəbli ölümün aşkar edilməsi müddətinin orta riyazi göstəricisi – mean $12,000 \pm 0,000$, aşağı 95% göstərici 12,000, yuxarı 95% göstərici 12,000 olmuşdur. Qruplar arasında ümumilikdə ürək səbəbli ölümlərin aşkar edilməsi müddətinin qiymərləndirilməsi zamanı statistik əhəmiyyətli fərq əldə edilməmişdir ($p_x^2=0,237$).

Yaşam göstəriciləri üzərindəki analizi zamanı 12 aylıq müşahidə müddətində tədqiqat qrupları arasında statistik əhəmiyyətli fərq izlənməmişdir ($p=0,237$)



Yekun

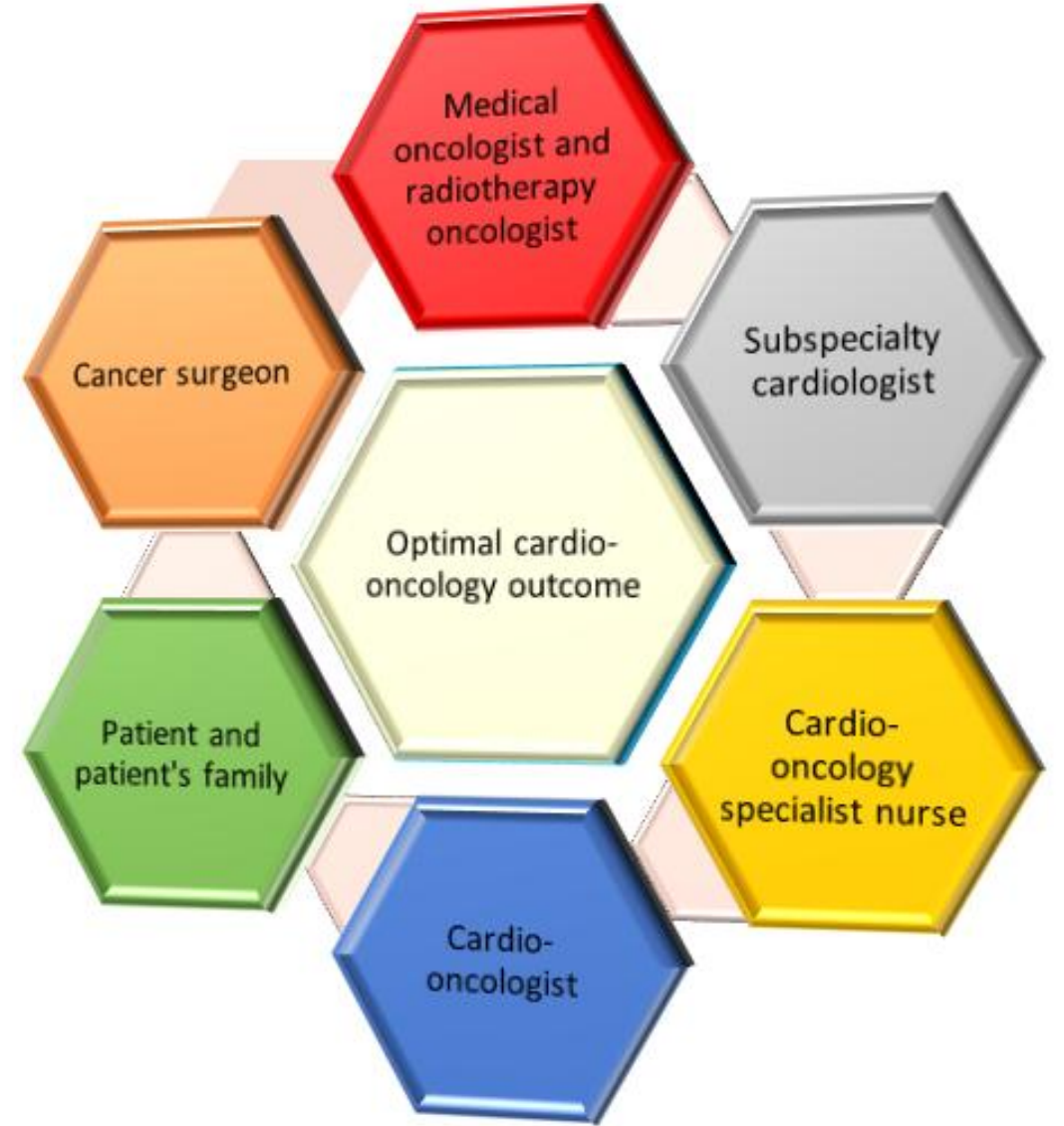
1. Kurslararası dövrdə lazımi diaqnostik və müalicəvi tədbirlərin görülməsi bu qrup xəstələrdə sağqalma göstəricilərinə müsbət təsir göstərir.

2. Kaplan-Meier analizindəki nəticələr əsasən bütün səbəblərdən baş vermiş ölüm hallarını araşdırır. Lakin ürək-damar hadisəsinin baş verməsi kimi digər tibbi nəticələri də əhatə edə bilər. Ümumiyyətlə, Kaplan-Meier üsulu “vaxt / hadisə” məlumatlarını təhlil etmək üçün əhəmiyyətli bir üsuldur

PRAKTİK TÖVSIYƏ

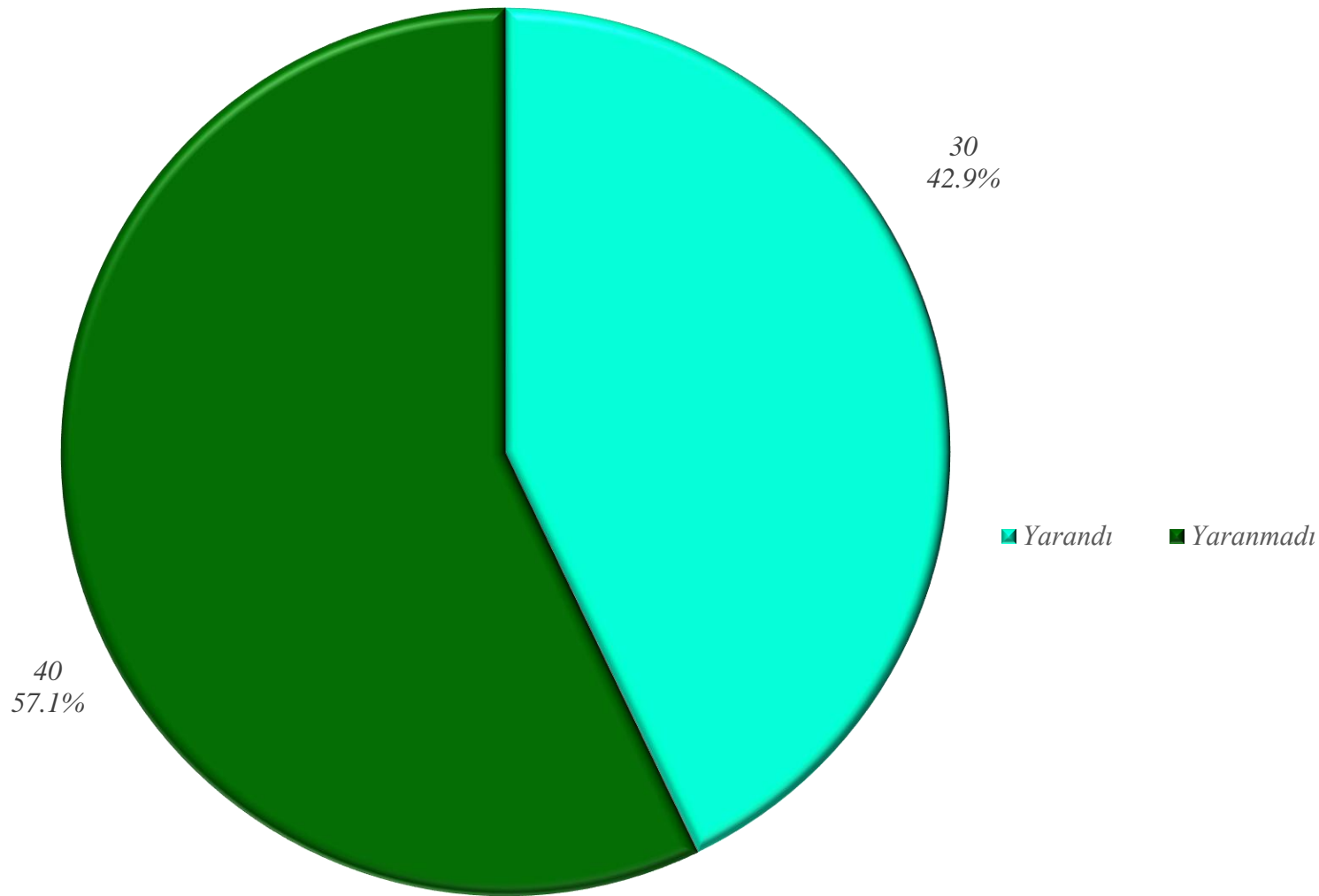
- Tibbi planda nizamlanmış yanaşma ilə **kardio-onkoloji komandaya malik olan mərkəzdə** vaxtında aparılmış diaqnostika nəticəsində bu xəstələrdə **ürək çatışmazlığının erkən mərhələdə** lazımi müalicə və profilkaktika tədbirləri aparıla bilər ki, bununlada əsas xəstəliyə qarşı yönəlmiş müalicə səbəbindən ölümün və yaxud da xərçəng əleyhinə aparılan müalicənin yarımçıq dayandırılmasının qarşısını alaraq, həm əlilləşməni, həm də ölüm faizini azaltmaq, sağqalmanı isə artırmaq mümkündür.

Diqqatinizə görə təşəkkür edirəm!



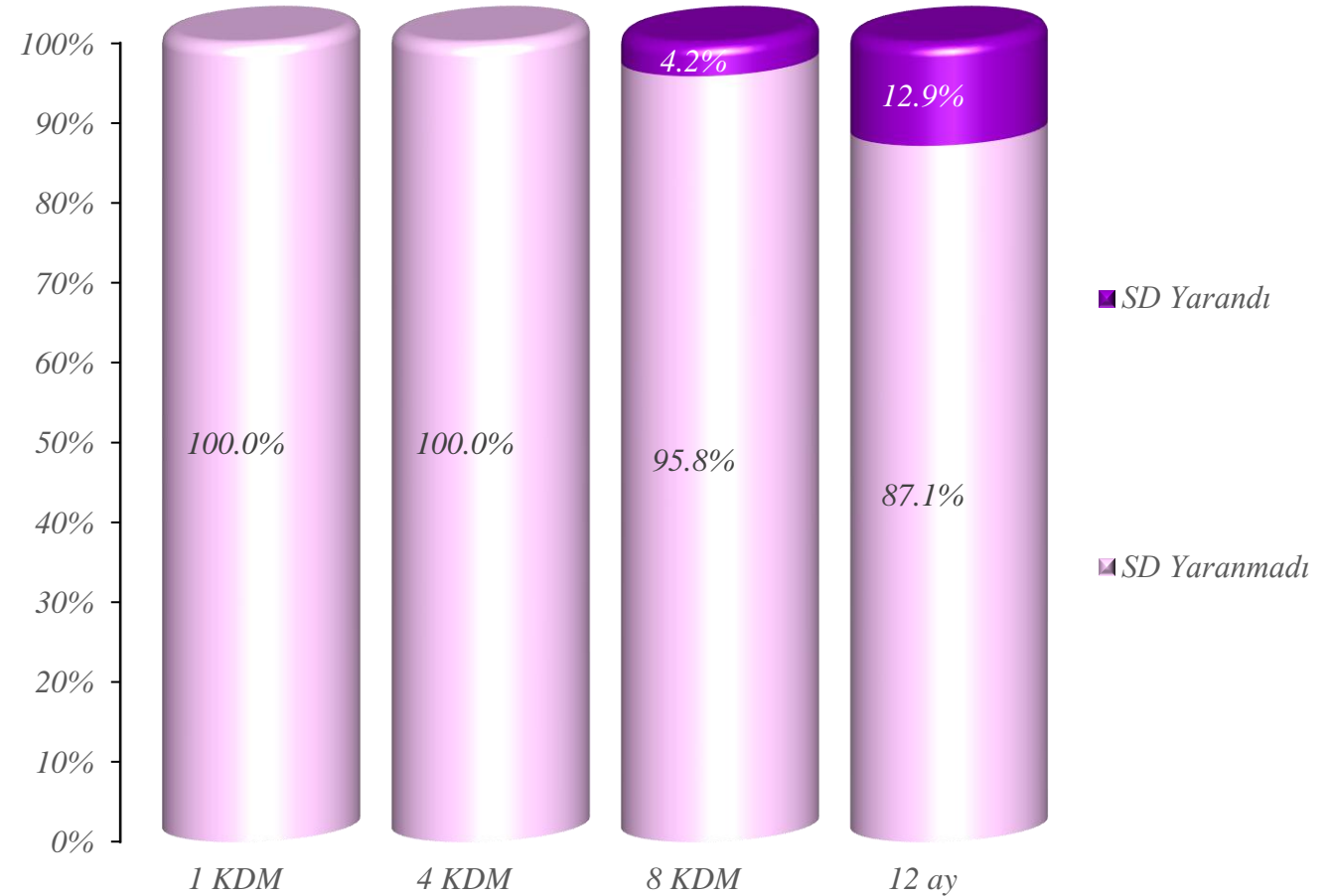
Əsas qrup üzrə 4 kurs xərçəng əleyhinə müalicədən sonrakı ürək çatışmazlığı

Əsas qrupa daxil olan xəstələrdən 40 nəfərində (57,1%) 4-cü kursdan sonra QAFÜÇ yarandı (pW<0,001)



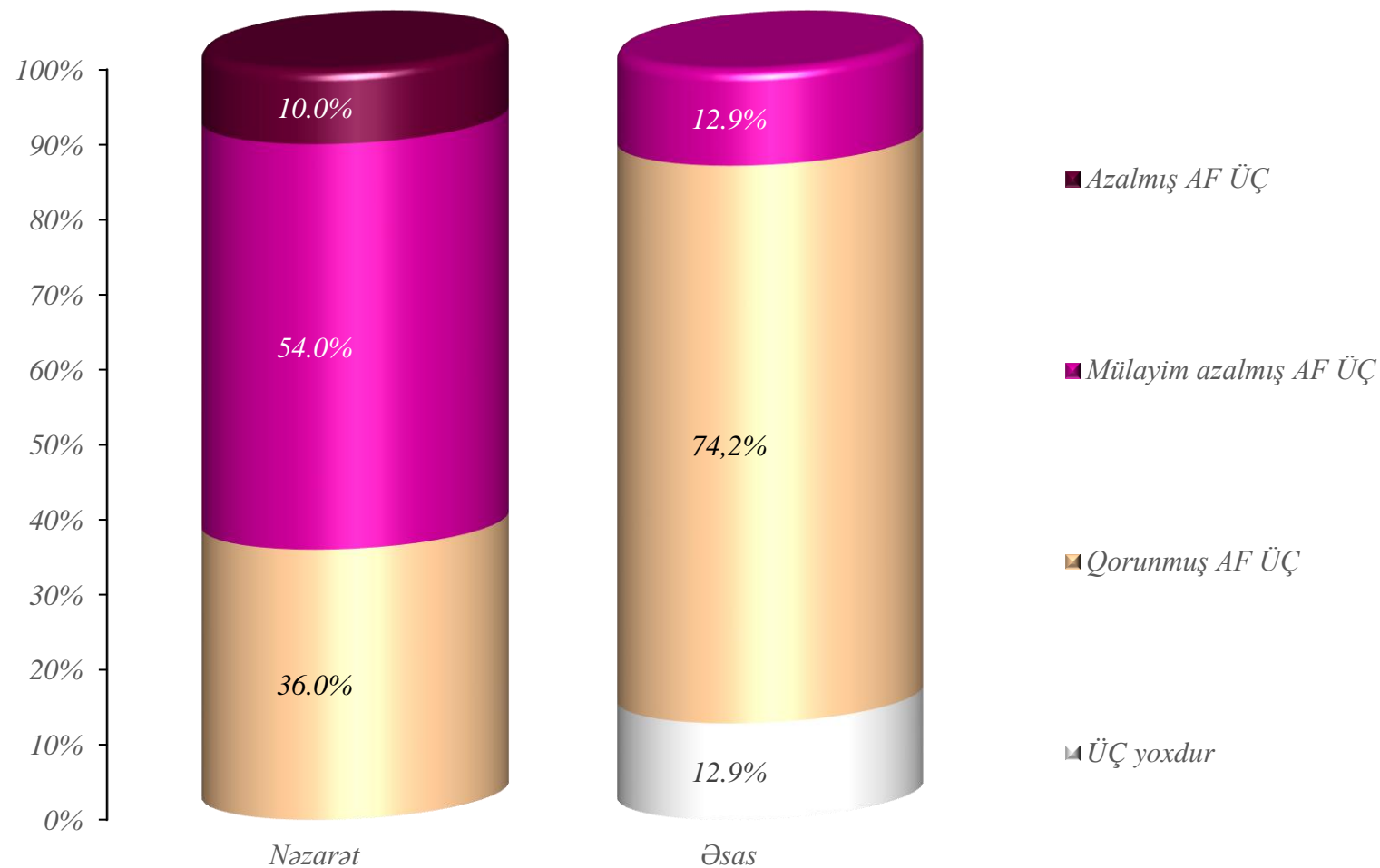
Əsas qrup xəstələrdə sol mədəcik sistolik disfunksiyası.

8-ci kursdan sonra əsas qrupa daxil olan xəstələrin 4,2% xəstədə MAFÜÇ, 66,6%-də QAFÜÇ (pW=0,317) yarandı



1 il sonrakı ürək çatışmazlığı göstəricisi.

Xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsindən 1 il sonra tədqiqat qrupları arasında statistik əhəmiyyətli fərq izlənmişdir ($p < 0,001$)

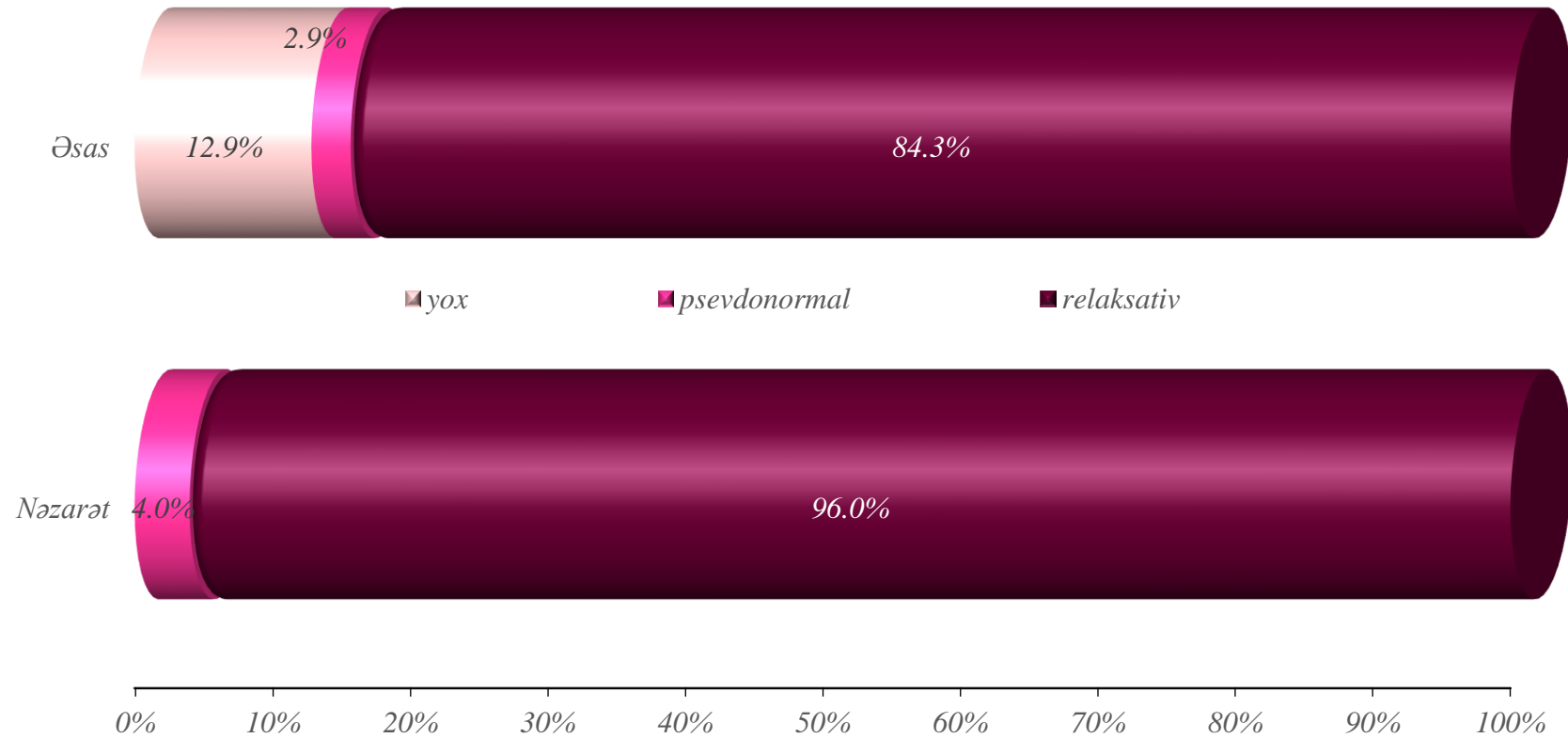


KDM bitirdikdən bilavasitə sonra SMAF-ın orta göstəricisi nəzarət qrupuna daxil olan xəstələrin 47 nəfərində ($52,7\pm 0,6\%$), əsas qrupa daxil olan xəstələrin isə 62 nəfərində ($55,1\pm 0,5\%$) bazal dəyərlərinə nisbətən azalmışdır. Qruplar arasında nəticələrin müqayisəli analizləri zamanı statistik dürüst fərq əldə edilmişdir ($p_u=0,001$).

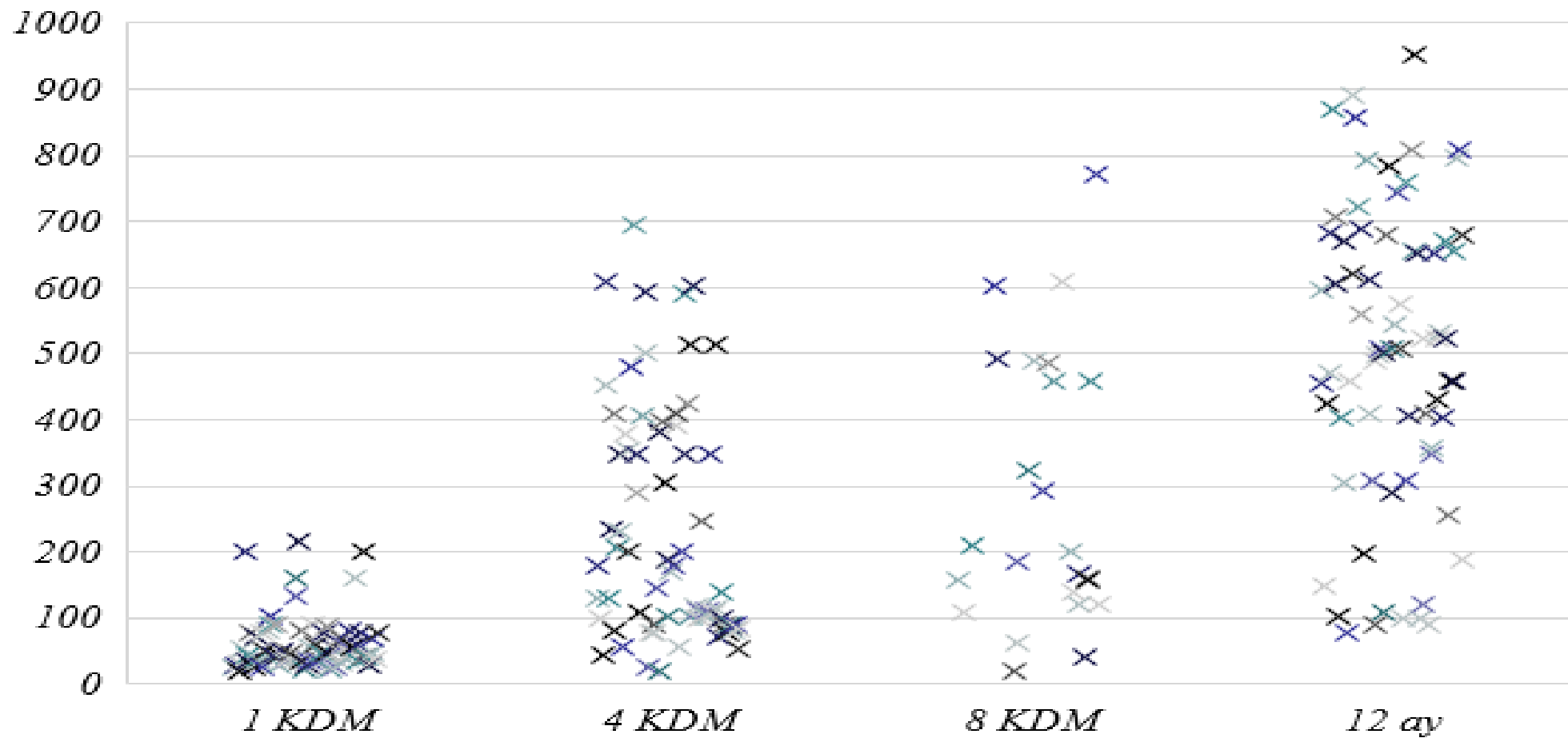
Göstərici	Nəzarət qrupu	Əsas qrup	p_u
Sistolik AT (mm.c.st.)	118,1±2,1	125,4±1,9	0,290
Diastolik AT (mm.c.st.)	70,2±2,0	75,8±1,4	0,359
Nəbz tezliyi (vurğu/dəq.)	102,6±1,3	97,0±1,7	0,060
SaO ₂ (%)	98,5±0,1	98,3±0,1	0,267
LAVi (ml/m ²)	37,3±0,6	35,4±0,7	0,770
SMDÖ (mm)	55,2±0,7	48,8±0,4	<0,001
SMSÖ (mm)	36,9±0,7	31,4±0,4	<0,001
SMDH (ml)	151,1±3,6	125,8±3,0	0,034
SMSH (ml)	73,4±3,7	59,0±3,5	0,058
SMVH (ml)	78,1±3,5	67,3±2,0	0,208
SMAF (%)	52,7±0,6%	55,1±0,5%	0,001

1 il sonrakı parametrlərin orta göstəricilərinin qruplararası müqayisəsi

Göstərici	Retrospektiv qrup	Prospektiv qrup	p_u
Sistolik AT (mm. c. st.)	112,3±2,4	125,3±1,6	<0,001
Diastolik AT (mm. c. st.)	67,0±1,9	74,1±1,3	0,001
Nəbz tezliyi (vurğu/dəq.)	111,5±1,0	102,8±1,0	<0,001
SaO ₂ (%)	98,5±0,1	98,4±0,1	0,069
LAVi (ml/m ²)	43,0±0,6	37,8±0,8	<0,001
SMDÖ (mm)	59,7±0,4	50,5±0,4	<0,001
SMSÖ (mm)	40,3±0,5	32,3±2,2	<0,001
SMDH (ml)	173,5±3,3	136,7±3,2	<0,001
SMSH (ml)	80,9±1,7	63,8±1,4	<0,001
SMVH (ml)	91,5±2,7	73,1±2,4	<0,001
SMAF (%)	45,5±0,8	51,7±0,4	<0,001

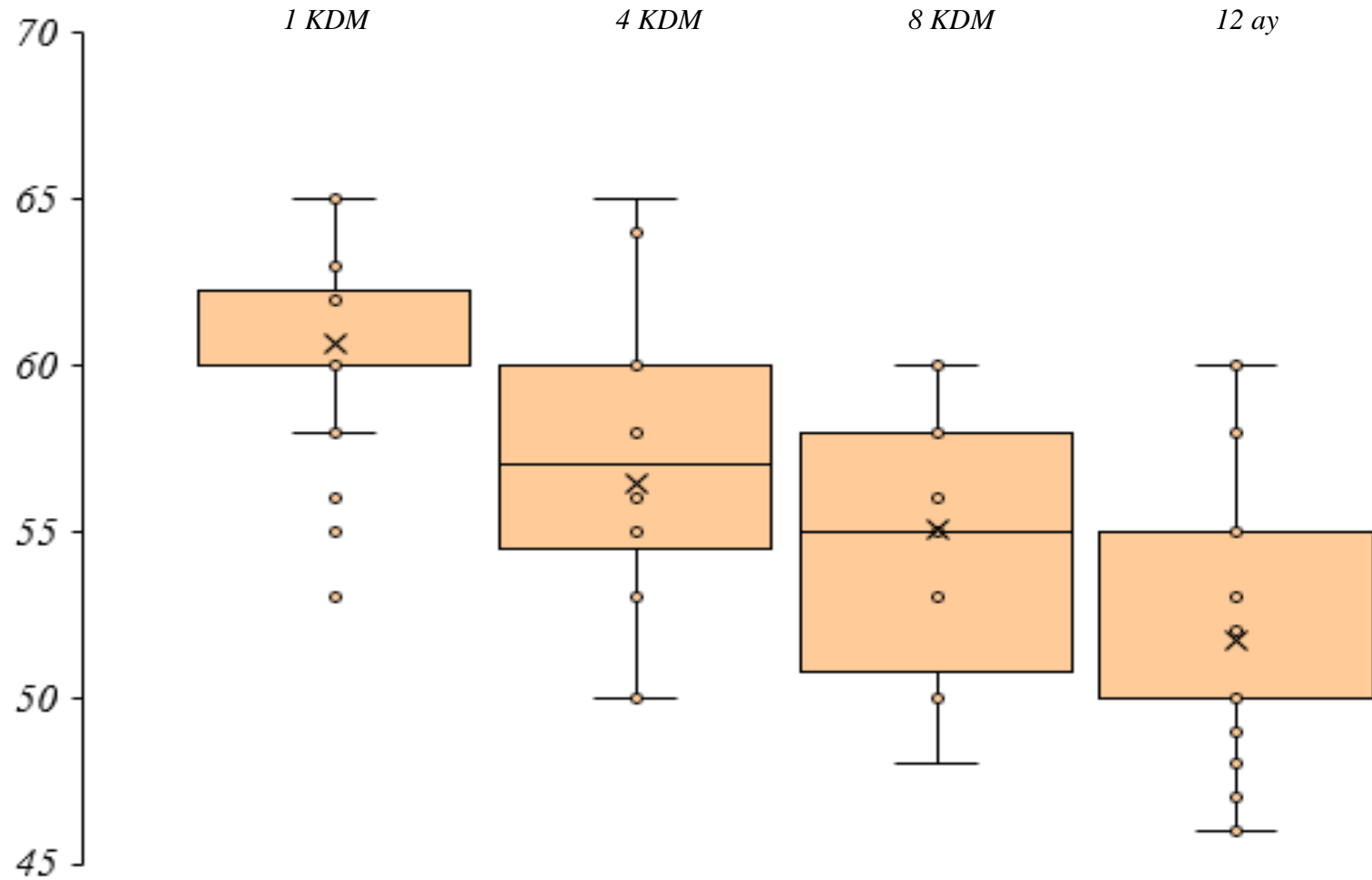


1 il sonrakı diastolik disfunksiya göstəricisi.

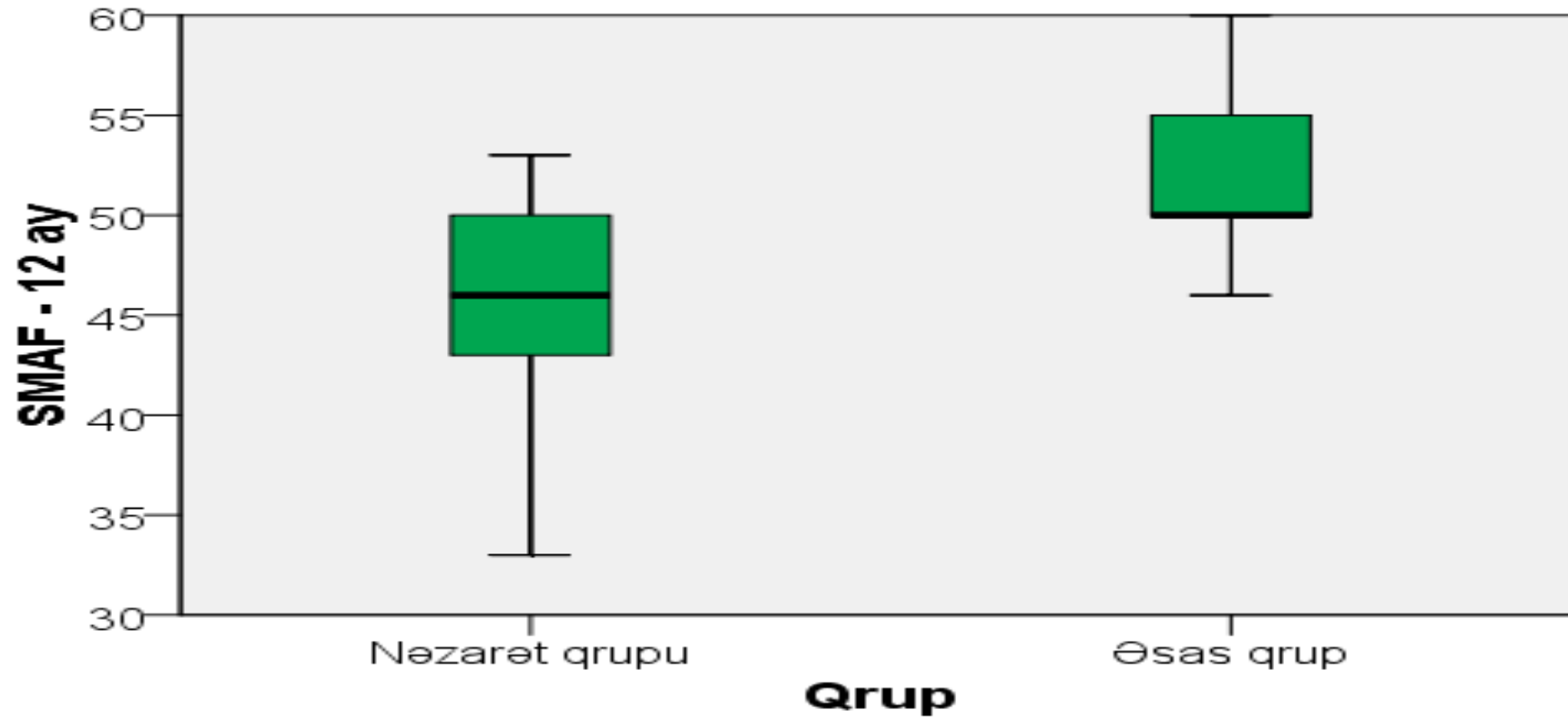


Əsas qrup üzrə NT-pro BNP dinamikası.

1 il sonrakı dövrdə əsas qrupundan olan xəstələrdə sol mədəciyin struktur və funksional pozulmaları nəzarət qrupa nisbətən zəif inkişaf etmişdir. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$)



Əsas qrupda SMAF göstəricisi.



SMAF-nin qruplar arası müqayisəsi.

