



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I FARMACISË

DISERTACION

I paraqitur nga:

ERINA HILAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE “**DOKTOR**”

Specialiteti: Farmaci

TEMA:

**STUDIM FARMAKOEKONOMIK I TRAJTIMIT TË KANCERIT TË
GJIRIT ME TERAPI ADJUVANTE SIPAS REGJIMEVE CAF DHE ACT**

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Dr. Vilma PAPAJANI**

Tiranë 2021



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
DEPARTAMENTI I FARMACISË

DISERTACION

I paraqitur nga:

ERINA HILAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE “**DOKTOR**”

Specialiteti: Farmaci

TEMA:

**STUDIM FARMAKOEKONOMIK I TRAJTIMIT TË KANCERIT TË GJIRIT
ME TERAPI ADJUVANTE SIPAS REGJIMEVE CAF DHE ACT**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Vilma PAPAJANI

Mbrohet më date:

PËRPARA JURISË:

- 1.....(Kryetar)
- 2.....(Anëtar/Oponent)
- 3.....(Anëtar/Oponent)
- 4.....(Anëtar)
- 5.....(Anëtar)

© Të gjitha të drejtat i rezervohen autorit

Ndalohet botimi i plotë ose i pjesshëm, kopjimi, futja në internet apo transmetimi në forma të tjera elektronike dhe/ose çdo formë tjetër qarkullimi tregtar i këtij botimi, pa lejen përkatëse me shkrim të autorit.

ABSTRAKTI

Kanceri i gjirit vazhdon të jetë një ndër shkaqet kryesore të vdekshmërisë në botë dhe në Shqipëri. Në vendin tonë, kanceri i gjirit është kanceri më i shpeshtë tek gratë dhe i dyti më i shpeshtë në popullatë, pas kancerit të mushkërive. Kimioterapia dhe target terapia pas kirurgjisë kanë një rol të rëndësishëm në trajtimin, prognozën e sëmundjes dhe ndikimin në buxhet. Ky studim ka për qëllim të vlerësojë kosto-efikasitetin e regjimit të kimioterapisë me bazë taksane dhe regjimit me bazë antraciklina si kimioterapi adjuvante në gratë e diagnostikuara me kancer gjiri, si dhe të target terapisë me Trastuzumab të aplikuar në një grup pacientësh krahas regjimit me bazë taksane. Për këtë studim retrospektiv u shfrytëzuan të dhënat e marra nga kartelat për gra të diagnostikuara me kancer gjiri që të trajtuara me kimioterapi adjuvante në QSU "Nënë Tereza" në Tiranë nga viti 2005 deri më 2011-të. Fillimisht gratë u ndanë në dy grupe në ato të trajtuara me regjimin e kimioterapisë adjuvante me bazë antraciklina dhe ato të trajtuara me kimioterapinë me bazë taksane, prej këtyre të fundit një grup grash ishin trajtuar dhe me target terapinë me trastuzumab. Pacientet u ndoqën për një periudhë pesë vjeçare për përcaktimin e kohës së mbijetesës pa sëmundje. Për matjen e kostove të trajtimit u përdorën të dhënat e cmimeve nga kontratat e vitit 2016-të në QSUT. Nga metoda Kaplan Meier dhe testet statistikore u dëshmuua se nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse ($p=0.925$) midis dy regjimeve AC/T dhe CAF përsa i përket mbijetesës 5 vjeçare pa sëmundje të grave me kancer gjiri të trajtuara me këto terapi. Përshkak të rënies së ndjeshme të cmimit gjatë viteve të studimit të regjimit me bazë taksane, barra e të dy terapive në buxhetin e spitalit është e ngjashme. Ndërkohë Trastuzumabi, i aplikuar krahas kimioterapisë me bazë taksane rezultoi kosto efikas për Shqipërinë duke marrë parasysh kufirin e vendosur nga OBSH prej 3GDP per capita.

Breast cancer continues to be one of the leading causes of mortality in the world and in Albania. In our country, breast cancer is the most common cancer in women and the second most common in the population, after lung cancer. Chemotherapy and targeted therapy after surgery play an important role in the treatment, prognosis of the disease and the impact on the budget. This study aims to evaluate the cost-effectiveness of the taxanes-based chemotherapy regimen and the anthracycline-based regimen as adjuvant chemotherapy in women diagnosed with breast cancer, as well as the evaluation of the target therapy with Trastuzumab applied to a group of patients in addition to taxanes-based regimen. For this retrospective study we used the data extracted from the medical records for women diagnosed with breast cancer who were treated with adjuvant chemotherapy at University Medical Center "Mother Teresa" in Tirana from 2005 to 2011. Initially, women were divided into two groups: those treated with the anthracycline-based adjuvant chemotherapy regimen and those treated with the taxane-based chemotherapy regimen, of which a group of women were also treated with trastuzumab as target therapy. Patients were followed for a five-year period to determine disease-free survival time. Prices data from the 2016 contracts at QSUT were used to measure treatment costs. Kaplan Meier method and statistical tests showed that there are no statistically significant differences ($p = 0.925$) between the two AC / T and CAF regimens in terms of 5-year disease-free survival of breast cancer women treated with these therapies. Due to the sharp drop in price of the taxane-based regime during the years of study, the burden of both therapies on the hospital budget is similar. Meanwhile Trastuzumab, applied in addition to taxane-based chemotherapy proved to be cost effective for Albania considering the WHO limit of 3GDP per capita.

Fjalët kyçe: kanceri i gjirit, kimioterapi, farmakoekonomi, taksane, antraciklina, trastuzumab

Deklaratë Origjinaliteti

Unë Erina Hilaj deklaroj nën përgjegjësinë time se punimi shkencor me titull “*Studim farmakoekonomik i trajtimit të kancerit të gjirit me kimioterapi adjuvante sipas regjimeve CAF dhe ACT*” i paraqitur për marrjen e titullit Doktor në Shkenca Farmaceutike në Fakultetin e Mjekësisë, Tiranë është puna ime personale. Të gjitha shpenzimet e përdorura për realizimin e kësaj teze janë kontributi im personal dhe ky punim është puna ime origjinale.

Firma

Datë, -----

Erina Hilaj

FALENDERIME:

Falenderime për të gjithë Profesorët, kolegët dhe bashkëpunëtorët e mi që më mbështetën dhe inkurajuan në këtë rrugëtim.

Një falenderim i veçantë shkon për udhëheqësen shkencore të këtij punimi, Prof. Vilma Papajani për të gjithë mbështetjen dhe ndihmën e çmuar profesionale dhe njerëzore gjatë gjithë këtyre viteve.

Falenderime të përzemërta kam për të gjithë familjarët, në veçanti bashkeshortin, djalin dhe mamanë time për mbështetjen e dhënë në vite për përfundimin e kësaj pune.

PËRMBAJTJA

Abstrakt	iv
Deklaratë	v
Falenderime	vi
Përmbajtja	vii
Shkurtime	ix
Pasqyra e figurave	x
Pasqyra e tabelave	xi
Hyrje	1
1 Kanceri i gjirit dhe trajtimi i tij	4
1.1 Epidemiologjia e kancerit të gjirit	4
1.1.1 Situata epidemiologjike mbarëbotërore e kancerit të gjirit.	4
1.1.2 Situata epidemiologjike e kancerit të gjirit në Shqipëri	5
1.2 Etiologjia, zhvillimi i kancerit të gjirit	6
1.2.1 Faktorët e rrezikut	6
1.3 Klasifikimi i kancerit të gjirit	7
1.3.1 Klasifikimi sipas nëntipeve molekular të kancerit të gjirit	8
1.3.2 Klasifikimi TNM i kancerit të gjirit	8
1.3.3 Klasifikimi sipas histopatologjisë së kancerit të gjirit	9
1.4 Receptorët e kancerit të gjirit	9
1.5 Trajtimi i kancerit të gjirit	10
1.5.1 Terapia Kirurgjikale	10
1.5.2 Kimioterapia dhe barnat citostatik	11
1.5.2.1 Barnat Citostatik	11
1.5.3 Skemat e kimioterapive të kombinuara në trajtimin e kancerit të gjirit	16
1.5.3.1 Skema CMF	17
1.5.3.2 CAF, Skema me bazë-Antraciklina	17
1.5.3.3 AC/T, Skema me bazë Taksane	18
1.5.3.3.1 Studimet e randomizuara mbi efikasitetin e kimioterapive adjuvante me bazë taksane	19
1.5.4 Target terapia, Trastuzumab	21
1.6 Analiza Kaplan-Meier për vlerësimin e efikasitetit të terapive	22
2 Farmakoekonomia	24
2.1 Analiza ekonomike në shëndetësi	24

2.2	Rëndësia e farmakoekonomisë	24
2.3	Tipet e studimeve farmakoekonomike	25
2.3.1	Tipet e kostos	28
3	Qëllimi dhe Objektivat	30
3.1	Qëllimi i studimit	30
3.2	Objektivat e studimit	30
4	Materiali dhe Metoda	31
4.1	Popullata e marrë në studim	31
4.2	Evidentimi i të dhënave	31
4.3	Përpunimi statistikor i të dhënave	35
5	Rezultate dhe Diskutime	36
5.1	Kimioterapitë adjuvante që përdoren për trajtimin e grave të diagnostikuara me kancer gjiri në QSUT “Nënë Tereza” Tiranë	36
5.2	Karakteristikat klinike, demografike dhe eksperiencia e relapsit tek gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara në QSUT me regjimin (skemën) me bazë Antracikline (CAF) si kimioterapi adjuvante	40
5.3	Karakteristikat klinike, demografike dhe përhapja e relapsit tek grate e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me regjimin (skemën) me bazë Taksane 4AC/4T si kimioterapi adjuvante	47
5.4	Krahasimi i efektivitetit ndërmjet dy skemave CAF dhe AC/T me anë të aplikimit të analizës Kaplan Meier	54
5.5	Vlerësimi i efektivitetit të target terapisë me Trastuzumab dhënë krahas regjimit AC/T	58
5.6	Analiza Kosto/Efikasitet e kimioterapive adjuvante të kancerit të gjirit	64
5.6.1	Kosto/Efikasiteti i kimioterapisë me bazë taksane kundrejt kimioterapisë me bazë Antraciklina	65
5.6.2	Analiza Kosto/Efikasitet i trastuzumabit të shtuar në kimioterapinë adjuvante të kancerit të gjirit krahas regjimit me bazë taksane	67
5.7	Kufizimet e studimit	75
6	Përfundime dhe Rekomandime	76
7	Bibliografia	78

SHKURTIMET

KGJ	Kanceri i Gjirit
ECG	Elektrokardiograma
ER	Receptor Estrogjenik
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
EGFR	Epidermal growth factor receptor
IFA	Immunofluorescent assay
IHC	Immunohistochemistry
PR	Receptor Progesteroni
CMF	skema e kimioterapisë që përmban ciklofosfamid, metotreksat dhe fluoruracil
CEF	skema e kimioterapisë që përmban ciklofosfamid, epirubicinë dhe fluoruracil
FAC	skema e kimioterapisë që përmban fluorouracil, adriamicinë (doksorubicinë) dhe ciklofosfamid
ACT(AC/T)	skema e kimioterapisë që përmban doksorubicinë, ciklofosfamid dhe docetaksel/paklitaksel
AC/T-H	skema e kimioterapisë që përmban doksorubicinë, ciklofosfamid dhe docetaksel/paklitaksel dhe Trastuzumab (Herceptin)
DFS	Disease free survival (Mbijetësë pa sëmundje)
OS	Overall Survival (Mbijetesë e përgjithëshme)
IK	Insuficiencë Kardiake
BSA	Body Surface Area (Sipërfaqja trupore)

PASQYRA E FIGURAVE

Figura 1	Historia e shkurtër e kimioterapisë së kancerit të gjirit në fazat e hershme	16
Figura 2	Ilustrim i analizës Kaplan-Meier	23
Figura 3	Ekuacioni farmakoekonomik	27
Grafiku 4	Shpërndarja e skemave të kimioterapisë adjuvante në përqindje sipas viteve	38
Grafiku 5	Shpërndarja e grave (në përqindje) sipas relapsimit dhe momentit të ndodhjes së tij pas aplikimit të kimioterapisë CAF	41
Grafiku 6	Shpërndarja sipas grup moshave e relapsit të sëmundjes në gratë e trajtuara me skemën e kimioterapisë CAF	43
Grafiku 7	Tipi i kancerit në gratë e trajtuara me kimioterapinë CAF	43
Grafiku 8	Shpërndarja e grave të trajtuara me skemën CAF që relapsuan ose jo sipas raportit të prekjes së limfonodujve	44
Grafiku 9	Shpërndarja sipas vlerave hormonale e grave të trajtuara me kimioterapinë CAF	44
Grafiku 10	Shpërndarja e vendit të relapsit midis grave të trajtuara me CAF të cilat përjetuan relaps.	45
Grafiku 11	Shpërndarja e grave (në përqindje) sipas relapsimit dhe momentit të ndodhjes së tij pas aplikimit të kimioterapisë AC/T	48
Grafiku 12	Shpërndarja moshore e grave të trajtuara me kimioterapinë me bazë Taksane.	50
Grafiku 13	Tipi i kancerit në gratë e trajtuara me kimioterapinë AC/T	50
Grafiku 14	Shpërndarja e grave të trajtuara me skemën AC/T që relapsuan ose jo sipas raportit të prekjes së limfonodujve	51
Grafiku 15	Shpërndarja sipas vlerave hormonale e grave të trajtuara me kimioterapinë CAF	51
Grafiku 16	Shpërndarja e vendit të relapsit midis grave të cilat përjetuan relap (N=52)	52
Grafiku 17 (a dhe b)	Analiza dhe analiza logaritmike e mbijetesës Kaplan-Meier	56
Grafiku 18 (a dhe b)	Analiza dhe analiza logaritmike e mbijetesës Kaplan-Meier	60
Grafiku 19	Analizat e mbijetesës Kaplan-Meier	61
Figura 20	Pema vendimë marrëse për analizën e kosto/efikasitetit	70
Figura 21	Plani i Kosto/Efektivitetit	72

PASQYRA E TABELAVE

Tabela 1	Shkalla vjetore e incidencës për kancerin e gjirit	4
Tabela 2	Nëntipet molekularë të KGJ	8
Tabela 3	Detaje të studimeve të kimioterapisë adjuvante të përfshirë në metanalizën Cochrane	19
Tabela 4	Tipat e studimeve farmakoekonomike	26
Tabela 5	Skemat e kimioterapisë adjuvante të aplikuara në trajtimin e kancerit të gjirit në QSUT (2005-2011)	36
Tabela 6	Skemat e terapisë adjuvante të aplikuara tek gratë me kancer gjiri në QSUT	37
Tabela 7	Periudha e relapsit të kancerit midis grave të trajtuara me CAF	40
Tabela 8	Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe klinike sipas gjendjes së relapsit	41
Tabela 9	Shpërndarja e vendit të relapsit midis grave të cilat përjetuan relap (N=95)	45
Tabela 10	Periudha e relapsit midis grave të trajtuara me regjime me bazë Taksane	47
Tabela 11	Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe klinike sipas gjendjes së relapsit të grave me kancer gjiri të trajtuar me regjim me bazë Taksane	49
Tabela 12	Shpërndarja e kohës së relapsit midis grave të trajtuara me AC/T dhe CAF	54
Tabela 13	Përmbledhja e rasteve të gravë të trajtuara me Kimioterapi AC/T me apo pa Trastuzumab	58
Tabela 14	Krahasimi i përgjithshëm	60
Tabela 15	Përmbledhja e rasteve të gravë të trajtuara me Kimioterapi AC/T me apo pa Trastuzumab, vetëm në mesin e grave HER2+	61
Tabela 16	Çmimi i secilit bar citostatik të përdorur për KGJ sipas viteve	64
Tabela 17	Krahasimi i kostos së terapisë me bazë taksane, vitit 2010 dhe 2016	65
Tabela 18	Paraqitja e kostove dhe përfitimeve të secilës kimioterapi	66
Tabela 19	Harta e Kosto/Efikasitetin për AC/T ndaj CAF dhe AC/T-H ndaj AC/T	66
Tabela 20	Paraqitja e kostove dhe përfitimeve të secilës kimioterapi	68
Tabela 21	Përmbledhja e kostove dhe lidhjes me efikasitetin për secilën terapi	71

HYRJE

Kanceri i gjirit vazhdon të jetë një ndër shkaqet kryesore të vdekshmërisë në botë dhe në Shqipëri [1]. Në vendin tonë, kanceri i gjirit është kanceri më i shpeshtë tek gratë dhe i dyti më i shpeshtë në popullatë, pas kancerit të mushkërive. Trajtimi i sëmundjes përfshin: ndërhyrjen kirurgjikale, radioterapinë, dhe/ose kimioterapinë [2].

Kirurgjia dhe radioterapia indikohen në tumoret e lokalizuara ose të vecuara, kimioterapia rezervohet për tipet e kancerit sistemik ose të diseminuar. Kimioterapia mund të përdoret gjithashtu pas ndërhyrjes kirurgjikale si masë sigurie kundër metastazave mikroskopike ose para kirurgjisë për të ulur përmasat e masës që do të hiqet.

Kimioterapia adjuvante është dhënia e kimioterapisë pas trajtimit kirurgjikal të pacientes me qëllim për të vrarë ose inhibuar metastazat e instaluar që në fillim të diagnozës, por dhe ato të vendosura gjatë dekursit të sëmundjes. Kimioterapia adjuvante e kancerit të gjirit përfshin kimioterapinë me barna citostatikë të kombinuar në skema të ndryshme, hormonoterapinë dhe target terapinë me trastuzumab i cili jepet njëkohësisht me kimioterapinë me skema citostatikësh ose pas përfundimit të saj [3].

Kanceri i gjirit është një sëmundje e vështirë dhe çdo grua e përjeton atë ndryshe. Trajtimi që vendoset nga mjeku bazohet në disa faktorë që përfshijnë madhësinë e tumorit, shkallën e shpërhapjes dhe gradën e kancerit [4]. Shumica e grave të diagnostikuara me kancer gjiri trajtohen me skema kimioterapie adjuvante. Në planifikimin e skemës përkatëse të kimioterapisë që do të aplikohet merren në konsideratë disa faktorë si: mosha, ECG, madhësia e tumorit, histologjia e tumorit, prekja e limfonodujve nga kanceri, shkalla proliferative, të dhënat laboratorike hormonale, shprehja e HER2 dhe preferenca e pacientit.

Kimioterapia adjuvante është vlerësuar që ul me 35-72 % shkallën e vdekshmërisë [4]. Gjithashtu njëri ndër faktorët kryesor që luan rol në rezultatin e terapisë është statusi i nyjeve limfatike, pasi përfshirja në kancer e nyjeve ul shkallën e mbijetesës në pesë vjet [5]. Studimet e dekadave të fundit kanë treguar në mënyrë të vazhdueshme që kimioterapia ka sjellë rritje të mbijetesës pa sëmundje dhe mbijetesës së përgjithshme [6]. Aktualisht diskutimet nuk kanë të bëjnë me pranimin ose jo të aplikimit të kimioterapisë adjuvante, por me përzgjedhjen e skemave të kimioterapisë adjuvante të personalizuara me qëllim optimizimin e përfitimit nga kimioterapia.

Skemat e kimioterapisë të përdorura kanë kaluar në disa faza gjatë historisë së tyre. Në fillim të mesit të shekullit të 20-të u zhvillua skema e parë e kimioterapisë efektive (ciklofosfamid, metotreksat dhe 5-fluoruracil) CMF [7]. Në fund të shekullit të 20-të u fut në terapi skema e parë që përmbante antraciklina [8]. Skema CMF ishte një skemë e konsoliduar pa antraciklina, por për shkak të mungesës së përparësive ndaj skemës me antraciklina dhe kohëzgjatjes më të madhe të terapisë pothuajse u abandonua nga

onkologët në vitet 90-të. Megjithatë kjo skemë vazhdon të jetë e rëndësishme për ata pacientë të cilët nuk mund të përdorin skema me antraciklina dhe/ose taksane. Skema me bazë antraciklina (ciklofosamid, antraciklinë, 5-fluoruracil) CAF u bë në fund të viteve 70-të skema parësore e përdorur si kimioterapi adjuvante në kancerin e gjirit [9]. Kjo skemë humbi përparësinë si e përzgjedhura kryesore me futjen në terapi të taksaneve [7], të cilët dëshmuuan efektivitet më të lartë dhe disa efekte anësore më të pakta. Pas futjes në terapi në vitet 90-të si kimioterapi adjuvante, skemat me përmbajtje taksane (paklitaksel ose docetaksel) filluan të zëvendësonin plotësisht skemën me bazë antraciklinash. Skemat me bazë taksanesh janë ndër skemat më popullore të dekadave të fundit [10].

Qelizat e kancerit të gjirit që përmbajnë receptorët HER2 (HER2+) mund të trajtohen me trastuzumab të kombinuar me kimioterapinë e zakonshme [11]. Trastuzumabi është një antitrop i monoklonuar që përdoret si target kimioterapi në gratë me kancer gjiri me HER2 të shprehur; lidhet me receptorin HER2 duke ngadalësuar ndarjen dhe shumimin e qelizës kancerogjene [12].

Shkenca farmaceutike është vazhdimisht në kërkim të citostatikëve dhe kimiofarmaceutikëve të rinj më efikas dhe me efekte anësore sa më pak të shprehura. Ky efikasitet gjithnjë lidhet me rritjen e vazhdueshme të kostove të trajtimit të kancerit të gjirit [13]. Rritja e vazhdueshme e kostove ka bërë që të lindë nevoja e shfrytëzimit të burimeve të kufizuara në mënyrë sa më efektive që të jetë e mundur për pacientët me kancer gjiri dhe çdo lloj tjetër kanceri. Onkologët duan që pacientët e tyre të kenë përfitime shëndetësore sa më të mëdha të mundshme ndërsa financuesit, kryesisht qeveritë, janë të kufizuara në buxhete dhe shpesh herë janë të detyruar të bëjnë zgjedhje duke marrë në konsideratë jo vetëm efikasitetin por dhe kostot e ndërhyrjeve mjekësore. Farmakoeconomia kombinon këto dy objektiva duke vlerësuar vlerën e përfitimeve shëndetësore të pacientit nga shpenzimi i kryer për kimioterapi [14].

Ky punim u ndërmor me qëllim vlerësimin apo krahasimin e efektshmërisë dhe kosto/efektivitetit së dy terapive kryesore të trajtimit të kancerit të gjirit, terapisë me bazë antraciklina dhe asaj me bazë taksane, në gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me terapi adjuvante në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”. Gjithashtu, objektiv ishte dhe target terapia e kancerit të gjirit me trastuzumab si shtesë ndaj kimioterapisë adjuvante me bazë taksane. Për arritjen e qëllimit dhe objektivave të punimit u analizuan të dhënat e nxjerra nga kartelat e punktut pranë Shërbimit Onkologjik. Në vendin tonë, në periudhën e kryerjes së studimit, mungonte një regjistër (database) i kancerit i cili të na mundësonte evidenca të shpejta, të sakta dhe reale të situatës së kancerit të gjirit në Shqipëri dhe rezultateve të trajtimit të tij. Pas periudhës së vlerësimit të materialeve teorike, ndërtimit të skemës së nxjerrjes së të dhënave dhe punës së drejtpërdrejtë me kartelat, objektivat e studimit u përcaktuan bazuar dhe në informacionin e mundshëm për t’u studiuar, të disponueshëm në kartelat e punktut të kimioterapisë së QSUT. Të dhënat e nxjerra nga këto kartela, të hedhura sipas formatit të

përshtatur, përbënë databazën për studimin tonë. Analiza e tyre na dha mundësinë për të arritur në përfundime të vlefshme për efikasitetin e trajtimit adjuvant të kancerit të gjirit dhe vlerësimin e kosto/efektivitetit të terapive.

1. Kanceri i gjirit dhe trajtimi i tij

Zhvillimi dhe ndarja e qelizave të shëndetëshme i nënshtrohet një kontrolli të rreptë biokimik. Qelizat ndahen dhe proliferohen nën ndikimin e nxitësve të ndryshëm dhe janë subjekt i ndalimit të zhvillimit dhe të shkatërrimit qelizor të programuar (apoptozë). Në kancer këto procese të rregullta ç'rregullohen, qelizat zhvillohen dhe ndahen në mënyrë të pakontrolluar duke harxhuar energji dhe duke humbur si strukturën dhe funksionimin për shkak të paaftësisë për t'u ndarë në mënyrën e duhur. Për më tepër ndarja qelizore e pakontrolluar shoqërohet me aktivizimin e proceseve të vdekjes qelizore dhe në paqëndrueshmëri gjenetike [15].

Kanceri i gjirit është njëri nga shumë llojet e sëmundjeve kancerogjene që zhvillohen në trupin e njeriut. KGJ nuk është një sëmundje e vetme por një përmbledhje e disa sëmundjeve. Ky përkufizim i dedikohet faktit se KGJ është një sëmundje shumë heterogjene në nivel molekular, hispatologjik dhe klinik. Ky heterogjenitet sjell ndryshime të rëndësishme në dekursin klinik të sëmundjes dhe përgjigjen e vërejtuar ndaj trajtimit [16].

1.1 Epidemiologjia e kancerit të gjirit.

1.1.1 Situata epidemiologjike mbarëbotërore e kancerit të gjirit.

Në mbarë botën, kanceri i gjirit zë 22.9% të sëmundjeve kancerogjene, duke përjashtuar melanomën e lëkurës tek gratë. Në vitin 2018, kanceri i gjirit shkaktoi 458.503 vdekje në njerëz në të gjithë botën (13.7% e vdekjeve nga kanceri tek gratë). Kanceri i gjirit është mbi 100 herë më i shpeshtë tek gratë sesa tek burrat, megjithëse burrat kanë tendencë të kenë rezultate të ndryshme nga norma për shkak të diagnozave të vonuara [17,18].

Kanceri i gjirit është kanceri më i zakonshëm tek gratë. Ai zë 16% të të gjithë llojeve të kancerit që diagnostikohet tek gratë. Incidenca e KGJ ndryshon ndjeshëm në pjesë të ndryshme të globit. Ajo është më e ulët në vendet në zhvillim dhe më e lartë në vendet e zhvilluara [17,18].

Tabela 1 Shkalla vjetore e incidencës për kancerin e gjirit në botë. [17]

<i>Rajoni gjeografik</i>	<i>Shkalla vjetore e incidencës për kancerin e gjirit (raste të reja brenda një viti për 100,000 gra)</i>
Azia Lindore	18
Azia Jug-qendër e Jugut	22
Afrika Sub-Sahariane	22

Afrika Jug-jug-lindje,	26
Afrika e Veriut dhe Azia perëndimore	28
Amerika Jugore dhe Qendrore	42
Evropa Lindore	49
Eurova Jugore	56
Evropa Veriore	73
Oqeani	74
Evropa perendimore	78
Amerika e Veriut	90

Numri i rasteve në të gjithë botën është rritur ndjeshëm që nga vitet 1970, kjo kryesisht për shkak të modernizimit të jetesës dhe diagnostikimit të hershëm.

Kanceri i gjirit është i lidhur ngushtë me moshën dhe vetëm 5% e të gjitha kancereve të gjirit ndodhin tek gratë nën moshën 40 vjeç [17,18].

1.1.2 Situata epidemiologjike e kancerit të gjirit në Shqipëri.

KGJ është kanceri më i shpeshtë midis grave dhe kanceri i dytë më i shpeshtë në Shqipëri nëse përfshijmë dhe burra dhe gra. Epidemiologjia e kancerit të gjirit në Shqipëri është e krahasueshme me atë të vendeve të tjera me të ardhura të ngjashme me ne. Incidenca e KGJ ka pësuar rritje të vazhdueshme në tridhjetë vitet e fundit. Kjo ka ardhur për arsye të rritjes së moshës mesatare të popullsisë së Shqipërisë, të urbanizimit të vrullshëm dhe ndryshimeve të shpejta në stilin e jetesës [19-20].

Përqafimi i stilit perëndimor të jetës si: dieta, fertiliteti më i ulët, rritja e moshës së lindjes, ushqyerja e fëmijës me gji për një periudhë më të shkurtër, obeziteti, jeta sedentare, rritja e konsumit të alkoolit etj, kanë ndikuar në rritjen e rrezikut për KGJ në Shqipëri në tridhjetë vitet e fundit. Gjatë viteve 90-të, niveli i vdekshmërisë nga KGJ në Shqipëri pati një rritje të shpejtë. Kjo rritje vijoi edhe në vitet e para të 2000-shit. Nga regjistrat e mjekeve të familjes janë identifikuar 986 raste me KGJ në vitin 2018 kurse shtrimet në spital nga kanceri i gjirit nga viti 2009 në vitin 2017 janë dyfishuar. Mosha mesatare e personave në momentin e diagnostikimit me KGJ ka rezultuar 55 vjeç, kurse mosha mesatare e vdekjeve është 76.7 vjeç. Raporti vdekshmëri/incidencë për KGJ është 32% për vitin 2018-të por ka ardhur duke u ulur gjatë viteve të fundit [19-21].

Niveli i incidencës dhe niveli i vdekshmërisë për këtë kancer në Shqipëri janë rreth 50 dhe 16 për 100 000 gra. Sipas Regjistrat Kombëtar të Kancerit, diagnostikohen 700 raste të reja me KGJ në Shqipëri. Prirja është për një rritje të lehtë. Në vitin 2018 kishte 708 raste të reja të KGJ [19-21].

Nga ana tjetër është për t'u theksuar është fakti se vitet të fundit vihet re rritje e numrit të mamografive të kryera për ekzaminimin e KGJ në të gjithë vendin (nga 5,216 mamografi të kryera në vitin 2014 në 15,864 në vitin 2018). Incidenca e KGJ në Shqipëri sipas moshës është më ulët se në vendet e BE-së por më e lartë se vende si: Turqia, Egjipti apo Tunizia [19-21].

1.2. Etiologjia, zhvillimi i kancerit të gjirit.

Kanceri i gjirit (tumori malinj i gjirit) është një kancer që buron nga indi i gjirit, më shpesh nga pjesa e indit të brendshëm të kanalit të qumështit ose lobulet e furnizimit të këtyre kanaleve të qumështit. Kanceret me origjinë nga kanalet e gjirit njihen si karcinoma duktale; ato me origjinë lobulare njihen si karcinoma lobulare. Me kalimin e kohës, qelizat e kancerit mund të pushtojnë indet e shëndetshme pranë tyre dhe të arrijnë nyjet limfatike të nën-krahut, organe të vogla që filtrojnë substancat e huaja në trup. Nëse qelizat e kancerit arrijnë nyjet limfatike, atëherë ato hyjnë në rrugën që mund të transportojë qelizat kancerogjene në pjesë të tjera të trupit. Shkalla e kancerit të gjirit i referohet pikërisht përhapjes në distancë të qelizave kancerogjene nga vendi i shfaqjes së kancerit fillestar [22,23].

1.2.1 Faktorët e rrezikut

Faktorët e rrezikut të shfaqjes së kancerit të gjirit i ndajmë në faktorë risku që nuk mund të ndryshohen dhe faktorë risku që mund të ndryshohen. Faktorët e rrezikut që nuk mund t'i ndryshojmë janë:

Plakja. Rreziku për kancerin e gjirit rritet me moshën; shumica e kancereve të gjirit diagnostikohen pas moshës 50 vjeç.

Mutacionet gjenetike. Mutacionet e trashëguara të gjeneve të caktuara si BRCA1 dhe BRCA2. Gratë që kanë trashëguar këto mutacione gjenetike kanë rrezik më të lartë të kancerit të gjirit dhe kancerit të vezoreve.

Historia e menstruacioneve. Fillimi herët i menstruacioneve para moshës 12 vjeç dhe fillimi i vonë i menopauzës pas moshës 55 vjeç i ekspozojnë gratë ndaj hormoneve më gjatë duke rritur rrezikun për t'u prekur nga kanceri i gjirit.

Pasja e strukturave dense në pamjen e grafisë së gjinjve. Gjijnjtë e dendur kanë më shumë ind lidhës sesa indet yndyrore dhe kjo mund të bëjë të vështirë për të parë tumoret në një mamografi. Gratë me gjinj të dendur kanë më shumë gjasa të bëjnë kancer të gjirit gjatë jetës së tyre.

Histori personale e kancerit të gjirit ose sëmundjeve të caktuara jo kancerogjene të gjirit. Gratë që kanë pasur kancer të gjirit kanë më shumë të ngjarë të bëjnë kancer gjiri për herë të dytë. Disa sëmundje jo kancerogjene të gjirit si hiperplazia atipike ose karcinoma lobulare in situ shoqërohen me një rrezik më të lartë për t'u prekur nga kanceri i gjirit në vijim të jetës së pacientes.

Histori familjare e kancerit të gjirit ose vezoreve. Rreziku i një gruaje për kancerin e gjirit është më i lartë nëse ajo ka një nënë, motër ose vajzë (të afërm të shkallës së parë) ose shumë anëtarë të familjes në anën e nënës ose babait të familjes që kanë pasur kancer të gjirit ose vezoreve. Gjithashtu, pasja e një të afërmi mashkull të shkallës së parë me kancer të gjirit rrit rrezikun e një gruaje për të bërë kancer gjiri gjatë jetës.

Trajtimi me terapi me rreze. Gratë që bëjnë terapi me rreze në gjoks ose gjinj (psh për trajtimin e limfomës Hodgkin) para moshës 30 vjeç kanë një rrezik të shtuar për të bërë kancer gjiri në një fazë të mëvonshme të jetës së tyre.

Faktorët e rrezikut që mund të ndryshohen

Jeta sedentare. Gratë që nuk janë fizikisht aktive kanë një rrezik më të lartë për t'u prekur nga kanceri i gjirit.

Mbipesha ose mbipesha pas menopauzës. Gratë e moshuara që janë mbipeshë kanë një rrezik më të lartë për t'u prekur nga kanceri i gjirit sesa ato me një peshë normale.

Terapia me hormoneve dhe kontraktivë. Disa forma të terapisë zëvendësuese të hormoneve (ato që përfshijnë si estrogjen dhe progesteron) të marra gjatë menopauzës mund të rrisin rrezikun për kancer të gjirit kur merren për më shumë se pesë vjet. Disa kontraktivë orale (pilula kontraktive) rrisin rrezikun e kancerit të gjirit.

Historia riprodhuese. Të kesh shtatzëninë e parë pas moshës 30 vjeç, të mos ushqesh me gji fëmijën dhe të mos kesh kurrë një shtatëzani në jetë mund të rrisë rrezikun e kancerit të gjirit.

Pirja e alkoolit. Studimet tregojnë se rreziku i një gruaje për zhvillimin ose për të pasur kancerin e gjirit është në proporcion të drejtë me sasinë e alkoolit që konsumon[24].

1.3 Klasifikimi i kancerit të gjirit

Përcaktimi i llojit të kancerit të gjirit apo klasifikimi i kancerit të gjirit ka rëndësi për të planifikuar një terapi efektive si dhe për të vendosur një prognozë sa më të saktë. Klasifikimet më të përdorura janë dy tipe; Klasifikimi sipas nëntipit molekular të KGJ dhe sistemi i shkallëzimit TNM.

1.3.1. Klasifikimi sipas nëntipeve molekulare të kancerit të gjirit

Tumoret e gjirit mund të klasifikohen në katër nëntipe të ndryshme molekulare duke përdorur katër biomarkera të njohur: ER α , PR, HER2 dhe Ki-67 [25]. Ky tip klasifikimi molekular shpesh herë është referencë kryesore për prognozën dhe zgjedhjen e strategjisë terapeutike [26].

Luminal A është nëntipi më i zakonshëm i KGJ. Ai ka receptorët estrogenikë dhe progjestogenë të shprehur (ER α -pozitiv, PR-pozitiv) ndërsa HER2-negativ. Gjithashtu ka shprehje të ulët të Ki-67. Ky nëntip ka rezultatin më të mirë nga trajtimi me terapi hormonale [27].

Luminal B është i ngjashëm me luminal A por ka shprehje të lartë të Ki-67, i cili është një gjen i lidhur me proliferimin. Ky nëntip është më agresiv sesa luminal A [27, 28]. Pacientët që kanë nëntipi luminal B mund të përfitojë nga terapia hormonale në kombinim me trajtimin me Trastuzumab (Herceptin), në varësi të shprehjes së HER2 ose jo [29,30].

Në fund, kanceri negativ i trefishtë (TNBC) është një nëntip me prognozë të dobët për shkak të mungesës së barnave (28). Kimioterapia është trajtimi kryesor për këtë nëntip [31].

Tabela 2. Nëntipet molekulare të KGJ

Nëntipet	Biomarkerat	Terapia kryesore
Luminal A	ER+,Pgr+, HER2-, Ki 67 e ulët	Terapi hormonale
Luminal B	ER+,Pgr+, HER2+, Ki 67 e lartë	Terapi hormonale dhe Trastuzumab
HER2 i shprehur	ER-, Pgr-, HER2 +	Trastuzumab dhe Kimioterapia
Triple negativ	ER-, Pgr -, HER2-	Kimioterapia

1.3.2 Klasifikimi TNM i kancerit të gjirit

Klasifikimi TNM i KGJ është deklaruar nga American Joint Committee on Cancer (AJCC) dhe bazohet në kombinimin e madhësisë së tumorit (T), përfshirjen në kancer të nyjeve limfatike të krahut (N) dhe nëse tumori ka shfaqur metastaza apo jo (M). Përmes këtij klasifikimi mund të bëhet një parashikim mbijetese i sëmundjes (prognozë) [32,33].

Fazat kryesore të këtij klasifikimi të KGJ janë:

Faza 0 është faza para-kancerogjene, mund të jetë karcinoma në duktus (DCIS) ose karcinoma lobulare (LCIS)

Faza 1-3 përkufizohen si faza të ‘para’, pra faza të hershme me një prognozë të mirë.

Faza 4 është përkufizuar si faza e ‘avancuar’ dhe/ose ‘metastatike’ e kancerit, me rrjedhim prognozë të varfër [32,33].

1.3.3 Klasifikimi sipas histopatologjisë së kancerit të gjirit

Kanceri i gjirit nga pikëpamja histopatologjike ndahet në karcinoma duktales dhe lobulare. Shumica e kancereve të gjirit rrjedhin nga epiteliumi vijëzor i gypave ose lobulave të gjirit, dhe ky lloj kanceri klasifikohet si karcinoma lobulare. Karcinoma *in situ* është rritja në shkallë të ulët e numrit të qelizave kancerogjene ose para kancerogjene në inde të caktuara si në gypthat mamare pa pushtimin e indeve përreth. Ndërsa karcinoma invazive nuk kufizohet në indet fillestare të gjirit por ‘pushton’ edhe inde të llojeve të tjera që ndodhen pranë indeve të prekura [34,38].

Kur ndryshimi i qelizave fillon, ato marrin forma dhe përkufizime të ndryshme, në menyrë që të funksionojnë si pjesë e një organi. Qelizat kancerogjene humbin këtë diferencim. Në shkallëzimin e kancerit, qelizat tumorale zakonisht klasifikohen si të diferencuara mirë (shkallë e ulët), mesatarisht të diferencuara (shkallë e mesme) dhe pak të diferencuara (shkallë e lartë). Ato të grades së lartë kanë prognoze mjaft të pasaktë [34,38].

1.4 Receptorët e kancerit të gjirit

Qelizat e KGJ kanë receptorë në sipërfaqen e tyre, në citoplazmë dhe bërthamë. Hormonet lidhen me këto receptorë duke sjellë ndryshime qelizore. Qelizat e KGJ mund të kenë këto receptorë: receptorë të estrogenit (ER), receptorë të progesteronit (PR), dhe HER2+/neg.

Qelizat kancerogjene ER+ varen nga estrogenët për rritjen e tyre prandaj ato mund të trajtohen me barna që bllokojnë efektet e estrogenit (psh antiestrogjeniku, tamoxifen). Në përgjithësi kanë një prognozë të mirë.

Qelizat kancerogjene HER2+ kanë prognozë më të papritur dhe i përgjigjen barnave antitropa monoklonale, si trastuzumabi (në kombinim me kimioterapi). Terapia monoklonale ka përmirësuar ndjeshëm prognozën e sëmundjes..

Qelizat e KGJ që nuk kanë asnjërin nga të tre receptorët quhen themelore, ose trefish negative (triple negative) [34-38].

1.5 Trajtimi i kancerit të gjirit

Trajtimi i KGJ përfshin disa lloje terapish: terapinë kirurgjikale, radioterapinë, hormonoterapinë, kimioterapinë me citostatikë dhe target terapinë me Trastuzumab, imunoterapinë. Për të vendosur për terapinë që do përdoret duhet një diagnostikim i saktë dhe i kombinuar me disa metoda diagnostike: anamneza, ekzaminimi fizik, ekzaminimet imazherike (mamografia, ekografia, rezonanca magnetike), ekzaminimet histologjike (biopsia), ekzaminimet laboratorike [39].

Terapia kirurgjikale përdoret në çdo situatë dhe vazhdimësi të sëmundjes.

Kimioterapia adjuvante është kimioterapia që përdoret pas terapisë me kirurgji të gjirit dhe përbën 60 % të kimioterapisë së përdorur. Më poshtë paraqiten të dhëna teorike kryesisht mbi kimioterapinë dhe në vecanti kimioterapinë adjuvante me skemat CMF, skema me bazë antraciklina (CAF) dhe skema me bazë taksane (ACT) si dhe target terapia me trastuzumab që i shtohet kimioterapisë me bazë taksane, si objekt studimi në këtë punim.

1.5.1 Terapia Kirurgjikale

Terapia kirurgjikale përdoret në çdo situatë dhe vazhdimësi të sëmundjes. Qëllimet e përdorimit të kirurgjisë janë: Ndërrhyrje kirurgjikale shëruese që kanë synim heqjen e tumorit parësor në kufizimin mikroskopikisht të pastër së bashku me nyjet limfatike regjionale. Këto ndërhyrje kirurgjikale ndahen në ndërhyrje kirurgjikale që e heqin gjirin dhe ndërhyrje kirurgjikale që e ruajnë të pahequr gjirin. Mastektomia radikale bën heqjen e të gjithë gjirit, lëkurës mbi të, muskujve pektoralë dhe nyjeve limfatike aksilare në të tre nivelet [40-42].

Ndërkohë kemi dhe ndërhyrjet konservative (ruajtëse) të cilat heqin vetëm tumorin dhe një pjesë të indit mamar. Në këtë rast mund të hiqen dhe nyjet limfatike. Një lloj tjetër ndërhyrje kirurgjikale është dhe kuadrantektomia. Kjo lloj ndërhyrje bën heqjen e një kuadrati të gjirit ku është vendosur tumori së bashku me lëkurën dhe pjesën përkatëse të fascies pektorale. Ndërrhyrja kirurgjikale e njohur si diseksioni aksilar kryhet së bashku me kuadratin e gjirit ose me incizion të veçantë nga ai i kuadrantektomisë. Ndërsa në Tumorektomia kemi heqjen e tumorit dhe indit mamar pa heqje të lëkurës [40-42]. Në rast se përsëritet kanceri pas kirurgjisë konservative (ruajtëse) e sëmura i nënshtrohet mastektomisë [42].

1.5.2 Kimioterapia dhe barnat citostatik

Kimioterapia është trajtim sistemik që shkatërron qelizat kancerogjene që nga vendi ku kanceri ka filluar deri ku ka mbërritur në cdo pjesë të trupit. Në kimioterapi mund të përdoren disa barna. Në kimioterapinë e KGJ zakonisht përdoren kombinime të dy apo më shumë barnave si trajtim kimioterapeutik [43].

Kimioterapia, në fazat e hershme invazive të kancerit të gjirit ka si qëllim që të zhdukë çdo qelizë kancerogjene që mund të ketë mbetur në veprim pas operacionit dhe të zvogëlojë në këtë mënyrë rrezikun e rikthimit të kancerit tek pacienti. Ndërsa, në fazat e avancuara të kancerit të gjirit kimioterapia përdoret me qëllim që të shkatërrojë ose dëmtojë qelizat e kancerit sa më shumë që të jetë e mundur. Kimioterapia vepron ndaj qelizave kancerogjene, këto kanë si karakteristikë që ndahen me shpejtësi. Nga ana tjetër në organizëm ka dhe qeliza normale të cilat ndahen me shpejtësi si: qelizat e gjakut, gojës, zorrës, hundës, thonjve, vaginës dhe flokëve. Indirekt kimioterapia vret edhe këto qeliza por qelizat e shëndetshme të trupit mund të riparohen nga dëmi që shkakton kimioterapia. Kurse qelizat e kancerit nuk mund të riparojnë veten edhe pas ndërprerjes së kimioterapisë [43].

Efektet anësore që vijnë nga kimioterapia varen nga; regjimi që zgjidhet, sasia e mjekimit që merret, kohëzgjatja e trajtimit, shëndeti i përgjithshëm i pacientit. Efektet anësore të një pacienti janë të ndryshme nga një pacient tjetër që është nën të njëjtin regjim ose skemë kimioterapie [43].

1.5.2.1 Barnat Citostatik

Citostatikët ose barnat antineoplastik kanë në përgjithësi një mekanizëm veprimi që ndërhyjnë në sintezën qelizore, në funksionin e ARN-së, të ADN-së dhe të gjitha proteinat që janë të domosdoshme për jetën e qelizës. Të gjithë barnat citostatike janë helme sepse janë projektuar për të shkatërruar qelizën. Një citostatik ideal do të ishte ai që shkatërron vetëm qelizën e kancerit pa prekur qelizat e tjera. Fatkeqësisht bari ideal nuk ekziston akoma.

Preparatet kimioterapeutike, citostatikët, sipas vendit dhe mekanizmit të veprimit i klasifikojmë në pesë klasa të mëdha [43]:

Barnat alkilues

Antibiotikët antitumoralë

Antimetabolitët

Antimitotikët (Frenuesit e mitozës)

Frenuesit e topoizomerazës

Barnat alkiluese

Barnat alkiluese janë ndër përbërësit më të shpeshtë të skemave të kimioterapisë. Në këtë grup futet dhe grupi i citostatikëve me metale të rënda prej mekanizmit të tij të veprimit.

Barnat alkiluese që përdoren si kimioterapi antitumorale janë përbërës polifunksional që ndërhyjnë në procesin qelizor të materialit gjenetik.

Veprimi kryesor që jep efekt citotoksik është alkilimi i bazës guaninë në pozicionin N7 i cili ndërpret replikimin e ADN-së, transkriptimin e ARN-së dhe funksionet e tjera të lidhura me qelizën. Agjentët alkilues janë jospecifikë sepse ato ndërhyjnë në proceset qelizore që nuk varen nga cikli qelizor. Ato dobësojnë funksionin qelizor duke formuar lidhje kovalente me grupet aminike, karboksilike, sulfhidril dhe fosfat në molekulat biologjikisht të rëndësishme. Vendet më të rëndësishme të alkilimit janë ADN, ARN dhe proteinat [43].

Në këtë grup futen:

Preparatet e azotuaara mustard dhe aziridinat: ciklofosfamidi, melfalane, klorambucil, mekloretamine, isfofamid.

Etileniminat: tiotepa, heksametilmelaminë.

Alkilsulfonatet: busulfan, nitrozurea: karmustinë, lomustinë.

Hidrazinat dhe triazinat: prokarbazinë, dakarbazinë, temazolamid.

Komponimet e platinit: cisplatinë, karboplatinë, oxaliplatinë.

Ciklofosfamidi

Ciklofosfamidi përdoret gjerësisht për mjekimin e leucemisë kronike limfocitike, të limfomës dhe të tumoreve solide si kanceri i gjirit etj. Jepet nga goja ose injektohet në venë dhe është joveprues derisa të metabolohet në mëlçi. Një metabolit urinar i ciklofosfamidit, akroleina, mund të shkaktojë cistit hemorragjik; ky është një ndërlikim serioz dhe në qoftë se shfaqet, ciklofosfamidi normalisht nuk duhet përdorur më. Shtimi i marrjes së lëngjeve, p.sh. 3 - 4 l në ditë, pas injektimit në venë, do të ndihmonte në mënjanimin e këtij ndërlikimi [43].

Antibiotikët antitumorale

Antibiotikët antitumoral e kryejnë veprimin e tyre citotoksik nëpërmjet shumë mekanizmave. Mekanizmi kryesor i këtyre agjentëve përfshin dëmtimin direkt të ADN-së me anë të interlokacionit i cili shkakton dëmtimin dhe thyerjen e heliksit të ADN dhe dëmtimin e sintezës së ADN dhe ARN. I rëndësishëm është kontributi i mekanizmave të tjera shtesë ose plotësuese siç është formimi i radikaleve të lira, çlirimi i joneve specifike me dëmtim oksidativ të qelizës dhe frenimi i topoizomerazës II në regjionin e ADN transkriptuese aktive.

Në këtë grup veçojmë antraciklinat që janë derivate të kërpudhave të gjinisë *Streptomyces*. Radikalet e lira të oksigjenit që formohen nga produktet ndërmjetëse reduktuese të doksorubicinës janë arsye e kardiotoksicitet të njohur të antraciklinave[43].

Antraciklinat: doksorubicinë, epirubicinë, idarubicinë, daunorubicinë.

Antibiotikë të ndryshëm; bleomicinë, mitomycinë, mitoksantron.

Kromomicinat; daktinomicinë, plikamicinë,

Antraciklinat janë grupi më i madh i antibiotikëve tumoralë.

Doksorubicina (Adriamicina)

Doksorubicina është një nga barnat antitumorale më të suksesshme dhe më të përdorshme. Përdoret për mjekimin e leucemisë akute, limfomave dhe të disa tumoreve solide si kanceri i gjirit dhe të tjerë. Përdoret me perfuzionim të shpejtë, zakonisht në intervale prej 21 ditësh. Dalja jashtë vene shkakton nekrozë të rëndë të indeve. Nga efektet e padëshiruara më të zakonshme mund të përmenden: të përzierat e të vjellat, frenimi i palcës së kockave, alopecia dhe mukoziti. Bari jashtëqitet kryesisht me rrugë biliare dhe shtimi i përqendrimit në bilirubinë është një tregues që dikton uljen e dozës. Nga efektet e padëshirueshme më të rëndësishme mund të përmenden: mielosupresioni, kardiotoksiciteti, alopecia, stomatiti, të përzierat, të vjellat, diare. Dozat e larta kumulative shoqërohen me shfaqjen e kardiomiopatisë. Personat me sëmundje të mëparshme të zemrës dhe të moshuarit duhen mjekuar me kujdes. Kardiotoksiciteti mund të manifestohet me takikardi (përfshirë takikardinë supraventrikulare) dhe ndryshime në EKG.

Doksorubicinë (si klorhidrat) përdoret në trajtë pluhuri për injeksion. Kundërrindikohet në frenim akut të palcës së kockave, sëmundje të rënda të zemrës. Doksorubicina duhet përdorur vetëm nën mbikqyrjen e mjekut me përvojë në terapinë me citotoksikë. Gjatë mjekimit me doksorubicinë duhen mbikqyrur me kujdes rezultatet e analizave të gjakut periferik, për shkak të mundësisë së deprimimit të palcës së kockave, i cili mund të bëhet evident rreth 10 ditë nga fillimi i përdorimit. Doksorubicina mund të jetë e dëmshme për fetusin dhe prandaj nuk duhet përdorur në gratë shtatzëna dhe në ato që i ushqejnë fëmijët me gjë. Ajo është irrituese për lëkurën dhe indet[43].

Antimetabolitët

Antimetabolitët janë një grup i madh i agjentëve citostatik që janë përdorur që në vitin 1940. Antifolinikët ishin të parët që u zbuluan dhe metotreksati ishte bari i parë citostatik që u përdor (në 1950) për të trajtuar pacientët me sëmundje metastatike.

Këta agjentë janë analogë strukturorë të metabolitëve të perfshirë në sintezën e ADN-së dhe ARN-së. Efekti i tyre citostatik realizohet duke konkuruar me metabolitët normal dhe duke u vendosur te zinxhirët e ADN-së dhe ARN-së. Në këtë menyrë veprojnë në fazën S të ndarjes qelizore dhe kanë efekt të ulët në qelizat në fazën G0. Duke vepruar në fazën S

jane mjaft të efektshëm tek tumoret me shkallë të lartë shumimi. Antimetabolitët janë preparate që me rritjen e dozës nuk ka rritje të mëtejshme të shkatërrimit të qelizave (përfshirë bën vetëm 5-Fluoruracili) [43].

Nëngrupet janë: Analogët e folateve, të purinave, të pirimidinave, të adenozinës.

Antifolinikët, antagonistët e acidit folik; metotreksati.

Antipirimidinikët, antagonistët e pirimidinës: 5 fluorouracili, kapecitabina, gemcinabina, citarabina.

Antagonistët purinik: merkaptopurina, tioguanina.

5-Fluorouracili

Fluoruracili mund të përdoret nga goja, por zakonisht injektohet në venë. Përdoret për mjekimin e një numri tumoresh solide, përfshirë kancerin e kolonit dhe të gjirit. Mund të përdoren edhe lokalisht për disa leziona malinje të lëkurës. Helmueshmëria nuk është e zakonshme, por mund të shkaktojë frenim të palcës së kockave, mukozit dhe rrallëherë edhe një sindrom cerebral. Mund të përdoret lokalisht edhe në trajtë kremi.

Fluorouracili tolerohet në mënyrë të kënaqshme në qoftë se respektohen doza dhe mënyra e përdorimit. Megjithatë përshkruhen edhe efekte të padëshirueshme si: të përziera, të vjella, diarre, alopeci, skuqje e lëkurës, dermatit, hiperpigmentim, fotosensibilizim, urtikarie, bronkospazma, shok anafilaktik, dhembje prekordiale, ndryshime në EKG, iskemi, infarkt miokardi, ataksi, neurit i nervit optik, anemi, leukopeni, trombocitopeni, sekretim i theksuar lotësh. Në rastin e shokut anafilaktik, duhen marrë masat e zakonshme mbrojtëse [43].

Antimitotikët (Frenuesit e mitozës)

Citostatikët antimitotikë janë barna me prejardhje bimore. Nje sërë barnash antitumorale janë izoluar nga burime natyrore si: bimë, bakterie, myqe etj. Barnat kryesore antitumorale e kanë prejardhjen nga alkaloidet bimore. Alkaloidet e Vinkës (vinkristina, vinblastina) janë nxjerrë nga një bimë e quajtur *Vinca rosea*. Taksanet nxirren nga lëvorja e drurëve të gjinisë *Taxus*. Alkaloidet e vinkës dhe taksanet janë agjentë antimikrotubularë. Podofilotoksinat ndodhen në rizomën dhe rrëshirën e *Podophyllum peltatum* dhe *Podophyllum emodi*. Alkaloidet bimore janë agjentë antitumorale specifike të ciklit qelizor me efikasitet në veçanti ndaj tumoreve me proliferim të shpejtë. Ato e sulmojnë qelizën gjatë fazave të ndryshme të ndarjes së saj. Prej tyre prodhohen derivatet gjysëmsintetike, që përdoren si antitumoral, si etoposidi, tenoposidi. Analogët e kamptotekanit prodhohen nga *Camptotheca acuminata*. Derivatet gjysëmsintetik të podofilotoksinës dhe analogët e kamptotekanit njihen si inhibitor të topoizomerazës [43].

Alkaloidet e vinkës lidhen me tubulinën duke bllokuar boshtin mitotik në fazen M, në një vend të ndryshëm nga paklitakseli dhe kolkicina dhe pengojnë polimerizimin në mikrotubulat. Si pasojë inhibojnë formimin e boshtit mitotik duke bllokuar mitozën në metafazë [43].

Taksanet; paklitaksel dhe docetaksel, derivate gjysëmsintetikë të nxjerra nga *Taxus* spp. Ato bllokojnë polimerizimin e mikrotubujve. Këto barna bllokojnë zbërthimin, rrisin stabilitetin e mikrotubujve duke frenuar ciklin qelizor në fazë. Një gjë e tillë sjell akumulim në qelizë të mikrotubuleve të shpërndara dhe vdekje të qelizave. Docetakseli është më i fuqishmi prej tyre [43].

Nëngrupet janë:

Alkaloidet e vinkës, vinkristina, vinblastina dhe vinorelbina.

Taksanet: paclitaksel dhe docetaksel

Podofilotoxinat: etopozid dhe tenipozid

Analogët e kamptotekanit: irinotekan dhe topotekan

Paklitaksel

Paklitakseli bën pjesë në grupin e taksaneve. Ai perfuzionohet në venë. Paramjekimi rutinë me një kortikosteroid, një antihistaminik dhe një antagonist të receptorëve H₂ të histaminës është rekomanduar për të parandaluar reaksionet e rënda të mbindjeshmërisë; reaksionet e mbindjeshmërisë mund të shfaqen në raste të rralla, përveç paramjekimit, ndonëse më të zakonshmit janë vetëm bradikardia dhe hipotensioni asimptomatik. Paklitakseli mund të japë edhe efekte të tjera të padëshirueshme si: mielosupresioni, neuropatia periferike dhe defektet e përçimit kardiak me aritmi (të cilat në përgjithësi janë pothuajse asimptomatike). Ai shkakton edhe alopeci dhe dhembje muskulore; të përzierat dhe vjellat janë të lehta ose mesatarisht të rënda. Paklitakseli përdoret si injeksion, në trajtë tretësire për perfuzion venoz vetëm për përdorim spitalor. Indikimet e tij janë për kancerin e ovarëve, kancerin e gjirit dhe kancerin e mushkërive. Në kancerin e ovarëve, përdoret i kombinuar me cisplatinë në sëmundje të përparuar ose reziduale pas laparotomisë. Paklitakseli përdoret në kancerin e gjirit, lokalisht i përparuar ose metastazik, i kombinuar me barna të tjera citotoksike ose i vetëm (kur ka dështuar mjekimi me citotoksikët e tjerë ose ka qenë i papërshtatshëm). Gjithashtu përdoret në kimioterapinë adjuvante të kancerit të gjirit me noduj pozitivë pas mjekimit me antraciklina dhe/ose ciklofosamid. Kundërintikimi kryesor është dëmtimi i rëndë i funksionit të mëlçisë, periudha e shtatzënisë dhe e ushqyerjes së fëmijëve me gji [3,13,21].

Docetakseli

Docetakseli është licensuar për t'u përdorur në kancerin e gjirit, lokalisht të përparuar ose metastazik dhe në kancerin e mushkërive me qeliza jo të vogla, rezistent ndaj barnave të tjera citotoksike apo si kimioterapi fillestare, i kombinuar edhe me barna të tjera citostatike. Ai është licensuar edhe për kancerin e prostatës, rezistent ndaj hormoneve. Gjithashtu përdoret i kombinuar me barna të tjera citotoksike, në adrenokarcinomën gastrike dhe në kancerin e kokës dhe të qafës. Përdorim shumë të rëndësishëm përbën përdorimi si mjekim adjuvant i kancerit të gjirit të operueshëm me limfonoduj të prekur.

Efekt i padëshirueshm i tij është mbajtja e lëngjeve (zakonisht në trajtë të edemave të këmbëve që përkeqësohen gjatë mjekimit), të cilat janë rezistente ndaj mjekimit. Mund të shfaqen reaksione mbindjeshmërie. Deksametazoni i përdorur nga goja rekomandohet për të ulur mbajtjen e lëngjeve dhe reaksioneve të mbindjeshmërisë.

Docetakseli është në formë tretësire për injeksion venoz. Indikimet e Docetakselit janë terapia adjuvante për kancerin e gjirit me noduj të operueshëm, i kombinuar me doksorubicinë dhe ciklofosfamid, i kombinuar me doksorubicinën për kimioterapinë fillestare të kancerit të gjirit të përparuar ose metastazik, ndërsa i vetëm ose i kombinuar me kapecitabinën për kancerin e përparuar ose metastazik të gjirit, në rastet kur kimioterapia citostatike me antraciklina ose barnat alkiluese ka dështuar. Kundërintikohet në periudhën e shtatzënisë dhe e ushqyerjes së fëmijëve me gji. Docetakseli duhet përdorur me kujdes në dëmtimin e funksionit të mëlçisë [3,13,21].

1.5.3 Skemat e kimioterapive të kombinuara në trajtimin e kancerit të gjirit

Në fillim të mesit të shekullit të 20-të u zhvillua për herë të parë skema e parë e kimioterapisë efektive CMF (ciklofosfamid, metotreksat dhe 5-fluorouracil). Ndërsa në fund të shekullit të 20-të u fut në terapi skema e parë që përmbante antraciklina. Për shkak të përparësisë të antraciklinave skema CMF u zëvendësua shumë shpejt, ajo tani përdoret vetëm në disa raste të caktuara ose në disa pacientë që nuk mund të përdorin as antraciklina as taksane. Skemat me bazë Taksane erdhën më vonë dhe pothuaj i zëvendësuan antraciklinat, për shkak të superioritetit të tyre në efektivitet dhe efekteve anësore më të pakta. Skemat me bazë taksanesh janë skemat më popullore të dekadave të fundit si kimioterapi adjuvante e KGJ.



1600 PK	Shekulli 17-19	Fillimi i sh. 20të	Fundi i shekullit të 20-të			
Raportimet e para të kancerit të gjirit.	Përdoret kirurgji radikale për të trajtuar KGJ	Kimioterapia e parë efektive CMF	Kimioterapia bëhet më pak radikale me futjen e radioterapi	Futja e skemës së parë me përmbajtje antraciklina në terapi	Taksanet i shtohen kimioterapisë	1998, trastuzu mabi u aprovua

Figura1. Historia e shkurtër e kimioterapisë së kancerit të gjirit në fazat e hershme [44].

1.5.3.1 Skema CMF

CMF është një skemë që ka në përbërje citostatikët; Ciklofosfamid, Metotreksat dhe 5-Fluoruracil. Jepet për një vit çdo 3 javë.

Evidencat e para për skemat e kimioterapisë adjuvante sistemike për KGJ filluan në 1968 nga grupi kërkimor NSABP, i cili hetoi rolin e citostatikut tiotepa pas operacionit [45]. NSABP krahasoi pacientët që morën citostatikun melfalan për 5 ditë rresht çdo 6 javë për 2 vjet me ata që morën placebo (46). Të dyja studimet evidentuan përmirësim të dukshëm në grupin e pacientëve që morën kimioterapi kundrejt atyre që morën placebo. Në një studim tjetër të kryer në Itali nga *Bonadonna et al.* (1976) u vërejt efekti i kombinimit të ciklofosfamidit, metotreksatit dhe 5 fluoruracilit çdo muaj për 1 vit krahasuar me një grup kontrolli të pacientëve pa trajtim kimioterapeutik si terapi adjuvante. Pas 27 muajsh studimi, relapsi i kancerit ndodhi në 24% të 179 pacientëve të kontrollit dhe në 5.3% të 207 grave që u trajtuan me kimioterapi adjuvante CMF [47].

Përparësia ishte statistikisht domethënëse në të gjitha nëngrupet e pacientëve. Pacientët me katër ose më shumë nyje limfatike të prekura nga kanceri kishin numër më të lartë relapsi sesa ato me më pak nyje limfatike të prekura [47].

Pas këtij studimi CMF u konsiderua si kimioterapia adjuvante e përzgjedhur për pacientët me KGJ.

1.5.3.2 CAF, Skema me bazë-Antraciklina.

Antraciklina u përfshi në kimioterapinë e kancerit të gjirit në vitet 1990, me qëllim që të zvogëlohej kohëzgjatja e trajtimit, numri i vizitave në spital dhe nevoja për barna kundër të vjellave. Sic theksohet dhe më lart, CMF klasike ka për dy javë ciklofosfamid për secilin cikël dhe jep shumë nauze dhe të vjella për një kohë të gjatë [45]. Në proven e parë u krahasua Antraciklinë dhe Ciklofosfamid (AC) me CMF por nuk u vërejt asnjë avantazh efikasiteti, ndoshta edhe për shkak të kohëzgjatjes së shkurtër të trajtimit dhe heqjes së 5-fluoruracil dhe metotreksatit nga kombinimi. Në studimet që pasuan u pa përparësia e antraciklinave kundrejt CMF dhe kjo bëri që për 30 vite skema me bazë antraciklina të ishte skema e përzgjedhur për trajtimin e KGJ. CMF dhe AC u bënë referenca për zhvillimin e skemave të reja dhe më efektive të kimioterapisë.

Në përpjekjet e hershme për të përmirësuar efikasitetin e CMF, u testuan disa skema të reja dhe u provuan disa kombinime siç ishte dhe skema CAF (5-FU, doksorubicinë dhe ciklofosfamid). Kjo është një skemë kimioterapie me 6 cikle, ku një antraciklinë (doksorubicinë ose epirubicinë) zëvendësoi metotreksatin e skemës CMF. Doza të ndryshme të barnave u testuan deri sa u arrit në një skemë CAF me 6 cikle çdo tre javë[45].

1.5.3.3 AC/T, Skema me bazë Taksane

Në vitet 1970, filloi zhvillimi i taksaneve si barna të reja citostatike. Këto barna ishin përdorur për disa dekada në KGJ metastatik [48] Eksperienca e mirë në këto raste bëri që të përfshihen shpejt, paklitaksel-i ose doksetaksel-i në skema të ndryshme të kimioterapisë adjuvante të ndryshme me qëllim vlerësimin përmes evidencave shkencore [49,50]. Në Shtetet e Bashkuara, AC e ndjekur nga paclitaksel në një model të njëpasnjëshëm u pa se qe më efektive sesa vetëm AC [49]. Kjo skemë më pas u përshpejtua duke u dhënë çdo 2 javë dhe jo më çdo 3 javë.

Një tjetër zhvillim i madh në këtë drejtim u shënuar për KGJ nga Grupit Ndërkombëtar Kërkimor (BCIRG) -001, në të cilin 5-fluoruracili përbërës i regjimit FAC (fluorouracil, antraciklinë, ciklofosamid) u zëvendësua nga doksetaksel, që është regjimi: taksane, adriamicinë dhe ciklofosamid (TAC) [51]. Studimi tregoi se TAC siguroi një përmirësim të ndjeshëm të efikasitetit krahasuar me FAC. Një grup tjetër kërkuesish, Grupi Francez i prof. Roche et al. modifikoi FEC në një skemë dhënie të njëpasnjëshme në të cilin tre cikle të FEC ndiqeshin nga tre cikle të doksetakselit (FEC-T) [52]. Që atëherë, FEC-T është një skemë e përdorur si kimioterapi adjuvante në KGJ.

Efikasiteti më i lartë në trajtimin e KGJ si pasojë e shtimit të taksaneve tek antraciklinat, mund të shpjgohet dhe me anë të mekanizmave të ndryshëm të veprimit si në nivelin qelizor ashtu edhe në atë molekular të këtyre barnave. Një kombinim i tillë ndihmon për të kapërcyer rezistencën ndaj të dy barnave nëse përdoren veçmas. Antraciklinat funksionojnë duke u ndërlidhur në ADN, prishja e riparimit të ADN-së si pasojë e inhibimit të topoizomerazës-II dhe gjenerimi i radikaleve të lira shkaktojnë apoptozë të qelizave [53]. Ndërsa, taksanet funksionojnë duke u lidhur me mikrotubulat, vecanerisht me b-tubulinën dhe stimulojnë fosforilimin e b-tubulinës që çon në stabilizimin e mikrotubulave, dhe parandalimin e depolimerizimit ku gjatë procesit të ndarjes së qelizës ndodh vdekja e saj. Doksorubina ndikon në enzimën e përfshira në riparimin e ADN-së dhe kontrollin e ciklit qelizor si gjenet TOP2A, MLH1, MSH2, TP53 dhe ERCC2. Ndërkohë enzimën kryesore të përfshira në veprimin e paklitaksel-it janë b-tubulina dhe c-erb 2. Sidoqoftë, të dy antraciklinat-taksanet ndajnë një mekanizëm të përbashkët të rezistencës ndaj barnave i cili mund të shpjgohet dështimin e këtij kombinimi në kimioterapinë adjuvante të KGJ. Shprehja e tepërt e glikoproteinës-1/P dhe proteinat e rezistencës janë përgjegjëse për rezistencën ndaj të dy kategorive të barnave. Kuptimi më i mirë i mekanizmave të rezistencës ndaj këtyre kombinimeve mund të ndihmojë për të arritur në kombinime sa më efektive [54].

1.5.3.3.1 Studimet e randomizuara mbi efikasitetin e kimioterapive adjuvante me bazë taksane.

Në tabelën 3 paraqiten të dhëna të studimeve klinike të kimioterapisë adjuvante të përfshirë në metaanalizën Cochrane [55]

Tabela 3: Studime të randomizuara të kimioterapisë adjuvante të kancerit të gjirit. [55]

Emri i studimit	Numri i pacientëve	Kimioterapia	Kimioterapia krahasuese
CALGB 9344[56]	3121	AC x 4 P x 4	AC x 4
Jones[57]	1016	DC x 4	AC x 4
BCIRG 001[58]	1491	DAC x 6	FAC x 6
E2197[59]	2889	AD x 4	AC x 4
ECTO[60]	904	AP x 4 CMF x 4	A x 4 CMF x 4
GEICAM 9906[61]	1248	FEC90 x 4 P x 8	FEC90 x 6
HECOG[62]	595	E x 4 P x 3 CMF x 4	E x 4 CMF x 4
NSABP B-28 [63]	3059	AC x 4 P x 4	AC x 4
FinHer[64]	1010	D x 3 (+/- T) FEC60 x 3	Vin x 3 (+/- T) FEC60 x 3
PACS 01[65]	1999	FEC100 x 3 D x 3	FEC100 x 6
Taxit 216[66]	972	E x 4 D x 4 CMF x 4	E x 4 CMF x 3
BIG 2-98[67]	2887	A x 3 D x 3 CMF x 3 AD x 4 CMF x 4	A x 4 CMF x 3 AC x 4 CMF x 3

Studimet e randomizuara që kanë treguar përfitim në mbijetesë pa sëmundje (DFS) nga shtimi i taksaneve.

Studimi NSABP-B28 u botua në 2005 dhe është një nga studimet që i futi taksanet në histori për trajtimin adjuvant të KGJ.

Pacientët e përfshirë në studim u randomizuan për të marrë ose 4 cikle AC (grupi AC) ose 4 cikle AC të ndjekura nga 4 cikle paklitaksel (grupi AC-T). Ky studim u karakterizua nga përdorimi i një doze më të lartë të paclitakselit që është 225 mg / m² pa profilaksi primare. Studimi tregoi se ka një përfitim në DFS në grupin e trajtuar me

kimioterapinë adjuvante AC-T krahasuar me grupin e trajtuar me kimioterapinë AC. DFS 5-vjeçare rezultoi 76% në grupin e AC-T krahasuar me 72% për grupin e trajtuar me AC. Nga studimi nuk u vërejt të kishte ndonjë përfitim të dukshëm në Mbijetesën e përgjithëshme nga shtimi i taksaneve në terapinë me antraciklinë.

Vetëm 75% e pacientëve në grupin e trajtuar me AC-T e përfunduan kimioterapinë, kjo mund të jetë arsyeja për mungesën e përfitimit në mbijetesën e përgjithëshme. Duhet ditur se gjatë studimit kishte 7 vdekje të cilat mund t'i dedikohen kimioterapisë me bazë taksane. Për sa i përket efekteve anësore vetëm 3% e pacientëve në grupin e trajtuar me taksane AC-T zhvilluan neutropeni febrile ndërsa 18% neurotoksicitet të shkallës III në të njëjtin grup [63].

Grupi i studiuesve spanjoll publikoi studimin e tij GEICAM-9906 në 2008. Në studim u aplikua regjimi javor paklitakseli, vetëm 8 javë në vend të 12 javëve. Në mënyrë rastësore nga 1246 pacientët e studimit, me nodujt limfatikë të prekur nga kanceri (noduj pozitivë) në të dy grupet e studimit, grupi i parë mori 6 cikle kimioterapi adjuvante FEC dhe grupi i dytë mori 1 cikël kimioterapi adjuvante FEC i ndjekur nga 8 cikle të paklitakselit javor 100 mg / m^2 (FEC-P).

Nga studimi rezultoi ndryshim statistikisht domethënës në DFS nga shtimi i paklitakselit javor në FEC kur krahasohet vetëm me FEC adjuvante. Përfitimi në mbijetesë pa sëmundje varet nga numri i limfonodujve të prekur nga kanceri dhe madhësia e tumorit [61].

Studime të randomizuara që nuk kanë treguar përfitim nga shtimi i taksaneve.

Një nga studimet pa përfitim nga shtimi të taksaneve si kimioterapi adjuvante është studimi ndërgrupor i trajtimit të kancerit të gjirit në Amerikën e Veriut (E 2197) që u botua në 2008 dhe krahasoi 4 cikle ndihmëse AC me 4 cikle ndihmëse doksorubicin-doksetaksel (60 mg / m^2) AT. Në studim u përfshinë 2882 paciente të prekura nga KGJ, ndër to dhe paciente me status negativ të prekjes së limfonodujve dhe pacientë me 1-3 nyje positive.

Rezultatet treguan se DFS 5-vjeçar ishte 85% në të dy grupet e studimit ($P = 0.78$), megjithatë në analizat e nëngrupeve kishte një trend më të mire DFS në pacientët me ER / receptor progesteron (PR) negativ ($P = 0,02$) dhe ata me ER pozitiv / PR negativ ($P < 0,01$). Neutropenia e shkallës 3 ishte 26% në grupin e trajtuar me AT kundrejt 10% në grupin AC ($P < 0,05$). Ka disa arsye pse ky studim rezultoi negativ në lidhje me përfitimin nga përdorimi i taksaneve. Një nga arsyet e mundshme është se pacientët me nyje negative ishin të përfshirë në studim dhe përbënin 66% të popullatës së studimit. Arsye të tjera që mendohet se kanë ndikuar në rezultatin negativ ishin aplikimi i dozës

më të ulët të doksetakselit (60 mg / m²); si dhe aplikimi për kohë të shkurtër i terapisë me taksane, vetëm 4 cikle AT [59].

Studimi UK-TACT, i botuar në 2009 është një shembull tjetër i studimeve që nuk treguan përfitim statistikisht të rëndësishëm nga shtimi i taksanëve në antraciklinat në trajtimin adjuvant të kancerit të gjirit. Për këtë rezultat negativ ka dy shpjegime të mundshme. E para është se përfshinte të dy llojet e pacientëve, ata me nyje limfatike të prekura nga kanceri dhe pacientët me limfonoduj negativë. Taksanet japin përparësi në pacientët me limfonoduj pozitivë. Arsyeja e dytë është se grupi i kontrollit mori një trajtim të gjatë, i cili është 8 cikle skemë FEC ose 4 cikle FEC i ndjekur nga 4 cikle të tjerë të CMF, në kontrast me të dy studimet NSABP dhe BCIRG ku grupi i kontrollit ka marrë përkatësisht vetëm 4 cikle AC dhe 6 cikle FAC [68].

Një tjetër rast i rezultatit negativ ishte studimi MA-21 nga Kanada, i cili gjithashtu përfshinte në studim dhe pacientët me limfonoduj të paprekur nga kanceri dhe në grupin e kontrollit u përdor si skemë kimioterapie CEF [69].

1.5.4 Target terapia, Trastuzumab

Në pacientët ku kanceri ka të shprehur proteinën HER2, një antitrop monoklonal i njohur si trastuzumab (Herceptinë) përdoret krahas kimioterapisë për të bllokuar aktivitetin e proteinës HER2 në qelizat kanceroze të gjirit. Kjo jep ngadalësim të rritjes së KGJ. Në rastin ku kanceri është mjaft i zhvilluar, trastuzumab i përdorur në kombinim me kimioterapinë mund të ngadalesojë rritjen dhe në të njëjtën kohë të përmirsojë ose zgjasë mbijetesën e pacientit. Disa studime klinike kane konfirmuar se përdorimi i trastuzumab pas kirurgjisë mund të përmirësojë gjendjen e të prekurit. Mbishprehja e receptorit HER2 mund të identifikohet në afërsisht 20% të neoplazive invazive të gjirit (70). HER2-pozitiv (HER2 +) në KGJ karakterizohet nga një sjellje biologjikisht agresive dhe prognozë më e keqe kur krahasohet me tumoret HER2 negativë. Përpara egzistencës së terapive anti-HER2, gratë e diagnostikuara në fazë të hershme me KGJ-HER 2+, shfaqnin një kohë relapsi të kancerit dukshëm më të shkurtër. Përveç rikthimit më të shpejtë të kancerit ato shfaqnin vdekshmëri më të lartë dhe rritje të incidencës së metastazave [71]. Shtimi i trastuzumabit në kimioterapinë sistemike standarde ka çuar në një përmirësim të dukshëm në rezultatet e mbijetesës [72]. Aktualisht, pacientët me KGJ HER2 + trajtohen në të gjithë botën me një kombinim të kimioterapisë plus trastuzumab. Në ditët e sotme trastuzumab është agjenti i vetëm monoklonal për trajtimin e KGJ. Vitet e fundit, janë hedhur në treg disa trastuzumab barna biosimiliar pas përfundimit të patentës së barit Herceptinë (Trastuzumab) [73,74]. Përveç profilit të përgjithshëm inkurajues dhe pozitiv të sigurisë së trastuzumab, një efekt anësor që tërheq vëmendjen është kardiotoksiciteti.

Forma farmaceutike e Trastuzumabit është pluhur për injeksion.

Ky bar kundërrindkohet në rastet e dispepsisë së rëndë gjatë qëndrimit në qetësi; periudhë e ushqyerjes së fëmijëve me gji. Trastuzumabi duhet përdorur me kujdes në insuficiencë kardiake simptomatike, në të sëmurët me të dhëna të mëparshme për hipertension, sëmundje të arteres koronare, aritimi të pakontrolluara dhe gjatë periudhës së shtatzënisë. Efektet e padëshirueshme që lidhen me perfuzionimin janë të ngjethura, ethe, reaksione mbindjeshmërie, si: anafilaksi, urtikarie dhe angioedema; simptoma gastrointestinale; kardiotoxicitet, dhembje gjoksi, hipotension; çrregullime të të shijuarit; ankth, depresion, pagjumësi, përgjumje, marrje mendsh, parestezi, dridhje, asteni, neuropati periferike, hipertoni, mastit; infeksion i traktit urinar; leukopeni, ekimozë, edemë, humbje në peshë, artralgi, mialgi, artrit, dhembje kockash, ngërçe të kërcirit; ekzantema, kruarje, djersitje, tharje lëkure, alopeci, akne, ngjyrosje e thonjve.

Përdorimi me antraciklinat

Përdorimi në të njëjtën kohë i trastuzumabit me antraciklinat shoqërohet me kardiotoxicitet. Përdorimi i antraciklinave madje edhe pas ndërprerjes së mjekimit me trastuzumab mund të shtojë rrezikun e kardiotoxicitetit dhe po të jetë e mundur duhet mënjeluar për të paktën 24 javë. Në qoftë se është e nevojshme që të përdoret një antraciklinë, atëherë funksioni i zemrës duhet mbikqyrur me kujdes.

1.6 Analiza Kaplan-Meier për vlerësimin e efikasitetit të terapive

Analiza Kaplan-Meier është një metode analitike statistikore që aplikohet për të treguar efektivitetin e trajtimeve të përdorura tek pacientët. Në thelb të kësaj analize qëndron momenti kur trajtimi i përdorur mbi pacientin nuk jep më dobi ose sëmundja përsëritet apo në raste të tjera pacienti nuk jeton më. Sa më larg në kohë të shtyhet ky moment për pacientin (përsëritja e sëmundjes apo largimi nga jeta) aq më efektiv rezulton të jetë trajtimi i përdorur [75-79].

Nëpërmjet kësaj analize mund të krahasohet jo vetëm gjendja finale ose e njohur ndryshe maksimumi i kohës për të cilën vëzhgohet pacienti por ofron informacion shumë të dobishëm lidhur edhe për periudhën afatshkurtër të trajtimit. Kështu në figurën e mëposhtme paraqitet rezultati i gjeneruar nga analiza Kaplan-Meier për tre trajtime të ndryshme: Trajtimi A, Trajtimi B dhe Trajtimi C. Siç vërehet të tre trajtimet nisin në të njëjtën pikë (majtas, lart), ku shuma kumulative e pacientëve pa sëmundje është 1. Pra të gjithë janë pa sëmundje në këtë moment. Ecuria e këtyre lakoreve tregon efektivitetin e secilit trajtim. Trajtimi B qëndron sipër dy trajtimeve të tjera deri në momentin kohor “4” gjë që nënkupton se deri në këtë moment është trajtimi më efektiv. Mirëpo pas këtij momenti në kohë trajtimi B rezulton të jetë më pak efektiv pasi personat e trajtuar me këtë metodë “pakësohen” gjithnjë e më shumë me kalimin e kohës. Shtyrja më e madhe në kohë me anë të kësaj metode është deri në momentin kohor “7”. Trajtimi A e shtyn më

shumë kthimin e sëmundjes kur krahasohet me trajtimin B. Pacienti më “me fat” mund ta shtyjë kthimin e sëmundjes deri në momentin kohor të shënuar në figurë me “10”. Përtej këtij momenti nuk shihet asnjë individ që jeton apo që nuk i është kthyer sëmundja. Nga ana tjetër, trajtimi C reflekton efektivitet gjithnjë më të lartë krahasuar me trajtimin A. Për më shumë Trajtimi C rezulton të jetë më efektiv sepse personat e trajtuar me këtë metodë kapërcejnë edhe kufirin maksimal të kthimit të sëmundjes (momenti kohor “10” në grafik). Thënë ndryshe, persona të trajtuar me teknikën C kanë shanse ta kapërcejnë plotësisht sëmundjen dhe të mos vuajnë më prej saj. Shkurtimisht ky është interpretimi i analizës Kaplan-Meier, analizë kjo që do të përdoret në këtë studim [75-79].

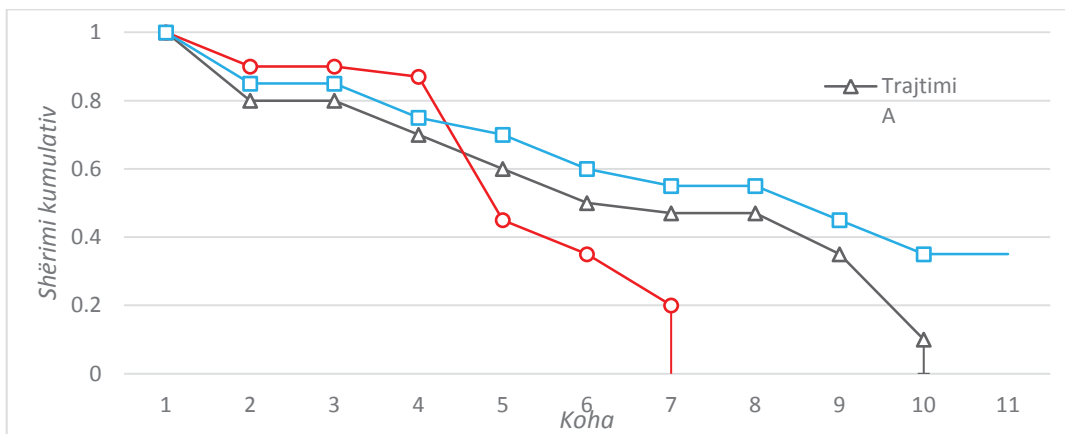


Figura 2 Ilustrim i analizës Kaplan-Meier

2. Farmakoekonomia

2.1 Analiza ekonomike në shëndetësi

Ekonomia shëndetësore është një shkencë e cila vlerëson kostot dhe përfitimet e strategjive shëndetësore. Ajo jep informacion të nevojshëm për marrjen e një vendimi të drejtë në lidhje me një politikë shëndetësore të caktuar [70].

Objektivi i kësaj shkence është të përcaktojë përdorimin apo shfrytëzimin sa më eficient të një sasive të caktuar monetare apo burimesh të tjera të disponueshme me qëllim vjeljen e përfitimeve maksimale. Por, nga ana tjetër, nuk duhet harruar se jo gjithmonë prioriteti i kujdesit shëndetësor fokusohet në përdorimin sa më eficient të burimeve të disponueshme. Kështu shpesh konsiderohen me përparësi vlera sociale dhe etike apo politika të ndryshme. P.sh. shpesh mund të konsiderohet primar kujdesi për pacientët terminalë, apo pacientët që vuajnë nga sëmundje serioze që kanë pak shpresë për mbijetesë, pa marrë në këtë rast në konsideratë aspektin ekonomik. [70].

Farmakoekonomia është një degë e ekonomisë shëndetësore, e cila merr në konsideratë veçanërisht terapinë me barna. [70] Farmakokonomia është një degë relativisht e re por që kohët e fundit ka marë zhvillim të vullshëm dhe aplikohet gjerësisht në vendimmarrje. Dy janë arsyet kryesore që çuan në lindjen dhe zhvillimin e farmakoekonomisë si një shkencë më vete:

1) E para lidhet me nevojën e përdorimit eficient të burimeve të disponueshme të cilat janë të limituara. (80) Farmakoekonomia ka gjetur përdorim të gjerë në rrethet mjekësore në stabilizimin e praktikave të vlerësimit klinik, të protokolleve të trajtimeve farmakologjike me barna. Në departamentet e tjera mjekësore përgjegjëse për shpenzimet shëndetësore studimet farmakoekonomike shërbejnë si një element i rëndësishëm në vendimmarrje [80].

2) Arsyeja e dytë lidhet me faktin që për aprovimin (regjistrimin) e një bari të ri nevojitet të plotësohen dy kritere bazë: kriteri “efikasitet-siguri-tolerancë” dhe ai i “kosto-efektivitetit” [82]. Kriteri i dytë është i rëndësishëm për përcaktimin e çmimit të barit dhe përfshirjen e tij në skemat e rimbursimit apo listat e barnave të strukturave të mëdha të shërbimeve shëndetësore (spitale, qendra mjekësore trajtimi etj [80].

2.2 Rëndësia e farmakoekonomisë

Për herë të parë, interesi për metodat ekonomike në sistemin shëndetësor fillon të shfaqet në vitet 60-të. Aplikimi i këtyre metodave fillimisht identifikohet nën termin e analizave kosto-përfitim kryesisht të fokusuar në programe parandalimi dhe diagnostikimi, por sidomos ristrukturimi të shërbimit shëndetësor. Në vitet 70, në literaturën mjekësore vihet re prezenca e instrumenteve të vlerësimit ekonomik të barnave. Të privileguara të kësaj kohe janë analizat kosto-efikasitet. Vlerësimet ekonomike të trajtimeve farmakologjike zhvillohen në vitet 80, kur vihen re studimet e para të rëndësishme dhe të suksesshme

mbi cimetidinën që do të kishin një ndikim të konsiderueshëm në të ardhmen. Janë shumë studime të tjera të rëndësishme që u financuan nga industria farmaceutike si p.sh. për terapitë e reja antihipertensive (kaptoprili) [82]. Në fund të viteve 80 dhe me fillimin e viteve 90, një numër i madh kompanish farmaceutike financuan studime të rëndësishme të vlerësimit ekonomik të barnave, duke shpërhapur kështu gjerësisht termin “farmakoekonomi”.

Dy dekadat e fundit, literatura mjekësore përmban gjerësisht studime dhe analiza farmakoekonomike ku më të zakonshmet janë analizat e kostoeftektivitetit. Shumë autoritete regullatore të barnave (FDA, EMEA dhe autoritete të tjera nacionale) kërkojnë që në procesin e regjistrimit të barnave, kompania prodhuese së bashku me provat e efektivitetit, sigurisë dhe tolerancës për një bar të ri, të paraqesë edhe ato të kostoeftektivitetit [82].

Amerika është vendi që harxhon më tepër në sektorin e kujdesit shëndetësor, rreth 17.3% të buxhetit (GDP) për vitin 2016 ose, e thënë ndryshe, rreth 7681 \$ për person [81]. Kostot e shërbimit shëndetësor janë rritur çdo vit më shumë se niveli mesatar i inflacionit. Rritja e vazhdueshme e kostove ka bërë që të lindë nevoja e shfrytëzimit të burimeve të kufizuara në mënyrën sa më eficiente dhe efektive që të jetë e mundur. Klinikistët duan që pacientët e tyre të përfitojnë të ardhurat shëndetësore më të mira të mundshme dhe financuesit kërkojnë të menaxhojnë kostot e projekteve të tyre shëndetësore në mënyrën sa më eficiente. Farmakoekonomia kombinon këto dy objektiva duke vlerësuar vlerën e të ardhurave shëndetësore që ka përfituar pacienti nga shpenzimi i kryer për mjekime dhe shërbime të tjera të kujdesit shëndetësor.

Studimet farmakoekonomike janë me interes të veçantë për kompanitë farmaceutike [82]. Pas zhvillimit të një bari të ri, pas vlerësimit të efikasitetit, sigurisë dhe tolerancës së tij, kompania prodhuese është e interesuar në vlerësimin e kosto-efikasitetit të këtij bari.

Farmakoekonomia është gjithashtu e vlefshme për farmakologët klinikistë jo vetëm në momentin e prezantimit të një alternative të re, të përcaktimit të terapisë apo protokollit standard, por edhe gjatë kryerjes së studimeve klinike që tashmë gjithnjë e më shumë po përfshijnë brenda tyre elemente dhe ngjyra ekonomike. Farmakoekonomia luan një rol të rëndësishëm në procesin e përcaktimit të çmimit të barit dhe rimbursimit të tij [82].

2.3 Tipet e studimeve farmakoekonomike

Ekzistojnë katër tipa bazë studimesh farmakoekonomike: analizat e minimizimit të koston, analizat kosto-efektivitet, analizat kosto-dobishmëri dhe analizat kosto-përfitim. Çdo metodë i mat kostot në njësi monetare, por ato ndryshojnë përsa i përket matjes dhe krahasimit të të ardhurave shëndetësore. Tabela e mëposhtme tregon se sa ndryshojnë

tipat e ndryshëm të vlerësimit farmakoekonomik përsa i përket matjes së përfitimit dhe mënyrës së paraqitjes së rezultateve.

Tabela 4: Tipat e studimeve farmakoekonomike

Metoda e vlerësimit farmakoekonomik	Matja e të ardhurave (përfitimet shëndetësore).	Sintezë e kostove dhe përfitimeve
Analiza e minimizimit të koston	Supozohet të jenë ekuivalente dhe mund të marrin çdo formë (p.sh. numri i rasteve të detektuara, zvogëlim i nivelit të kolesterolit, vite jetë)	Kosto shtesë të terapisë A në relacion me ato të B
Analiza të kosto-efektivitetit	Përfitimet shëndetësore gjatë terapive maten në njësi natyrore të njëjta	Kosto për vit jetë të fituar, kosto për jetë të shpëtuar, kosto për pacient të shëruar etj.
Analiza të kosto-dobishmërisë	Përfitimet shëndetësore gjatë terapive vlerësohen në njësi të njëjta në bazë të preferencave individuale	Kosto për VJCP (Vite Jete Cilësorë të Përshtatur) të fituar
Analiza të kosto-përfitimit	Të matura në njësi të njëjta ose të ndryshme dhe vlerësohen gjithmonë në njësi monetare (p.sh. vlera që një pacient dëshiron të paguajë për të parandaluar një vdekje apo për të zvogëluar ekspozimin ndaj një rreziku	Përfitime neto = përfitime minus kosto, raporti përfitime/kosto= përfitime/kosto

Farmakoekonomia i referohet disiplinës shkencore që krahason vlerën e një medikamenti ose terapie farmaceutike me një tjetër që mund të ketë rezultate të ngjashme ose të njëjta. Farmako-ekonomia është një nën-disiplinë e ekonomisë shëndetësore [80]. Një studim farmako-ekonomik vlerëson koston (në terma monetare) dhe efektet (të shprehura në terma monetare, efikasiteti ose përmirësimi të cilësisë së jetës) e një produkti

farmaceutik. Studimet farmako-ekonomike shërbejnë për drejtimin dhe shpërndarjen optimale të burimeve për kujdesin shëndetësor, në një format të standardizuar dhe të bazuar në shkencë [81]. Farmakoekonomia përqendrohet në vlerësimin ekonomik të farmaceutikës, dhe mund të përdorë analizën e uljes së kostos, analizën e përmirësimit të kostos, analizën e efektivitetit të kostos ose analizën e përdorimit të kostos. Vitet e jetës cilësore janë qëllimi dominues i interesit në vlerësimet farmakoekonomike, dhe shumë studime përdorin analizën kosto-për-QALY (quality adjusted life years). Vlerësimet ekonomike bëhen bashkë me prova të kontrolluara dhe përdorin modele vendim-analitike.

Farmakoekonomia është përkufizuar si përshkrimi dhe analiza e kostos të terapisë farmaceutike ndaj sistemeve të kujdesit shëndetësor dhe shoqërisë. Ajo identifikon, mat dhe krahason kostot dhe pasojat e produktit farmaceutik dhe shërbimit. Si metodë përdoret për vlerësimin dhe krahasimin e kostove totale të disa opsioneve terapeutike dhe trajtuese dhe rezultatet e lidhura me këto opsione. Një paraqitje grafike do ishte e mundur nëse do e paraqisnim si një ekuacion: ku kemi nga një anë inputet (kostot) e përdorura për marrjen dhe përdorimin e medikamentit, dhe rezultatet e këtij procesi në lidhje me shëndetin.

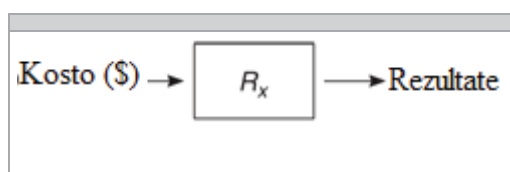


Figura 3: Ekuacioni farmakoekonomik

Qendra e ekuacionit, e simbolizuar si R_x përfaqëson produktin mjekësor ose medikamentin. Nëse matet vetëm ana e majtë e ekuacionit pa marrë parasysh rezultatet, kjo do ishte analizë kostoje (analizë pjesërisht ekonomike). Nëse matet vetëm ana e djathtë e ekuacionit pa marrë parasysh koston, kjo do ishte një analizë klinike. Në mënyrë që analiza të jetë farmakoekonomike, duhen marrë parasysh të dy anët e ekuacionit dhe të konsiderohen në mënyrë krahasuese.

Gjithashtu ekziston një lidhje mes farmakoekonomisë dhe kërkimeve rezultative. Kërkimet rezultative janë përkufizuar si një përpjekje për të identifikuar, matur dhe vlerësuar rezultatin përfundimtar të shërbimeve të kujdesit shëndetësor. Ato përfshijnë jo vetëm pasojat klinike dhe ekonomike por edhe rezultate si shëndeti i pacientit dhe kënaqësia e tij në kujdesin e marrë. Farmakoekonomia është një lloj kërkimi rezultativ por jo çdo kërkim rezultativ është një hulumtim farmakoekonomik.

2.3.1 Tipet e kostos

Kostot llogariten për vlerësimin e burimeve (ose inputeve) që përdoren në prodhimin e një rezultati. Farmakoekonomia i kategorizon kostot në katër tipa. Kostot materiale direkte janë kostot më të zakonshme që maten. Këto janë inputet mjekësore që përdoren direkt për trajtimin. Shembuj kostosh mjekësore janë kostot e lidhura me produktet farmaceutike, vizitat mjekësore, vizitat në urgjencë dhe shtrimet në spital. Kostot direkte jo mjekësore, janë ato që lidhen me trajtimin po nuk kanë natyrë mjekësore. Shembuj të këtyre kostove janë kosto e udhëtimit në spital ose zyrën mjekësore, pagesa e dikujt për tu kujdesur për fëmijët e pacientit, ushqimi dhe qëndrimi që i nevojitet pacientit ose personave shoqëruar gjatë një trajtimi larg qytetit të origjinës. Kostot indirekte janë kostot që vijnë si rezultat i humbjes së produktivitetit për shkak të trajtimit për sëmundjen ose vdekjen. Duhet të përmendim që termi financiar kosto indirekte, që përdoret për kostot e vazhdueshme që nuk lidhen në mënyrë direkte me kostot e biznesit, ndryshon nga termi ekonomik që i referohet humbjes së produktivitetit të pacientit ose familjes së tij për shkak të sëmundjes. Kostot e paprekshme përfshijnë kostot e dhimbjes fizike, vuajtjes, ankthit ose lodhjes që ndodh si rrjedhojë e sëmundjes. Këto kosto është e vështirë të maten me vlera.

Trajtimi i një sëmundje mund t'i përfshijë të katër tipat e kostos. Për shembull kosto e kirurgjisë do përshinte të gjithë kostot direkte mjekësore, ato indirekte, direkte jo mjekësore dhe ato të paprekshme. Shumica e studimeve të fushës mjekësore përfshijnë vetëm kosto direkte mjekësore. Kjo mund të jetë e përshtatshme në varësi të objektivit dhe perspektivës së studimit. Për shembull nëse objektivi është matja e kostove të spitalit për dy procedura që ndryshojnë në kosto direkte (përdorimi i dozave të ndryshme), por që priten të kenë kosto jo mjekësore, indirekte dhe të paprekshme që janë të njëjta, është e panevojshme matja e të gjitha tipave të kostove. Që të përcaktohet cilat kosto janë të rëndësishme për matje, perspektiva e studimit duhet përcaktuar paraprakisht. Në farmakoekonomi, perspektiva është termi që përshkruan kostot e kujt janë të rëndësishme bazuar në qëllimin e studimit [82]. Teoritë ekonomike sugjerojnë që perspektiva më e përshtatshme është ajo sociale. Kostot sociale do përfshinin kostot e kompanisë së sigurimit, pacientit dhe kostot indirekte si rrjedhojë e uljes së produktivitetit. Megjithatë kjo perspektivë shihet rrallë në literaturën farmakoekonomike. Perspektivat më të gjendura në studime farmakoekonomike janë ato institucionale dhe perspektiva e pagesit. Kjo e fundit mund të përfshijë kostot e pacientit, ose kombinimin e këtij të fundit dhe palëve të treta.

Sipas OBSH, që një trajtim të jetë **shumë kosto-efektiv** ICER (indeksi kosto shtesë për përfitim shtesë) duhet të jetë sa 1 GDP per capita e vendit. Që një trajtim të jetë **kosto-efektiv** ICER (indeksi kosto shtesë për përfitim shtesë) duhet të jetë sa 1-3 GDP per

capita e vendit. Nëse gjatë analizës kosto-efikasitet për një terapi del ICER më I madh se 3 GDP per capita vendase atëherë ky trajtim **nuk është kosto-efikas** [83].

3. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT

3.1 Qëllimi i studimit

Vlerësimi i kosto-efektivitetit të regjimit të kimioterapisë me bazë taksane dhe regjimit me bazë antraciklina, të aplikuara si kimioterapi adjuvante në gratë e diagnostikuara me kancer gjiri në QSUT "Nënë Tereza", Tiranë. Gjithashtu, vlerësimi i kosto/efikasitetit të target terapisë me Trastuzumab, të aplikuar krahas regjimit me bazë taksane në gratë e diagnostikuara me kancer gjiri të trajtuara në QSUT "Nënë Tereza", Tiranë.

3.2 Objektivat e studimit

1. Paraqitja e terapive adjuvante që aplikohen në trajtimin e kancerit të gjirit në QSUT.
2. Evidentimi dhe analizimi i karakteristikave demografike dhe klinike sipas periudhës së relapsit për gratë e trajtuara me kimioterapi adjuvante me skemë me bazë Antraciklina (CAF).
3. Evidentimi dhe analizimi i karakteristikave demografike dhe klinike sipas periudhës së relapsit për gratë e trajtuara me kimioterapi adjuvante me skemë me bazë Taksanet (AC/T).
4. Krahasimi i efikasitetit midis kimioterapisë me skemë me bazë Antraciklina dhe kimioterapisë me bazë Taksane nëpërmjet aplikimit të analizës Kaplan-Meier.
5. Vlerësimi i efikasitetit të target terapisë me Trastuzumab i përdorur krahas kimioterapisë me bazë taksane në gratë me KGJ kundrejt atyre të pa trajtuara me target terapi nëpërmjet aplikimit të metodës Kaplan-Meier.
6. Analiza e kosto/efikasitetit të kimioterapisë me bazë Taksane dhe Antraciklina si dhe terapisë me Trastuzumab të aplikuar krahas kimioterapisë me bazë Taksane.

4. MATERIALI DHE METODA

Ky është një studim retrospektiv rast për rast i kryer në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë pranë Shërbimit të Onkologjisë. Për realizimin e punimit u përdorën kartelat e punktut të pacienteve të diagnostikuara me kancer gjiri, të operuara dhe që filluan trajtimin me kimioterapi adjuvante gjatë periudhes 2005-2011. U ndoq ecuria e tyre, për mbijetesë pa sëmundje, që nga periudha e trajtimit me kimioterapi adjuvante deri në 60 muaj ose deri në kohën e përsëritjes së kancerit-relapsit. Të dhënat nga kartelat u hodhën në një databazë në Exel sipas një formati të përgatitur. Nga kartelat e disponuara u seleksionuan për studim të mëtejshëm ato që i përkisnin pacienteve që përmbushnin kriteret e përfshirjes në studim.

4.1 Popullata e marrë në studim

Kriteret e përfshirjes së pacientëve në studim janë:

Paciente gra

Mosha e pacientes deri në 70 vjeç

Pacientet t’i përkisnin stadi të zhvillimit të sëmundjes nga stadi I (T1, N0, M0) DERI NE III C (çdo T, N3, M0).

Të trajtuara me kimioterapi adjuvante pas terapisë primare, kirurgji të gjirit.

Kritere të përjashtimit të pacientëve nga studimi përfshijnë:

Mosha e pacientëve mbi 70 vjeç

Pacientë meshkuj

Kancer gjiri metastatik dhe sëmundjet shoqëruese.

Kancer gjiri i patrajtuar me kimioterapi.

Trajtim me kimioterapi neoadjuvante.

4.2 Evidentimi i të dhënave

Në studim u përfshinë të dhënat e nxjerra nga kartelat për gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me kimioterapi adjuvante. Studimi është bazuar në ndjekjen e ecurisë së tyre që nga periudha e fillimit të kimioterapisë adjuvante për pesë vite me rradhë (60 muaj) ose deri në momentin e relapsit (përsëritjes së kancerit). Kështu ndjekja maksimale për gratë që e filluan trajtimin në vitin 2005 dhe nuk relapsuan ishte deri në vitin 2010; për ato që e filluan në vitin 2006-të deri në 2011-të e me rradhë ato që e filluan kimioterapinë në vitin 2011-të e mbyllën ndjekjen 60 mujore gjatë vitit 2016-të.

Të dhënat e fundit të mara i përkasin vitit 2016-të. Siç theksohet dhe më sipër gratë që patën rikthim të sëmundjes u ndoqën deri në momentin e relapsit.

Pas hedhjes së të dhënave ndër vite, sipas formatit të përcaktuar që pëfshinte variabëlën përkatës, të dhënat u pastruan nga rastet të cilat nuk kishin ndjekje 60 muaj të reflektuar në kartelën mjekësore. Kështu më tej, rastet që u përfshinë në analizë ishin 673 gra të diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me terapi adjuvante nga të cilat 559 gra ishin trajtuar me terapi CAF dhe AC/T, në vitet 2005-2011.

Pacientët u ndanë fillimisht në dy grupe sipas llojit të skemës kimioterapike adjuvante të marrë, përkatësisht: skema bazuar në antraciklina dhe skema e bazuar në taksane. Pika fundore (endpoint) e këtij studimi, siç theksohet dhe më lart, ishte Mbijetesë pa sëmundje (Disease Free Survival), e përkufizuar si koha (apo periudha) nga operacioni deri në përsëritjen (relapsimin) e sëmundjes, në formën e një relapsi lokal në gjiri (përfshirë këtu dhe karcinomën duktale *in situ*) ose përsëritje në nyje (relapsi nodal) si dhe kanceri metastatik.

Një pjesë e këtyre pacientëve të trajtuara me terapi me bazë taksane dhe që rezultojnë me HER2 të shprehur janë trajtuar me kimioterapi adjuvante me barin trastuzumab (herceptinë)

Për secilën paciente nga kartelat përkatëse u nxorrën të dhënat për variabëlën e poshtëshënuara të rëndësishme për realizimin e studimit. Theksojmë se në disa kartela kishte mangësi në të dhëna. Për këtë shkak jo për çdo paciente ka të dhëna të plota për secilin variabël.

Variabëlën e marra në studim

- Moshë- Moshë e pacienteve në momentin e fillimit të kimioterapisë. Variabëlën është ndarë në këto nëngrupe: **1.** Nën 35 vjeç, **2.** 36-45 vjeç, **3.** 46-55 vjeç dhe **4.** mbi 56 vjeç
- Viti- Viti i fillimit të kimioterapisë. Variabëlën është i ndarë në këto nëngrupe; **1.** Paciente të vitit 2005, dmth paciente që kanë filluar kimioterapinë në vitin 2005 **2.** 2006 **3.**2007, **4.**2008, **5.**2009, **6.**2010, **7.**2011. Lloji- Tipi histologjik i kancerit. **1.** Duktal, **2.** Lobular, **3.** Lloje të tjera
- Madhësia- Dimensionin e tumorit i shprehur sipas stadifikimit **1.** T1-2, **2.** T3
- Limfonodujt- Numri i limfonodujve të prekur nga sëmundja (shtrirja e metastazës në limfonoduj) i marrë sipas ekzaminimit histopatologjik. **1.** Limfonoduj negativ (të paprekur), **2.** 1-3 Limfonoduj të prekur, **3.** Me shumë se tre limfonoduj të prekur.
- Hormonet- Statusi hormonal i qelizës kancerogjene për çdo pacient i klasifikuar në 6 grupe. Grupet standard janë katër por deri në vitin 2007, në vendin tonë nuk kryhej analiza për identifikimin e receptorëve të HER 2 tek pacientet, prandaj

janë dhe dy grupe më teper (1-shi dhe 2 -shi) ku HER 2 klasifikohet si i panjohur. Përkatësisht: **1.** Estrogjen-Progesteron negativ (HER-2 i panjohur), **2.**Estrogjen-Progesteron pozitiv (HER-2 i panjohur), **3.**Estrogjen-Progesteron pozitiv (HER-2 negativ), **4.**Estrogjen-Progesteron pozitiv (HER-2 pozitiv), **5.**Estrogjen-Progesteron negativ (HER-2 negativ), **6.**Estrogjen-Progesteron negativ (HER-2 pozitiv). Në çdo paciente janë bërë analizat e receptorëve hormonal. Sipas protokollit të shërbimit të onkologjisë në QSUT receptorët e estrogjenit dhe progesteronit konsiderohen pozitive nëse > 1% e qelizave tumorale shfaqin shprehje nga imunohistokimia (IHC). Pacientet konsiderohen HER2+, pozitivë për receptorin e faktorit të rritjes epidermale njerëzore 2, kur kanë një rezultat 3+ nga IHC.

- Regjimet e kimioterapisë adjuvante të përdorur në KGJ. Në përgjithësi aplikohen këto lloje regjimesh të kimioterapisë adjuvante që janë: **1.CAF 2.CMF, 3.AC-CMF, 4. AC/T, 5. FEC.**

Dy skemat kryesore të kimioterapisë dhe që janë objekt analize në këtë studim janë skema CAF e përbërë nga ciklofosamid, antraciklinë dhe fluoruracil (kimioterapi me bazë antraciklina ose terapia me e vjeter) dhe skema 4AC/4T e përbërë nga (antraciklina, ciklofosamid dhe taksane (kimioterapia me bazë taksane, skemë kimioterapie më e re).

Skema e zakonshme dhe më e vjetër e bazuar në antraciklina përbëhet nga 5-fluoruracili 600mg/m², doksorubicinë 60 mg/m², ciklofosamid 600mg/m² çdo tre javë për gjashtë cikle. Skema e kombinuar taksane dhe antraciklina është një skemë e bazuar në antraciklina në katër ciklet e para (doksorubicinë 60mg/m², ciklofosamid 600mg/m², docetaksel 80mg/m²) e ndjekur ose nga paklitaksel javor ose docetaksel tre-javor për katër cikle.

Gjithashtu, në lidhje me regjimet e kimioterapisë adjuvante të përdorura, është analizuar: nëse pacientja ka përdorur trastuzumab (herceptinë) po/jo. Krahas skemës me bazë taksane në disa raste është aplikuar edhe target terapia me trastuzumab (herceptinë). Target terapia përdoret vetëm në pacientët me HER2 të shprehur.

- Koha (apo peridha) e relapsit është koha nga operacioni në përsëritjen (relapsimin) e sëmundjes, në formën e një relapsi lokal në gji (përfshirë këtu dhe karcinomën duktale *in situ*) ose përsëritje në nyje (relapsi nodal) si dhe kanceri metastatik. Të dhënat për relapsimin të nxjerra nga kartelat u kategorizuan në grupimet përkatëse sipas kohës së ndodhjes: **1.** 1-12muaj, **2.** 13-24muaj, **3.** 25-36muaj, **4.** 37-48muaj, **5.** 49-60muaj.
Pika fundore e studimit ishte mbijetesja pa sëmundje deri në 60 muaj (pesë vjet). Pacientet që kanë kaluar periudhën 60 muaj pa relaps (<60 muaj), janë konsideruar të shëruar (pa sëmundje). Mbijetesja pa sëmundje përfaqëson vite jete

pa rikthim të kancerit. Efikasiteti i regjimeve të terapisë u vlerësua mbi bazën e shmangies së relapsimit të sëmundjes (mbijetesë pa sëmundje-DFS).

- Vendi i relapsit - përfaqëson vendin ku ka ndodhur relapsi ose organin ku është rishfaqur kanceri.
- Kostot e trajtimeve- janë llogaritur bazuar në çmimet e barnave të marrë në kontratat vjetore të furnizimit për secilin bar, të lidhura nga QSUT “Nënë Tereza” me furnitorët përkatës. Për analizën kosto efikasitet janë referuar çmimet e barnave sipas kontratave të vitit 2016.

Pas hedhjes së të dhënave për secilin variabël u ndoqën hapat e mëposhtëm:

- Evidentimi i ndodhjes ose jo të relapsimit (rikthim i sëmundjes ose mbijetesë pa sëmundje deri në kohën maksimale të studimit -60 muaj); koha e shfaqjes së relapsit, tek gratë e trajtuara me regjimet e kimioterapisë me bazë antraciklina dhe po kështu tek gratë e trajtuara me regjimin me bazë taksane. Analizimi i shpërndarjes së karakteristikave demografike dhe atyre klinike (lloji i kancerit, limfonodujt, statusi hormonal) të pacienteve, sipas gjendjes së relapsimit ose jo të sëmundjes, duke gjykuar mbi ndikimin e tyre në relaps, për secilin regjim të trajtimit (CAF dhe AC/T).
- Vlerësimi i efikasitetit për skemën e kimioterapisë me bazë Antraciklina dhe atë me bazë Taksane si dhe krahasimi ndërmjet tyre me anë të aplikimit të metodës Kaplan Meier.
- Vlerësimi i efikasitetit për target terapinë, me trastuzumab e aplikuar krahas kimioterapisë me bazë taksane në gratë e trajtuara me këtë kimioterapi kundrejt atyre të patrajtuara, pavarësisht nga statusi i HER2 dhe më pas vetëm midis grave me HER2 të shprehur. Krahasimi ndërmjet tyre me anë të aplikimit të metodës Kaplan Meier.
- Analiza e kosto/efikasitetit të regjimeve të kimioterapisë adjuvante të marra në studim.
- Përpunimi statistikor i të dhënave të nxjerra dhe krahasimi i rezultateve të punimit me ato të pasqyruara nga kërkimet shkencore të ngjashme të aplikuar në vende të tjera.

4.3 Përpunimi statistikor i të dhënave

Për analizat statistikore të të dhënave u përdor programi statistikor IBM SPSS për Windows, Versioni 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Testi Ekzakt i Fisher-it është përdorur për të krahasuar shpërndarjen e karakteristikave demografike dhe klinike të grave në bazë të kushtit të relapsit (relaps ndaj jorelapsit) deri në fund të periudhës pesë vjeçare të ndjekjes. Në të gjitha rastet një vlerë $p < 0.05$ konsiderohet si statistikisht domethënëse.

Për secilën skemë kimioterapie (CAF, AC/T si dhe AC/T-H), u përdor metoda Kaplan-Meier për të vlerësuar efektivitetin kimioterapeutik dhe grupet përkatëse u krahasuan me testin e rangut log për ndryshime të rëndësishme (sinjifikancën).

Llogaritja e kostove dhe analiza kosto/efikasitetit u bë duke ndjekur hapat e analizës kosto efikasitet dhe përcaktimin e ICER. Konkretisht u llogaritën çmimet për secilën skemë, bazuar në çmimet e secilit bar të aplikuar të marrë nga kontratat vjetore të furnizimit, të lidhura nga QSUT “Nënë Tereza” me furnitorët përkatës. Llogaritja e koston u bë për vitin 2016-të, u llogarit ICER. sipas formulës:

$$\text{ICER} = \text{Kosto shtesë} / \text{Efekt shtesë} = \text{Kosto}_{\text{AC/T-H}} - \text{Kosto}_{\text{AC/T}} / \text{Efekti}_{\text{AC/T-H}} - \text{Efekti}_{\text{AC/T}}$$

5. REZULTATE DHE DISKUTIME

5.1 Kimioterapitë adjuvante që përdoren për trajtimin e grave të diagnostikuara me kancer gjiri në QSUT “Nënë Tereza” Tiranë.

Të dhënat e mbledhura nga kartelat mjekësore të pacienteve u përkisnin 673 grave të diagnostikuara me kancer gjiri dhe që filluan të trajtohen me kimioterapi adjuvante, në periudhën 2005-2011.

Nga të dhënat e nxjerra nga kartelat mjekësore rezulton se në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë, për trajtimin me kimioterapi adjuvante të grave të diagnostikuara me kancer gjiri aplikohen katër skema si më poshtë:

1. CAF, skemë që përmban kombinimin e barnave citostatike: ciklofosamid, antraciklinë (doksorubicinë) dhe 5-fluorouracil.
2. CMF, skema që përmban kombinim e barnave citostatike: ciklofosamid, metotreksat dhe 5-fluorouracil.
3. FEC, skemë që përmban kombinimin e barnave citostatike: 5-fluorouracil, epirubicinë, ciklofosamid.
4. 4AC/4T, skemë që përmban kombinimin e barnave citostatike; antraciklinë (doksorubicinë), ciklofosamid dhe taksane (docetaksel ose paklitaksel).

Në pacientet me hormone tumorale HER2 të shprehur dhe të trajtuara me skemë kimioterapie me bazë taksane, njëkohësisht u dha dhe kimioterapia me agjentin Trastuzumab (Herceptinë). Dhënia e Trastuzumabit (Herceptinës) bëhet në mënyrë konkomitante.

Në tabelën më poshtë jepet mënyra e dozimit dhe dhënies së secilës skemë kimioterapie adjuvante në trajtimin e kancerit të gjirit në QSUT.

Tabela 5. Skemat e kimioterapisë adjuvante të aplikuara në trajtimin e kancerit të gjirit në QSUT (2005-2011)].

Skema e kimioterapisë	Mënyra e dozimit dhe dhënies	Shpeshtësia dhe kohëzgjatja
CAF	C= 600 mg/m ² A= 60 mg/m ² F=600 mg/m ²	Për 6 cikle çdo 3 javë
AC/T	A=60 mg /m2 C=600 mg/m2 T= 60-100 mg /m2	Për 8 cikle çdo 3 javë

H	H=6 mg/m ²	Për 12 cikle çdo 3 javë
CMF	C= orale M=30mg /m ² d1 -d8 F=400 mg/m ² D1 DHE D8 Çdo 4 jave	Për 8 cikle çdo 4 javë
FEC	F=500 mg/m ² E= 100 mg/m ² C=500mg /m ²	Për 8 cikle çdo 3 javë

Në m² është sipërfaqja trupore e pacientes

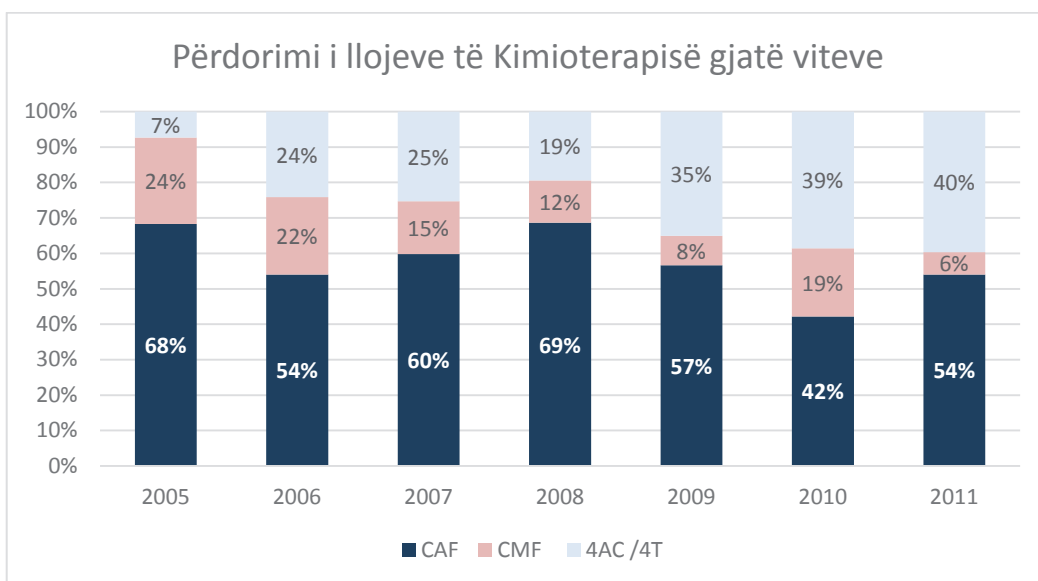
Në total, ishin 359 (52%) gra të trajtuara me skemë e kimioterapisë CAF, 85 (12%) gra të trajtuara me skemën e kimioterapisë CMF, 30 (4%) gra të trajtuara me FEC dhe 200 (29%) gra të trajtuara me AC/T, ku taksani i përdorur në skemë ishte paklitaksel apo docetaksel, siç paraqiten dhe në tabelën 5.

Në tabelën e më poshtme paraqitet shpërndarja e skemave të kimioterapisë të përdorura në gratë e trajtuara me kimioterapi adjuvante.

Tabela 6: Skemat e terapisë adjuvante të aplikuara tek gratë me kancer gjiri në QSUT

Skema e kimioterapisë	NUMRI	PERQINDJA
CMF	85	12
FEC	30	4
CAF	359	52
AC/T	200	29
Totali	673	100.0

Në grafikun e mëposhtëm (Grafiku 4) ilustron apo paraqitet shpërndarja (në %) e tri regjimeve kryesore (CMF, CAF and 4AC-4T) të aplikuara sipas viteve. Për këtë analizë numri i tre regjimeve kryesore është kthyer në përqindje për të lejuar një krahasim real midis viteve duke shmangur ndryshimet në numrin e rasteve për çdo vit.



Grafiku 4: Shpërndarja e skemave të kimioterapisë adjuvante në përqindje të aplikuara në QSUT sipas viteve.

Siç rezultojn nga të dhënat e përfuara dhe të ilustruara në grafikun (4), CAF është skema më e përdorur e kimioterapisë adjuvante tek gratë me kancer gjiri për çdo vit. Gjatë periudhës 2005-2011 përqindja më e lartë prej 68% është në vitin 2005 dhe 69% në vitin 2008-të. Kjo skemë me kalimin e viteve ka pësuar ulje ku ulja më e dukshme në aplikimin e kësaj skeme vërehet në vitin 2010 dhe 2011 (përkatesisht 42 dhe 54%) që shoqërohet me rritjen e përqindjes së përdorimit të regjimeve me përmbajtje të taksaneve.

4AC/4T (regjimi me bazë taksane) ka një rritje të konsiderueshme progresive në vite, nga 7% në vitin 2005 në 39 dhe 40 % respektivisht në vitet 2010 dhe 2011. Përkatesisht në vitet 2010 dhe 2011 numri i rasteve të trajtuara me skemë me bazë taksane është 5-6 fish më i lartë se në 2005-ën kur filloi studimi.

Një studim i *Giordano et al, 2012*, dëshmoi për një rritje të madhe në përdorimin e skemave të kimioterapisë me bazë taksanesh dhe ulje e skemave të kimioterapisë me bazë antraciklinash gjatë periudhës 1998-2009. Ky ndryshim filloi në 2005 dhe përmbysja ndodhi në 2007-tën. Nga fundi i periudhës së studimit, 51% e pacientëve morën skema me bazë taksane dhe vetëm 32% kimioterapi me bazë antraciklina [84].

Me një situatë të ngjashme përballemi dhe në vendin tonë siç rezultojn në këtë studim me të dhënat e mbledhura në QSUT. Ne kemi studiuar dhe analizuar 673 raste. Para së gjithash duhet të nënvizojmë se skemat e kimioterapisë të përdorura në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” (QSUT) si kimioterapi adjuvante në gratë e diagnostikuara dhe të trajtuara me kancer gjiri janë CMF, skema me bazë antraciklina CAF dhe skemat me bazë taksane 4AC4T. Në vendin tonë përdoreshin të njëjtat skema kimioterapie adjuvante si në vendet e zhvilluara. Kështu skema e re e trajtimit, siç ishte për periudhën

e zhvillimit të studimit skema me përmbajtje taksane, është aplikuar tek ne që në 2005-ën por përqindja e shtrirjes së përdorimit ishte më e vogël nga ajo e përdorur në Amerikë [85].

Në 2005-ë regjimi me bazë taksane është aplikuar në 7% të grave të trajtuara me kimioterapi adjuvante në QSU “Nënë Tereza”, ndërsa në 2007 ishte 25%. Përdorimi i këtij trajtim arrin maksimumin në 2011 me 40% duke iu afruar gjithnjë e më shumë shifrave të SHBA megjithëse vazhdojnë të jenë dukshëm më të ulta. Nga ana tjetër, në 2005-ën regjimi me bazë antraciklina ishte 68% dhe bie vjen duke u ulur në vite në vlerat 42 dhe 54% respektivisht në 2010 dhe 2011.

Në përqindjet e ulta të përdorimit të regjimeve me bazë taksane ndikojnë disa faktorë ku një prej tyre është sasia e kufizuar e furnizimit me taksane të farmacisë së QSUT-së për shkak të buxhetit të kufizuar për citostatikë që ka patur kjo qendër në përgjithësi dhe çmimit shumë të shtrenjtë që kishin taksanet kundrejt antraciklinave në ato vite (çmimi i taksaneve dhe antraciklinave në 2005-2011). Theksojmë se që nga viti 2005 deri në vitin 2011 çmimi i taksaneve për një flakon mbeti shumë i lartë rreth 89.000 lek sipas listës së cmimeve të marrë nga kontratat e furnizimit të QSUT për këto vite. Rënia filloi në 2013-tën dhe më tej u ul në mënyrë të vazhdueshme duke arritur vlerën 3512 lek për një flakon në vitin 2016-të. Ndërkohë, rritja e përdorimit nga 2005 në 2011-të të taksaneve i dedikohet evidencave dhe të dhënave positive që vinin nga literature e vendeve të zhvilluara mbi efikasitetin, toksicitetin dhe tolerancën e kësaj skeme kundrejt asaj me antraciklina në trajtimin me kimioterapi adjuvante të KGJ.

5.2 Karakteristikat klinike, demografike dhe eksperiencia e relapsit tek gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara në QSUT me regjimin (skemën) me bazë Antracikline (CAF) si kimioterapi adjuvante.

Në Shqipëri, skemat me bazë antracikline janë kimoterapitë adjuvante më të përdorura për kancerin e gjirit dhe për shkak të buxhetit të kufizuar në dispozicion për këtë qëllim.

Me qëllim që të vlerësonim efikasitetin e kësaj skeme apo përfitimet nga kjo familje barnash në lidhje me shmangien e rikthimit të sëmundjes një nga objektivat specifike ishte të evidentonim dhe analizonim karakteristikat klinike të grave të diagnostikuara me kancer gjiri si dhe ndikimin e tyre në shkallën e relapsit.

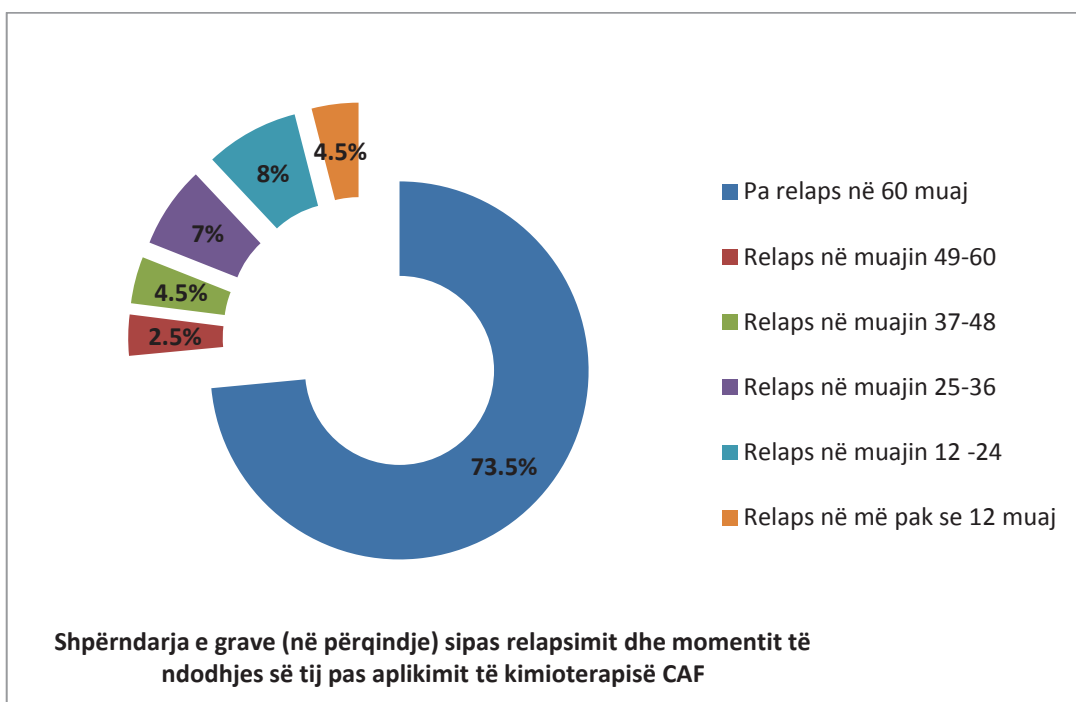
Nga të dhënat e mbledhura rezulton se me CAF u trajtuan gjithsej 359 gra. Në tabelën 7-të paraqitet shpërndarja e periudhës së relapsit midis këtyre grave të trajtuara me CAF. Periudha e relapsit shkreh kohën që nga fillimi i kimioterapisë deri në relapsimin (rikthimin e kancerit). Në pacientet ku nuk pati relapsim të kancerit ndjekja vazhdoi për 60 muaj.

Tabela 7: Periudha e relapsit të kancerit midis grave të trajtuara me CAF

PERIUDHA E RELAPSIT	NUMRI	PËRQINDJA
<12 muaj	16	4.5
12-24 muaj	29	8
25-36 muaj	23	7
37-48 muaj	16	4.5
49-60 muaj	11	2.5
>60 muaj	264*	73.5
Totali	359	100.0

* gra që nuk relapsuan brenda periudhës së studimit

Siç rezulton nga të dhënat e tabelës 7, 95 gra patën kthim të sëmundjes brenda periudhës 60 mujore të përcaktuar si kufiri i ndjekjes së secilit rast. Përkatësisht 16 (4.5%) gra relapsuan brenda 12 muajve të parë; 29 (8%) brenda 24 muajve; 23 (7%) brenda 36 muajve; 16 (4.5%) gra brenda 48 muajsh dhe 11 (2.5%) gra brenda 60 muajsh. Nga ana tjetër, 264 (73.5%) gra nuk relapsuan gjatë pesë vjecarit të ndjekjes. Këto gra u konsideruan të shëruara dhe kimioterapia për to ishte efektive. Kjo shpërndarje e relapsimit sipas viteve të ndjekjeve ilustron në grafikun 5.



Grafiku 5: Shpërndarja e grave (në përqindje) sipas relapsimit dhe momentit të ndodhjes së tij pas aplikimit të kimioterapisë CAF

Në tabelën 8 paraqitet shpërndarja e karakteristikave klinike dhe demografike sipas relapsit tek gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me kimioterapi adjuvante për skemën me bazë antraciklina në QSUT.

Tabela 8: Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe klinike sipas gjendjes së relapsit

Variablat	Relaps [N=95]	Pa relaps [N=263]	Vlera e P [†]
Grup-mosha (vjeç):			
56-70	24 [25]*	66 [25]	0.227
46-55	37 [39]	130 [49]	
36-45	31 [33]	62 [24]	
≤35	3 [3]	5 [2]	

Tipi i kancerit:			
Lobular	27 [28]	79 [31]	0.116
Duktal	64 [67]	152 [59]	
Tjetër	4 [4]	28 [11]	
Nodujt e prekur nga kanceri:			
Të paprekur	6 [6]	72 [27]	0.000
Të prekur 1-3	21 [22]	96 [37]	
Të prekur mbi >3	68 [72]	95 [36]	
Vlerat Hormonale:			
Estrogjen-Progesteron pozitiv [HER-2 i panjohur]	23 [25]	64 [25]	0.000
Estrogjen-Progesteron negativ [HER-2 i panjohur]	10 [11]	20 [8]	
Estrogjen-Progesteron pozitiv [HER-2 negativ]	14 [15]	112 [43]	
Estrogjen-Progesteron negativ [HER-2 negativ]	12 [13]	41 [13]	
Estrogjen-Progesteron pozitiv [HER-2 pozitiv]	9 [10]	13 [5]	
Estrogjen-Progesteron negativ [HER-2 pozitiv]	25 [27]	9 [3]	

* Përqindjet e numrave [në kllapa].

† Vlera e P-së nga testi i Fisher-it.

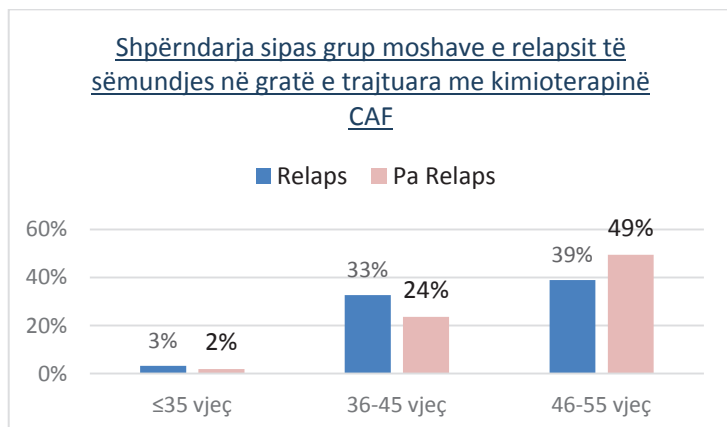
Për analizimin e këtyre të dhënave, gratë u kategorizuan në: “pa relaps” (264 gra që nuk relapsuan pas vitit të 5-të të ndjekjes) dhe “relaps” (95 gra që patën rikthim të sëmundjes, pavarësisht kohës së relapsit të tyre).

Gratë që përjetuan relaps, përgjithësisht ishin më të reja në moshë në krahasim me ato gra që nuk bënë relaps në fund të kohës së ndjekjes (raporti i grave të moshës 46-70 vjeç, me relaps dhe pa relaps, ishte respektivisht 64% ndaj 74%), pavarësisht mungesës së ndryshimit statistikor domethënës të kësaj gjetje (gjithsej $P=0.227$). Ndërkohë që për gratë e reja nën 45 vjeç raporti relaps/jo relaps është 36% ndaj 26%.

Siç paraqitet në tabelën 8 dhe ilustron në grafikun 7, u vërejt një prani më e lartë e kancerit të tipit duktal në gratë që përjetuan relaps (67%) krahasuar me gratë të cilat nuk përjetuan relaps (59%). Llojet e tjera të kancerit duke përjashtuar tipin duktal dhe lobular

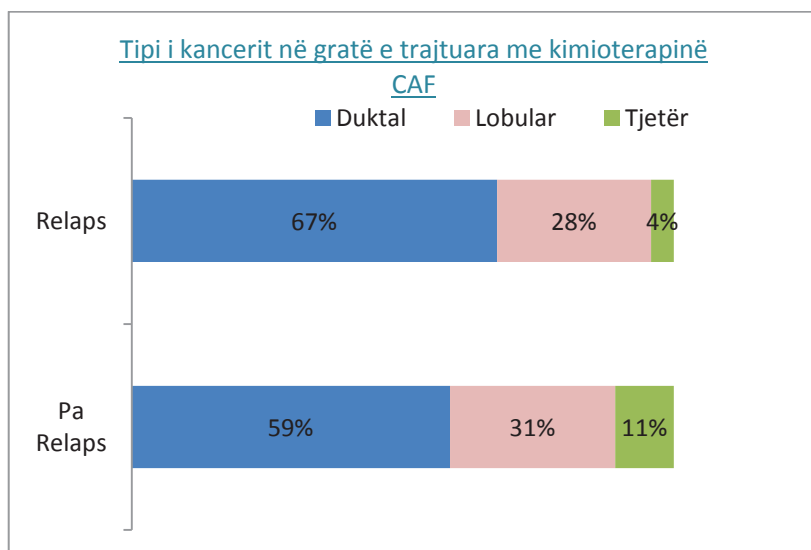
janë më të shprehura në grupin e grave që nuk relapsuan, pavarësisht se këto gjetje nuk janë statistikiisht domethënëse (P=0.116).

Raporti i pranisë së të paktën tre nodujve pozitivë ishte dy herë më i lartë midis grave që relapsuan (72%) krahasuar me homologet e tyre që nuk relapsuan (36%). Raporti i nodujve negativë ishte shumë më i ulët midis grave që relapsuan (6%) krahasuar me homologet e tyre që nuk relapsuan (27%) dhe kjo diferencë ishte statistikiisht domethënëse (P=0.000).

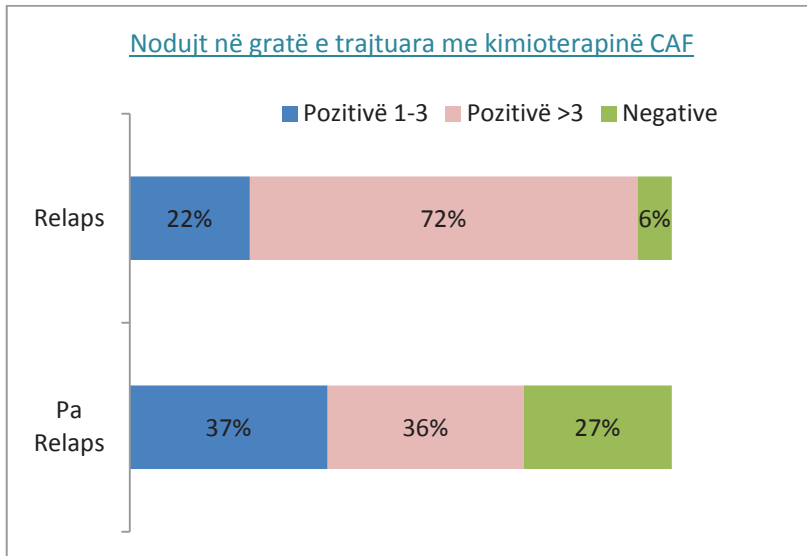


Grafiku 6: Shpërndarja sipas grup moshave e relapsit të sëmundjes në gratë e trajtuara me skemën e kimioterapisë CAF.

Nga grafiku i më sipër vërehet se në moshat e reja, deri 45 vjeç kemi një përqindje më të lartë të rishfaqjes së sëmundjes ndërkohë që pas kësaj moshe kemi përqindje më të lartë të grave pa relaps.

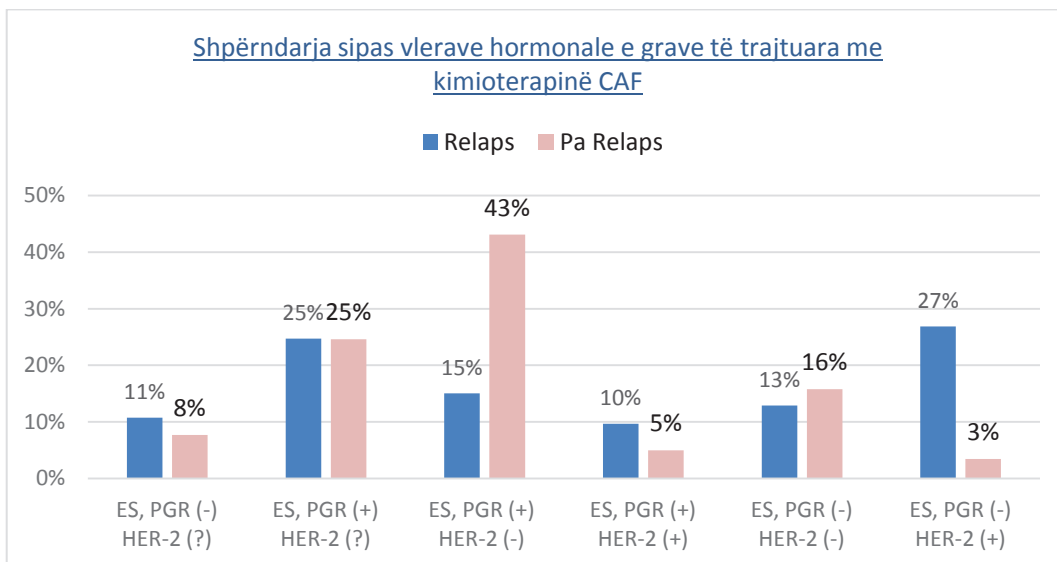


Grafiku 7: Tipi i kancerit në gratë e trajtuara me kimioterapinë CAF



Grafiku 8: Shpërndarja e grave të trajtuara me skemën CAF që relapsuan ose jo sipas raportit të prekjes së limfonodujve

Gratë me numër të limfonodujve të prekur mbi tre zënë një raport dukshëm më të madh në grupin e grave që relapsuan. Ndërkohë që gratë të cilat kishin limfonoduj të paprekur nga sëmundja janë në raport shumë më të ulët në grupin e grave me kancer gjiri të trajtuara me skemën e kimioterapisë CAF që iu rishfaq kanceri.



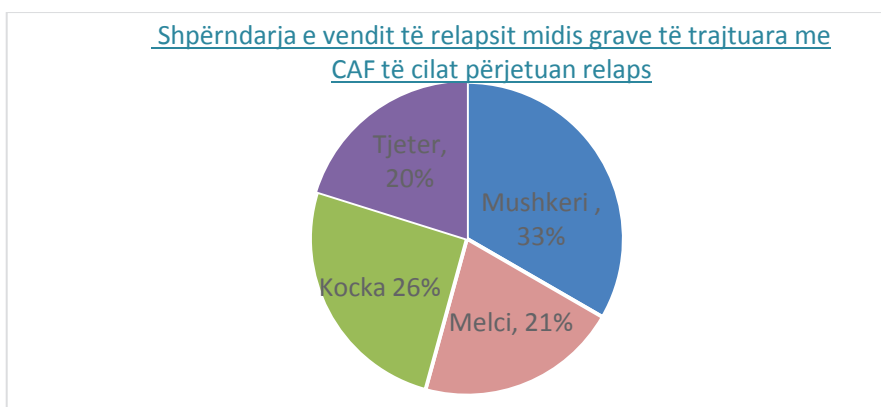
Grafiku 9: Shpërndarja sipas vlerave hormonale e grave të trajtuara me kimioterapinë CAF

Siç demonstron në grafikun 9, Prevalence e vlerave hormonale, Estrogjen dhe Progesteron të pashprehur ndërsa HER2 pozitiv i shprehur, ishte shumë më i lartë tek gratë që relapsuan (27% ndaj 3%). Ndërsa në grupin e grave me vlera hormonale Estrogjen dhe Progesteron të shprehur ndërsa HER2 i pashprehur, kimioterapia adjuvante me skemë me bazë antraciklinash rezultoi shumë efektive në shmangien e relapsit.

Midis grave që relapsuan (N=95), ishin 43 (33%) raste ku vendi i relapsit ishte mushkëria; 27 (21%) raste ku u përfshi mëlçia; 33 (26%) raste ku u përfshinë kockat; dhe 26 (20%) raste ku u prekën vende të tjera veç të parapërmendurave (Tabela 10, grafiku 10)

Tabela 9: Shpërndarja e vendit të relapsit midis grave të cilat përjetuan relaps (N=95)

VENDI I RELAPSIT	NUMRI	PËRQINDJA
Mushkëri	43	33
Melçi	27	21
Kocka	33	26
Vënde të tjera	26	20



Grafiku 10: Shpërndarja e vendit të relapsit midis grave të trajtuara me CAF të cilat përjetuan relaps.

Kimioterapia adjuvante është vlerësuar si përgjegjëse për reduktim në shkallën 35-72% të vdekshmërisë së grave të prekura nga kanceri i gjirit. Studimet e dekadave të fundit kanë treguar rregullisht që kimioterapia jep një përmirësim statistikisht domethënës të mbijetesës pa sëmundje dhe mbijetesës së përgjithëshme [86].

Në projektin klinik (NASBP) i zhvilluar në SHBA, Mamounas et al., 2005, krahasoi efektin e një skeme me bazë antraciklina ndaj një skeme tjetër pa prani të tyre. Aplikimi i skemës me përmbajtje antraciklinash tregoi një mbijetesë pa relaps (relapse free survival, RFS) në 87% të grave në 5 vite, $P = 0.9$) [63]. Në studimin tonë, në 73.5 % të grave u vu re një mbijetesë pa relaps (relapse free survival) pas vitit të 5-të të ndjekjes.

Gjendja e prekjes së limfonodujve nga kanceri luan rol duke ulur shkallën e mbijetesës pa sëmundje brenda pesëvjeçarit [87].

Studimi ynë del me të njejtin rezultat përse i përket situatës së prekjes së limfonodujve duke treguar se prania e të paktën tre nodujve pozitivë tek gratë kishte ndikim statistikisht domethënës në relapsimin e sëmundjes. Midis grave që relapsuan krahasuar me gratë që nuk bënë relaps (72% ndaj 36%, respektivisht, $P=0.000$).

Sipas studimeve kanceri i gjirit në gratë e reja është më agresiv [88], prej studimit tonë nuk doli një ndryshim statistikisht domethënës përse i përket grup-moshës dhe rishfaqjes së sëmundjes, por ishte e dukshme që gratë që përjetuan relaps ishin përgjithësisht më të reja në moshë në krahasim me gratë që nuk relapsuan deri në fund të periudhës së ndjekjes.

5.3 Karakteristikat klinike, demografike dhe përhapja e relapsit tek gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me regjimin (skemën) me bazë Taksane 4AC/4T si kimioterapi adjuvante.

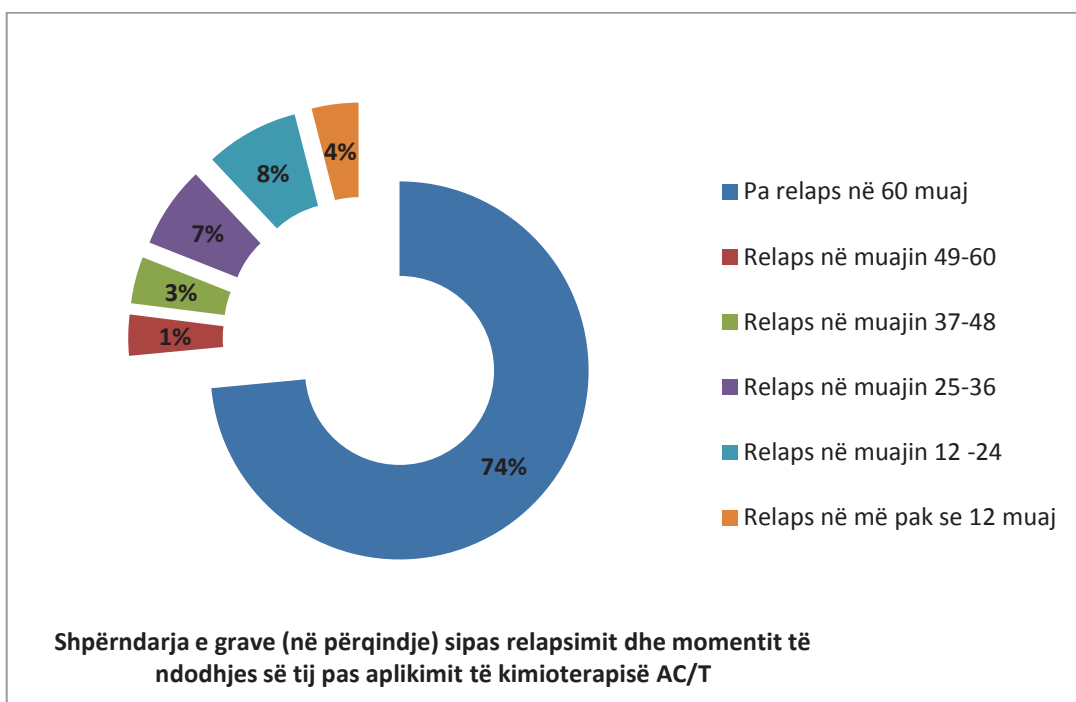
Nga të dhënat e përfuara nga kartelat rezultuan gjithsej 200 gra të trajtuara me skemë me bazë taksane.

Në Tabelën 10 paraqitet shpërndarja e periudhës së relapsit midis grave të trajtuara me skemën me bazë Taksane 4AC-4T (paklitaksel ose docetaksel). Sëmundja relapsoi në 14 gra (7%) brenda 12 muajve të parë; në 21 (11 %) brenda 24 muajve; në 10 gra (5%) brenda 36 muajve; 5 (3%) gra brenda 48 muajsh dhe 2 (1%) brenda 60 muajve të ndjekjes pas përfundimit të trajtimit. Nga ana tjetër, 148 (74%) prej grave nuk relapsuan pas vitit të pestë të ndjekjes. Këto të dhëna ilustrohen dhe në grafikun 11.

Tabela 10: Periudha e relapsit midis grave të trajtuara me regjime me bazë Taksane

KOHA E RELAPSIT	NUMRI	PËRQINDJA
<12 muaj	14	7
12-24 muaj	21	11
25-36 muaj	10	5
37-48 muaj	5	3
49-60 muaj	2	1
>60 muaj	148*	74
Totali	200	100.0

*Gra që nuk relapsuan gjatë periudhës 5 vjeçare të ndjekjes



Grafiku 11: Shpërndarja e grave (në përqindje) sipas relapsimit dhe momentit të ndodhjes së tij pas aplikimit të kimioterapisë AC/T

Shpërndarja e karakteristikave klinike dhe demografike sipas relapsit tek gratë e përfshira në këtë studim paraqitet në tabelën 11-të. Ashtu si dhe mësipër gratë janë kategorizuar në: “pa relaps” ku përfshihen 148 gra që nuk relapsuan pas vitit të 5-të të ndjekjes dhe “relaps” (52 gra, pavarësisht kohës së relapsit të tyre).

Nga të dhënat e tabelës 11-të rezulton si më poshtë:

Nuk u vërejt ndonjë ndryshim statistikiqisht sinjifikativ në lidhje me grup-moshën e femrave pavarësisht nga zhvillimi i relapsit ose jo ($P=0.454$).

Llojet e tjera të kancerit duke përfshirë llojin duktal dhe lobular ishin më të shpeshta tek gratë pa relaps, por ky ndryshim nuk ishte statistikiqisht sinjifikativ ($P=0.324$).

Raporti i të paktën tre nodujve pozitivë ishte dukshëm më i lartë midis grave që relapsuan (75%) krahasuar me ato që nuk relapsuan (57%) por kjo diferencë ishte statistikiqisht jo domethënëse ($P=0.075$).

Prania e vlerave hormonale triple negative ishte dukshëm më e lartë midis grave që relapsuan (42%) krahasuar me homologet e tyre të cilat nuk relapsuan (5%) dhe diferencë midis tyre është statistikiqisht domethënëse ($P<0.001$).

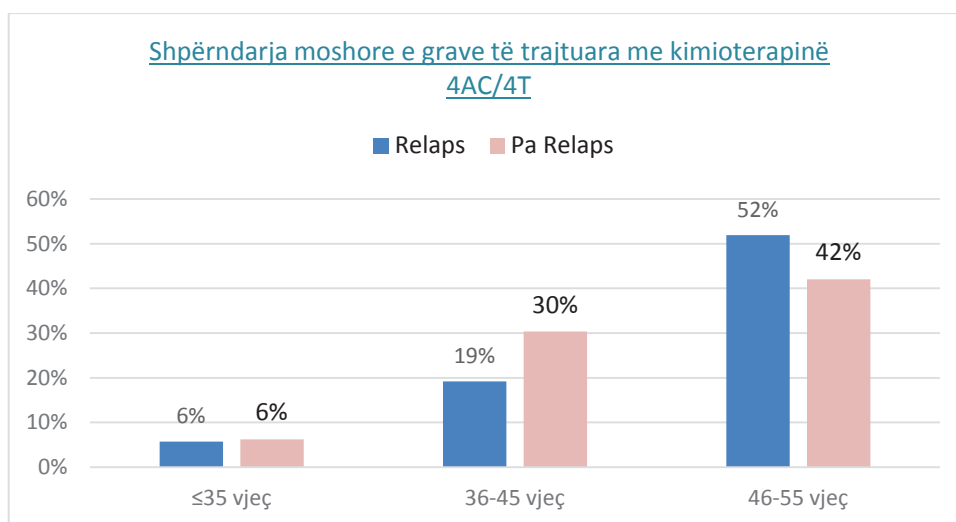
Tabela 11: Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe klinike sipas gjendjes së relapsit të grave me kancer gjiri të trajtuar me regjim me bazë Taksane.

Variabla	Relaps [N=52]	Pa relaps [N=148]	Vlera e P [†]
Grup-mosha (vjeç):			
56-70	12 [23]*	31 [21]	0.454
46-55	27 [52]	61 [42]	
36-45	10 [19]	44 [30]	
≤35	3 [6]	9 [6]	
Tipi i kancerit:			
Lobular	10 [19]	27 [19]	0.324
Duktal	42 [81]	110 [77]	
Tjetër	0 [0]	6 [4]	
Nodujt e prekur nga kanceri:			
Të paprekur	3 [6]	21 [14]	0.075
Të prekur 1-3 noduj	10 [20]	41 [28]	
Të prekur >3	38 [75]	83 [57]	
Vlerat Hormonale të kancerit:			
Estrogjen-Progesteron pozitiv [HER-2 i panjohur]	2 [4]	16 [11]	0.000
Estrogjen-Progesteron negativ [HER-2 i panjohur]	3 [6]	6 [4]	
Estrogjen-Progesteron pozitiv [HER-2 negativ]	3 [6]	48 [33]	
Estrogjen-Progesteron negativ [HER-2 negativ]	22 [42]	7 [5]	

Estrogjen-Progesteron pozitiv [HER-2 pozitiv]	9 [17]	35 [24]
Estrogjen-Progesteron negativ [HER-2 pozitiv]	13 [25]	30 [21]

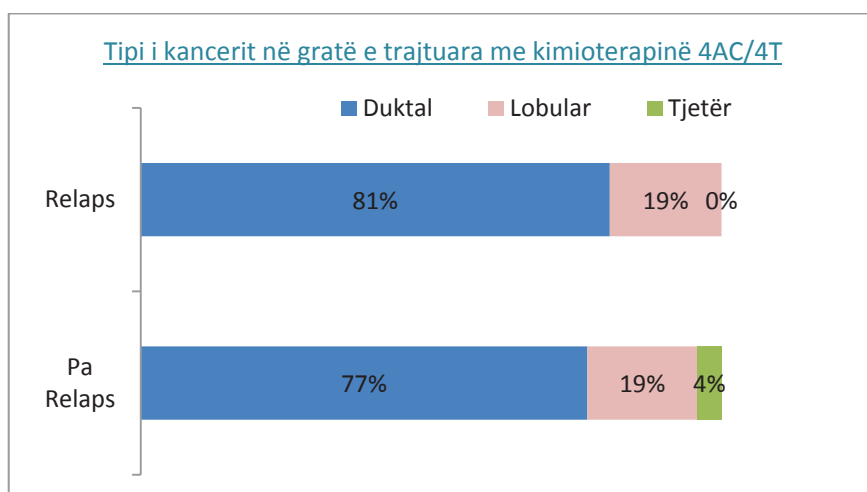
* Përqindjet e numrave [në kllapa].

† Vlera e P-së nga testi i Fisher-it.



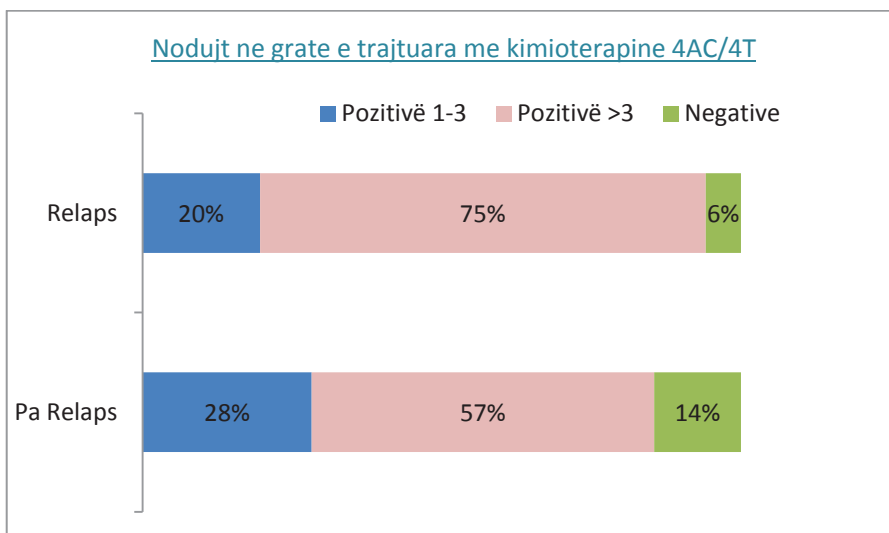
Grafiku 12: Shpërndarja e grave (në përqindje) të trajtuara me kimioterapinë me bazë Taksane sipas grupmoshave dhe gjendjes së relapsit.

Nga grafiku i më sipër vërehet se vetëm në grupmoshën 46-55 vjeç, gratë tek të cilat sëmundja është rishfaqur zënë një përqindje më të lartë se gratë e shëruara (ato që nuk relapsuan brenda pesë viteve të ndjekjes).



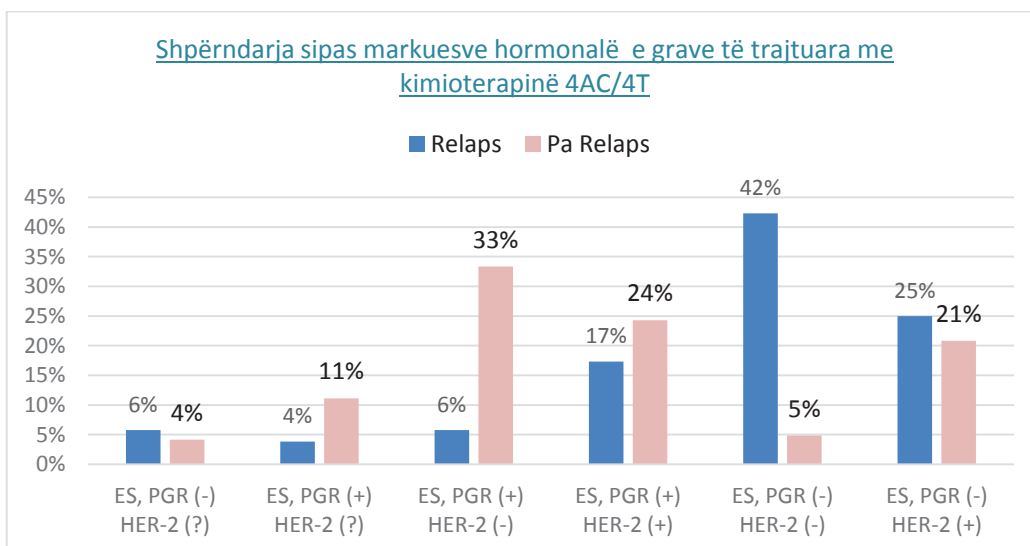
Grafiku 13: Tipi i kancerit në gratë e trajtuara me kimioterapinë AC/T

Tek gratë që përjetuan relaps u vu re një raport më i lartë i kancerit të tipit duktal, ndërsa për llojet e tjera më të rralla të kancerit (veç atij duktal dhe lobular) u vu re një raport më i madh në grupin e grave të trajtuara me kimioterapi 4AC/4T dhe që nuk relapsuan brenda pesë vjeçarit të ndjekjes.



Grafiku 14: Shpërndarja e grave të trajtuara me skemën AC/T që relapsuan ose jo sipas raportit të prekjes së limfonodujve

Në grupin e grave që patën rikthim të sëmundjes, vihet re se ato me numër të limfonodujve të prekur më të madh se tre përbëjnë grupin me përqindjen më të lartë (75%); Ndërkohë që gratë të cilat kishin limfonoduj të paprekur nga sëmundja janë në përqindje shumë më të ulët (6%).



Grafiku 15: Shpërndarja sipas vlerave hormonale e grave të trajtuara me kimioterapinë CAF

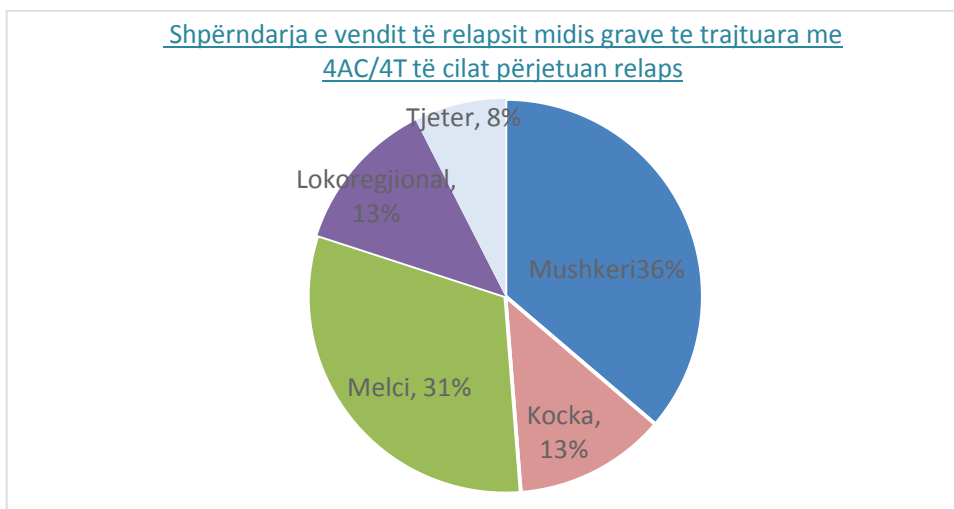
Prevalenca e vlerave hormonale, Estrogjen dhe Progesteron të pashprehur dhe HER2 negativ, ishte shumë më i lartë tek gratë që relapsuan 42% ndaj 5% të atyre pa relaps. Ky fakt ilustron qartë në grafikun nr.15.

Në grupin e grave të cilat kanë Estrogjen, Progesteron të pa shprehur ndërsa HER2 të shprehur numri i grave që kanë relapsuar është më i madh se atyre që nuk relapsuan edhe pse ndryshimi nuk është statistikisht domethënës.

E njëjta gjë vlen dhe për grupin e grave me Estrogjen dhe Progesteron të pa shprehur ndërsa HER2 të panjohur, nr i grave që kanë relapsuar është më i madh se atyre që nuk relapsuan edhe pse ndryshimi nuk është statistikisht domethënës.

Midis grave që relapsuan (N=52), ishin 29 (36%) raste ku vendi i relapsit ishte mushkëria; 10 (13%) raste ku u përfshi mëlçia; 25 (31%) raste ku u përfshinë kockat dhe 16 (21%) raste ku u prekën vende të tjera veç të parapërmendurave (Grafiku 16).

Vlen të theksohet se tek disa prej grave relapsi ka ndodhur në më tepër se një vend në organizëm.



Grafiku 16: Shpërndarja e vendit të relapsit midis grave të cilat përjetuan relaps

Gjendja e prekjes së limfonodujve nga kanceri luan rol duke ulur shkallën e mbijetesës pa sëmundje brenda pesëvjeçarit [87].

Studimi ynë del me të njëjtin rezultat përse i përket ndikimit që ka në relapsim gjendja e nodujve duke nxjerrë se raporti i të paktën tre nodujve pozitivë ishte një ndryshim statistikisht, domethënës më i lartë midis grave që relapsuan krahasuar me gratë që nuk bënë relaps (72% ndaj 36%, respektivisht, P=0.000).

Sipas studimeve kanceri i gjirit në gratë e reja është më agresiv [88], prej studimit tonë nuk doli një ndryshim statistikisht domethënës përsa i përket grup-moshës dhe rishfaqjes së sëmundjes, por ishte e dukshme që gratë që përjetuan relaps ishin përgjithësisht më të reja në moshë në krahasim me gratë që nuk relapsuan deri në fund të periudhës së ndjekjes.

Në 2011-tën meta-analiza e grupit EBCTCG përfshiu gjithashtu në studim dhe analizën e terapisë adjuvante me taksanet si docetaksel dhe paklitaksel. Përfshirja e taksaneve në një skemë që përmban antraciklina pas tetë viteve ndjekje në këtë studim klinik u shoqërua me ulje të rrezikut të rishfaqjes së sëmundjes, të vdekshmërisë nga kanceri i gjirit dhe vdekshmërisë së përgjithshme. Këto përfitime u vunë re pavarësisht moshës, statusit të nodujve, madhësisë së tumorit, gradës së tumorit ose shprehjes së receptorëve estrogenikë (ER) [89].

Studimi ynë konfirmon këto gjetje për gratë e trajtuara me AC/T me regjim kimioterapie me bazë taksanet (paklitaksel ose docetaksel). Kështu nga të dhënat tona rezultoi se 26% e grave relapsuan brenda pesë viteve të ndjekjes ndërsa 74% e grave nuk relapsuan deri pas vitit të pestë të ndjekjes. Gratë që relapsuan kishin më tepër kancer duktal dhe prani më të madhe e të paktën 3 nodujve pozitivë. Sidoqoftë, asnjëri nga këto ndryshime nuk ishte statistikisht domethënës.

Bazuar në rezultatet tona, identifikimi i të paktën tre nyjeve pozitivë u shoqërua me ritme më të larta të relapsit, gjë që përputhet me gjetjet e raportuara nga Miller et al [91].

Gjithashtu, përhapja e vlerave hormonale të trefishta negative ishte shumë më e lartë në pacientët me trajtim me bazë taksane që relapsuan (42% kundrejt 5%, $P < 0.001$), dhe ky ndryshim ishte shumë domethënës. Ky konstatim është i njëjtë me ato të raportuara në një studim tjetër, ku kanceri i gjirit me vlera hormonale tripël negative konsiderohet një nëntip agresiv, për të cilin shtimi i taksaneve në skemën e kimioterapisë nuk sjell asnjë përfitim mbijetesë, kur krahasohet me skemën me bazë antraciklina [90].

Vendi më i shpeshtë i relapsit ishte mushkëria me 36%. Vendi i dytë më i shpeshtë i rishfaqjes së kancerit ishte melçia me 31% e pasuar nga kockat me 13% dhe vende të tjera (lokoregjional, lëkura etj) me 21%. Këto të dhëna janë të rëndësishme për të vlerësuar mbijetesën pas përsëritjes [92,93].

Si përfundim, studimi ynë nxjerr të dhëna të dobishme rreth karakteristikave klinike të grave shqiptare të trajtuara me skema kimioterapie me bazë Taksanesh si terapi adjuvante dhe rolit të tyre në përsëritjen e sëmundjes. Këto të dhëna do të ndihmojnë për një vendimmarrje trajtimi më efikas në të ardhmen.

5.4 Krahasimi i efektivitetit ndërmjet dy regjimeve (skemave) CAF dhe AC/T me anë të aplikimit të analizës Kaplan Meier.

Kjo pjesë e studimit ka për objektiv të analizojë ndikimin e shtimit të taksaneve në skemën me bazë antraciklina në gratë e diagnostikuara me kancer gjiri dhe të trajtuara me kimioterapi adjuvante. Në analizë u përfshinë të dhënat e 559 grave të diagnostikuara me kancer gjiri të trajtuara me kimioterapi adjuvante, 359-të prej tyre morën një skemë me bazë antraciklina (CAF) dhe 200 morën skemë kimioterapie antraciklinë dhe taksane (4AC/4T). Siç paraqitet dhe në kapitujt më lart, skema e zakonshme dhe më e vjetër e bazuar në antraciklina përbëhet nga 5-fluorouracili 600mg/m², doksorubicinë 60 mg/m², ciklofosamid 600mg/m² çdo tre javë për gjashtë cikle. Skema e kombinuar taksane dhe antraciklina është një skemë e bazuar në antraciklina në katër ciklet e para (doxorubicinë 60mg/m², ciklofosamid 600mg/m², docetaksel 80mg/m²) e ndjekur nga: plaksitacel javor ose docetaksel tre-javor për katër cikle. Një pjesë e këtyre pacientëve me HER2 të shprehur janë trajtuar me kimioterapi adjuvante me barin trastuzumab si shtesë ndaj terapisë me bazë taksane.

Në analizë u përdor metoda Kaplan-Meier për të vlerësuar efektivitetin kimioterapeutik dhe të dy grupet u krahasuan me testin e rangut log për ndryshime të rëndësishme.

Tabela 12: Shpërndarja e kohës së relapsit midis grave të trajtuara me AC/T dhe CAF

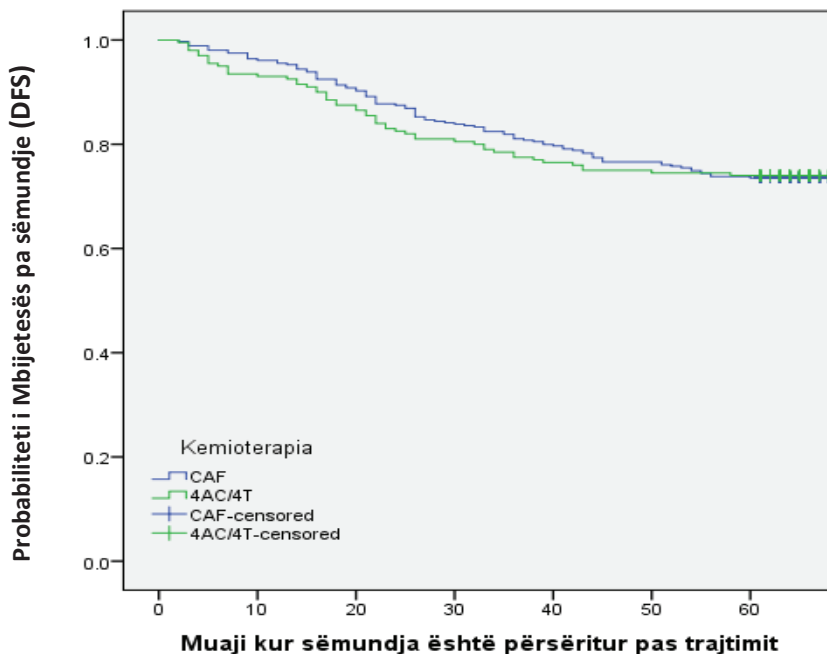
Periudha relapsit	AC/T		CAF	
	e [%]	n	[%]	n
>60 muaj	74%	148	73.5%	264
49-60 muaj	1	2	2.5	11
37-48 muaj	3	5	4.5	16
25-36 muaj	5	10	7	23
12-24 muaj	11	21	8	29
<12 muaj	7	14	4.5	16
Efektiviteti	74%	148*	73.5%	264*
Total	100%	200	100%	359

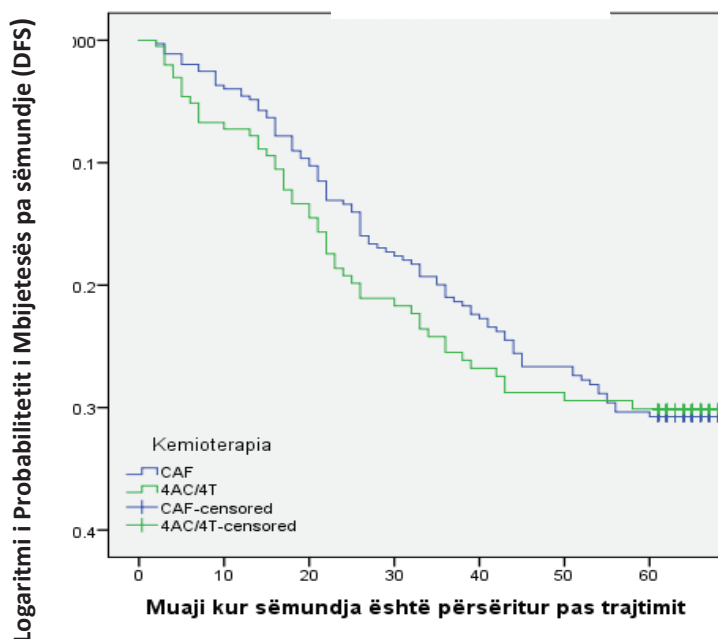
*Këto gra nuk pësuan relaps gjatë periudhë së studimit tonë (periudha maksimale 60 muaj).

Pesëdhjetë e dy gra (26%) pësuan relaps brenda pesë viteve në grupin AC/T, dhe 95 gra (26.5%) pësuan relaps brenda pesë viteve në grupin CAF. Gjithsej 148 gra (74%) në grupin AC/T nuk relapsuan gjatë ndjekjes pesë-vjeçare dhe 264 gra (73.5%) në grupin CAF nuk patën relapsim gjatë periudhës së ndjekjes pesë-vjeçare.

Nuk ka ndryshim domethënës në relapsimin e sëmundjes në pesë vite ndjekje kur krahasojmë skemën CAF me AC/T ($P=0.923$).

Për të vlerësuar efektivitetin e dy kimioterapive adjuvante që përdoren për trajtimin e kancerit të gjirit, kemi përdorur analizen Kaplan-Meier. Analiza Kaplan-Meier është një metodë statistikore që përdoret për të treguar efektivitetin e trajtimeve të përdorura tek pacientët. Në thelb të kësaj analize qëndron momenti kur trajtimi i përdorur mbi pacientin nuk jep më dobi, ose me fjalë të tjera sëmundja përsëritet. Sa më larg në kohë të shtyhet ky moment për pacientin (përsëritja e sëmundjes, relapsi) aq më efektiv rezulton të jetë trajtimi i përdorur.





Grafiku 17 (a, b): Analiza dhe analiza logaritmike e mbijetesës Kaplan-Meier

Në analizën tonë krahasuese rezulton se AC/T është pak më e efektshme se CAF për të shmangur rikthimin e kancerit të gjirit (74% ndaj 73.5%). Sidoqoftë, nuk ka ndonjë ndryshim statistikisht domethënës midis dy skemave të kimioterapisë ($p = 0.923$).

Madje siç shihet nga grafikët (a dhe b) të grafikut 17-të duket që DFS mesatare ishte më e lartë për pacientët e trajtuar me skemën CAF sesa pacientët AC/T, por DFS totale (pas pesë vitesh ndjekje) është më e lartë për grupin e pacientëve AC/T. Gjetjet e interpretuara më sipër, që nuk ka një dallim statistikisht domethënës mes dy trajtimeve hetohen edhe me anë të testeve siç është Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) dhe Tarone-Ware. Secili nga këto teste përdor kriterin *Hi-kartor* për t'i dhënë përgjigje hipotezës nëse mes dy skemave të kimioterapisë të aplikuara ka dallime domethënëse (të rëndësishme) apo jo në efektivitet. Të tre testet statistikore konfirmojnë atë që u interpretua më lart nga rezultatet grafike: pra që midis dy kimioterapive nuk ka ndryshime statistikore domethënëse. Kjo vërtetohet nga niveli i lartë i sigurisë së raportuar nga secili test, nivel sigurie ky që krahasohet me vlerën 0.09. (testet e Breslow dhe Tarone-Ware, përkatësisht me vlerat $p = 0.758$ dhe $p = 0.839$; japin informacion për një ndryshim jodomethënës midis dy kimioterapive me një vlerë shumë të lartë të sigurisë).

Studimet në dekadat e fundit kanë treguar vazhdimisht se kimioterapia ka sjellë dukshëm përmirësim të Mbijetesës pa sëmundje dhe Mbijetesës së lirë. Tre studime të randomizuara kanë raportuar përmirësim të ndjeshëm në Mbijetesën pa sëmundje duke shtuar taksanet në kimioterapinë me bazë antraciklina në kimioterapi adjuvante të kancerit të gjirit në gratë me noduj limfatike pozitive [94-96]. Ndërkohë, tre studime të

mëdha të randomizuara që përfshinin paciente me noduj negativë dhe pozitivë treguan rezultate negative në përmirësimin e mbijetesës pa sëmundje në pacientet e trajtuara me skemë me bazë taksane si kimioterapi adjuvante të grave me kancer gjiri me noduj negative [97-99]. Studimi ynë mbështet shtimin e taksaneve në skemën e kimioterapisë adjuvante për trajtimin e kancerit të gjirit sepse Mbijetesë pesë vjeçare pa sëmundje doli më e lartë në grupin e grave të trajtuara me skemën AC/T, skemë me bazë taksane, megjithëse ndryshimi nuk ishte statistikisht domethënës. Ky rezultat vjen për shkak të përfshirjes në studim të pacienteve pavarësisht nga statusi i tyre nodal.

5.5 Vlerësimi i efektivitetit të target terapisë me Trastuzumab të dhënë krahas regjimit AC/T

Gjatë hetimit më lart të karakteristikave klinike të pacienteve të marra në analizë për të dy skemat e kimioterapitë karakteristikat e receptoreve hormonale të kancerit paraqitën ndryshim statistikisht domethënës, midis grupit të grave që relapsuan dhe atyre që nuk relapsuan,

Siç theksohet dhe në pjesën teorike, HER2 është një protein/receptor i rritjes i cili nëse ndodhet në sasi të madhe në qelizën e tumorit do të thotë se tumori është HER2+ ose HER2 i shprehur. Kjo proteinë nxit shumimin e qelizës së tumorit dhe si rrjedhojë rritjen e tij. Trastuzumabi është një bar kimioterapeutik që efektin e jep pikërisht duke bllokuar receptorin HER2+ dhe përdoret vetëm në gratë të cilat e kanë të shprehur këtë proteinë në tumorin e tyre, dmth janë HER2+. Trastuzumabi është një bar shumë i shtrenjtë i cili po përdoret në kimioterapinë adjuvante të grave të diagnostikuara me kancer gjiri në QSU “Nënë Tereza” që prej vitit 2007-të.

Në QSUT “Nënë Tereza” Trastuzumabi jepet në mënyrë konkomitante me kimioterapinë me bazë taksane për 12 cikle çdo 3 javë. Për të vërejtur efikasitetin e target terapisë me trastuzumab gratë e trajtuara me kimioterapi me bazë taksane i ndamë në dy grupe (bazuar në të dhënat e marra nga kartelat). Në grupin e parë u përfshinë gratë e trajtuara me AC/T dhe Trastuzumab, kurse në grupin e dytë gratë e trajtuara vetëm me kimioterapinë me bazë taksane AC/T.

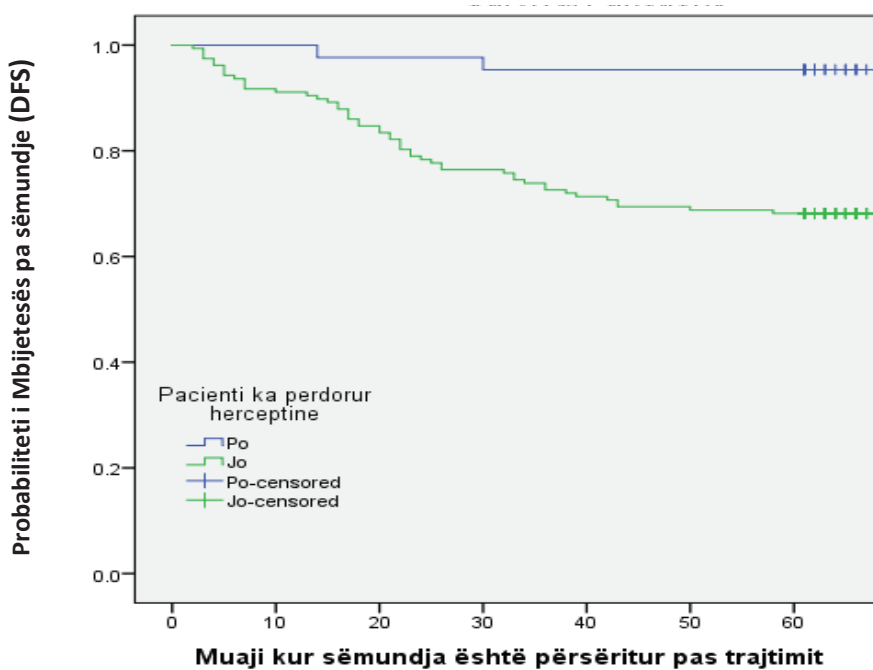
Tabela 13: Përmbledhja e rasteve të grave të trajtuara me Kimioterapi AC/T me apo pa Trastuzumab (Herceptinë)

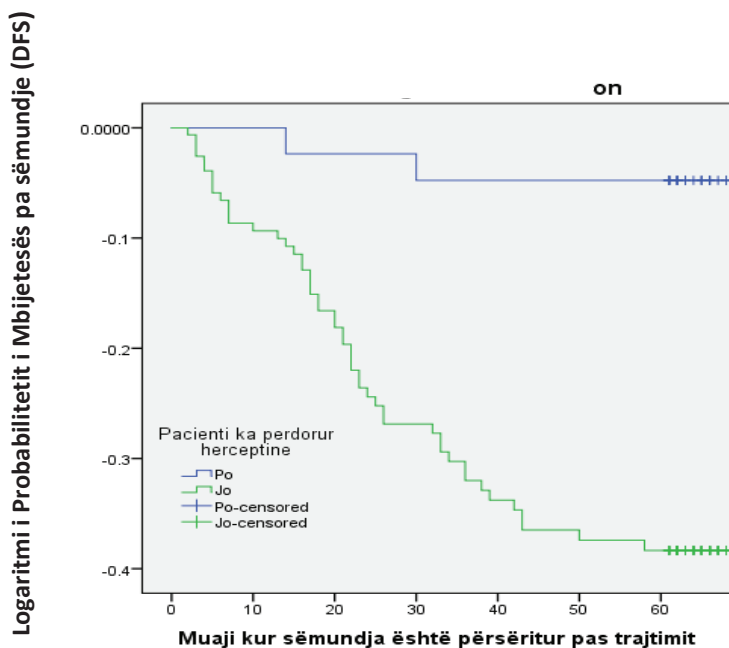
Lloji i kimioterapisë së përdorur: AC/T dhe/ose trastuzumab (AC/T ose AC/T-H)	Numri Total i rasteve	Numri i rasteve të relapsuar	Përfaqësimi	
			Raste pa relaps në 5 vite	Përqindja e efikasitetit
AC/T-H	43	2	41	95.3%
AC/T	157	50	107	68.2%

Hipoteza e analizës në vijim është: “përdorimi i Trastuzumabit jep efektivitet më të lartë në trajtimin e sëmundjes”. Për të kontrolluar dhe testuar këtë hipotezë u aplikua

procedura Kaplan-Meier për ato raste ku është përdorur kimioterapia 4AC/4T, duke krijuar dy grupe: grupi i pacientëve që kanë përdorur Trastuzumabin dhe grupi që nuk e kanë përdorur atë, pa dalluar nëse pacientja është apo jo HER2+, dmth pavarësisht HER2 të shprehur apo jo. Rezultatet e analizës në pamje të parë tregojnë për rritje të efikasitetit nga përdorimi i Trastuzumabit. Kjo vihet re nga numri fare i vogël i personave që kanë përjetuar përsëritje të sëmundjes (2 raste), kundrejt një numri shumë herë më të lartë të rasteve kur është përsëritur sëmundja aty ku nuk është përdorur Trastuzumab (50 rasteve). Në marrjen në shqyrtim të përdorimit të Trastuzumabit analiza Kaplan-Meier raporton qartësisht se ka diferenca.

Rezultatet, siç konfirmohen dhe nga lakoret, tregojnë se shtimi i Trastuzumabit krahas terapisë AC/T shton shanset për shërim të pacientëve. Me fjalë të tjera, kimioterapia që përdor Trastuzumab rezulton më efektive. E veçanta e këtyre rasteve që analizon Kaplan-Meier qëndron në atë se edhe për ato pak raste ku është përsëritur sëmundja, përsëri shanset janë më të ulëta krahasuar me trajtimin vetëm me kimioterapinë ACT për të njëjtin hark kohor.





Grafiku 18 (a dhe b): Analizat dhe analiza logaritmike e mbijetesës Kaplan-Meier

Edhe testet e përdorur nga analiza Kaplan-Meier, e mbështesin këtë përfundim me siguri shumë të madhe. Siç shihet edhe nga tabela më poshtë, testet Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) dhe Tarone-Ware nuk e mbështesin hipotezën sipas së cilës “grupet e trajtuara janë të ngjashme”. Pra testet statistikore tregojnë se ka një dallim të rëndësishëm mes atyre pacienteve që përdorin Trastuzumab dhe atyre që nuk e përdorin. Ekzekutohet testi *Hi-katror* për të parë nëse dy grupet janë të ngjashëm sa i takon efektivitetit të luftimit të sëmundjes: ata që kanë përdorur Trastuzumab dhe ata që nuk kanë përdorur. Testi statistikor *Hi-katror* konfirmon gjetjet e analizës Kaplan-Meier, pasi sipas tij dy grupet janë në mënyrë statistikore të ndryshëm mes tyre dhe për këtë përfundim flitet me siguri statistikore shumë të lartë. Detajet në dy tabelat më poshtë.

Tabela 14: Krahasimi i përgjithshëm

Testi	Hi-katror	Shkallë lirie	Siguria
Log Rank [Mantel-Cox]	11.821	1	.001
Breslow [Generalized Wilcoxon]	11.700	1	.001
Tarone-Ware	11.781	1	.001

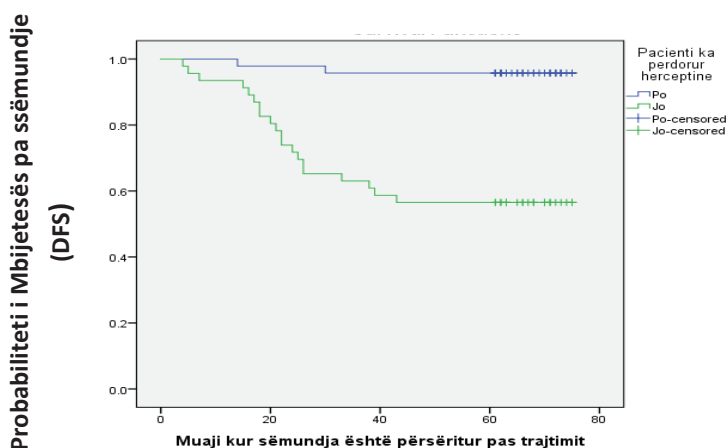
Përdorimi i Trastuzumabit është shumë më efikas se mospërdorimi i tij për shmangien e relapsit (95% ndaj 68%). Ky ndryshim është statistikiisht domethënës (testi log-rank: P=0.001).

Nëse duam ta shohim akoma më qartë dhe saktë efektivitetin dhe ndikimin e Trastuzumabit dhe domosdoshmorisht e trajtimit me të të grave që kanë HER 2+ të shprehur mund të grupojmë vetëm gratë që kanë të shprehur HER2+ duke i ndarë ato në gra që kanë përdorur Trastuzumab kundrejt atyre që nuk kanë përdorur.

Tabela 15: Përmbledhja e rasteve të grave të trajtuara me Kimioterapi AC/T me apo pa Trastuzumab, vetëm në mesin e grave HER2+.

Lloji i kimioterapisë së përdorur: AC/T dhe/ose jo trastuzumab (AC/T ose AC/T-H) Vetëm në pacientë HER2+	Total rasteve	Numri i rasteve të relapsuar		
			Raste pa relaps në 5 vite	Përqindja
AC/T-H	43	2	41	95.3%
AC/T	46	20	26	56.5%

Në të njëjtën mënyrë siç u veprua më sipër, aplikohet testi *Hi-katror* për të parë nëse dy grupet janë të ngjashëm sa i takon efektivitetit të luftimit të sëmundjes: ata që kanë përdorur Trastuzumab dhe ata që nuk kanë përdorur. Testi statistikor Hi-katror konfirmon gjetjet e analizës Kaplan-Meier, pasi sipas tij dy grupet janë në mënyrë statistikore të ndryshëm mes tyre dhe për këtë përfundim flitet me siguri statistikore shumë të lartë.



Grafiku 19: Analizat e mbijetesës Kaplan-Meier

Përdorimi i Trastuzumabit është shumë më efikas se mospërdorimi i tij për shmangien e relapsit tek gratë me HER2+ të shprehur (95% ndaj 56.5%). Ky ndryshim është statistikisht domethënës (testi log-rank: P=0.000).

Trastuzumabi, si target terapi e dhënë njëkohësisht me kimioterapinë me bazë taksane është trajtimi standard i KGJ për gratë me HER2+ [100]. Studime të ndryshme kanë vërtetuar se Trastuzumabi i dhënë njëkohësisht me kimioterapinë ka treguar se zgjat mbijetesën e përgjithëshme [101] dhe mbijetesën pa sëmundje [102]. Gratë me KGJ me HER2 të shprehur janë më të rrezikuara për rishfaqje të sëmundjes dhe për vdekjen krahasuar me gratë me HER2 të shprehur [103,104].

Në studimin tonë, trajtimi i kancerit të gjirit me terapi adjuvante kimioterapi me bazë taksane dhe trastuzumab rezultoi më efikas se trajtimi vetëm me kimioterapi me skemën me bazë taksane (95.8 % kundrejt 68.2%) në ndjekjen 5 vjeçare për DFS (Mbijetesë pa sëmundje).

Ka disa studime të randomizuara nga grupe të ndryshme kërkimore në vende të ndryshme të botës të cilët kanë vlerësuar pikërisht këtë tregues DFS (mbijetesën pa sëmundje) pas 5 vitesh ndjekje. Në të gjitha studimet përdorimi i Trastuzumabit krahas kimioterapisë me skeme me bazë taksane në kancerin e hershëm të gjirit si kimioterapi adjuvante ka rezultuar më efektiv. Diferenca kryesore e vërejtur në këtë drejtim midis studimeve është vlera e efikasitetit (apo rishfaqjes së kancerit) dhe efektet anësore shtesë të vërejtura nga terapia me trastuzumab në gratë e trajtuara me këtë kimioterapi kundrejt atyre që nuk kanë përdorur këtë terapi.

Një studim i Konsorciumit të Kancerit të Gjirit të Hollandës Juglindore (Seferina SC. et al 2015) vlerësoi efikasitetin e Trastuzumabit si terapi në KGJ të hershëm për disa parametra, ndër të cilët dhe mbijetesën pa sëmundje pas 5 vitesh ndjekje. Nga studimi rezultoi se grupi i pacientëve që morën trastuzumab krahas kimioterapisë adjuvante pati një efikasitet 80.7 % kundrejt 68.2 % të mbijetesës pa sëmundje në grupin e pacientëve të trajtuar vetëm me kimioterapi adjuvante standarde [105]. Krahasuar me studimin tonë këto gjetje janë të ngjashme por jo të njëjta. Efikasiteti në grupin e grave të trajtuara me trastuzumab tek studimi ynë doli relativisht më i lartë (95.8 % kundrejt 80.7%). Kjo diferencë i detyrohet numrit më të madh të pacientëve të përfshirë në studimin e huaj dhe faktit se mbijetesën pa sëmundje në grupin e grave që nuk morën trastuzumab u vlerësua vetëm për gratë me HER2+ të shprehur. Në studimin tonë kjo u vlerësua për të gjitha gratë pavarësisht statusit të HER2. Nga literatura është e ditur se gratë me HER2 të pa shprehur kanë një prognozë më të mirë të sëmundjes dhe rezultat më të mirë në trajtim [103,104].

Një tjetër studim që ka shqyrtuar efektivitetin e Trastuzumabit është studimi RETROHER (Vici P. et al 2014) në këtë studim retrospektiv janë analizuar të dhëna të pacientëve realë në disa Qendra Spitalore Onkologjike në Itali ku rezultati për Mbijetesën

pa sëmundje pas 5 vitesh ndjekje ka rezultuar në 88.6 % ndaj 70.1% në grupin e pacientëve të trajtuar me Trastuzumab dhe skema të ndryshme të kimioterapisë adjuvante kundrejt grupit të pacientëve të trajtuar vetëm me kimioterapi adjuvante me skema të ndryshme [106].

Po ashtu, në drejtim të kimioterapisë adjuvante dhe Trastuzumabit studjoi dhe një grup tjetër kërkuesish të cilët publikuan të dhënat nga Mustacchi G. et al, 2015 [107]. Ky artikull shkencor u fokusua tek matja e relapsit të 1245 pacientëve të përfshirë në studim. Përqindja e relapsit rezultoi më e lartë në pacientët e trajtuar vetëm me kimioterapi adjuvante se ata që u trajtuan dhe me Trastuzumab (22.6 kundrejt 10.9)%. Po ta konvertojmë në Mbijetesën pa sëmundje rezulton (89.1 kundrejt 77.4) % në grupin e trajtuar me Trastuzumab dhe kimioterapi adjuvante kundrejt atij vetëm me kimioterapi adjuvante [107].

Rezultatet tona janë të ngjashme me rezultatet e këtyre studimeve dhe tregojnë qartë se trastuzumabi i aplikuar bashkë me kimioterapinë ka efektivitet të lartë në shmangien e relapsit në gratë e diagnostikauara me KGJ dhe se përfitimi nga shtimi i Trastuzumabit është i pavaruar nga prekja apo jo e limfonodujve dhe statusi receptor.

Insuficenca Kardiake (IK) është efekti anësor i me i rëndë i kimioterapisë me Trastuzumab [108]. Megjithatë ka disa studime që konkludojnë se IK mund të konsiderohet pothuajse e papërfillshme për pacientët me kancer të gjirit [110]. Konkluzioni i arritur nga studimet është se gjatë trajtimit me Trastuzumab pacienti duhet monitoruar vazhdimisht për punën e zemrës [108]. Trastuzumabi duhet aplikuar vetëm me kimioterapinë me skemë me bazë taksane pasi efektet anësore rëndohen kur kombinohet me skemë me bazë antraciklinë [109].

Ky rregull i përgjithshëm, me qëllim shmangien e IK tek pacientët u vërejt i zbatuar në QSU “Nënë Tereza” pasi sipas të dhënave nga kartelat e përdorura për këtë studim, trastuzumabi jepej vetëm krahas kimioterapisë me bazë taksane.

5.6 Analiza Kosto/Efikasitet e kimioterapive adjuvante të kancerit të gjirit

Për të vlerësuar kosto/efektivitetin fillimisht duhet të llogarisim kostot e secilës kimioterapi; Kimioterapisë me bazë taksane kundrejt kimioterapisë me bazë antraciklina dhe kimioterapisë me baze taksane pa trastuzumab dhe kimioterapisë me bazë taksane me trastuzumab.

Tabela 16: Çmimet e secilit bar citostatik të përdorur në QSUT për KGJ sipas viteve 2008-2016

Kimio preparati	2008	2009	2010	2011	2014	2015	2016
Ciklofosamid 500 mg	610	660	660	660	1044	896	909
Doxorubicinë 50 mg/ 25ml	1491	2950	4837/2650	2343	1680	1810	1820
Doxorubicinë 10 mg/5ml	410	-	-	-	-	-	-
Fluoruracil 500mg/5ml		413.98	590		400	404	404
Epirubicinë 100mg		20500	22680		-	-	-
Epirubicinë 50mg		10650	11793	3987	-	-	3148
Epirubicin 10 mg					590	590	592
Paclitaxel 300mg/500ml		85900	94870		-	-	-
Paclitaxel 100mg/16.7ml	39000	17595	14814/17592	14300/9372	8200	9030	7870
Docetaxel 80mg/2ml	89400	89248	102574	36931	6230	4074	3512
Metotrexat 5mg/5ml		400			-	-	-
Metotrexat 50mg	350		544.3	704/583	433.7	430	430
Trastuzumab 150mg	87900	88000	91641/96120	10840	65710	71730	71377

Çmimet e secilit bar janë të shprehura në ALL (Albanian Lek, Lek Shqiptare). Çmimi sipas vitit është nxjerrë nga kontrata vjetore e QSUT me furnitorin përkatës .

Prespektiva e studimit tonë është Qeveria pasi QSUT përmes buxhetit të shtetit paguan koston e trajtimit të kancerit të gjirit.

5.6.1 Kosto/efikasiteti i kimioterapisë me bazë taksane kundrejt kimioterapisë me bazë antraciklina

Një ndër objektivat e këtij studimi në fillim të tij ishte dhe analiza e kosto/efikasitetit të kimioterapisë me bazë taksane (4AC/ 4T) kundrejt kimioterapisë me bazë antraciklina (6CAF) në Shqipëri, kjo për shkak të një çmimi shumë të lartë të docetaksel/paclitaxel në atë kohë kundrejt antraciklinave.

Tabela 17. Kostot e terapisë me bazë taksane dhe antraciklina për vitet 2010 dhe 2016

Kosto e terapisë/për pacient (lek)	6 CAF	4AC/4T
2010	47.040	847.232
2016	37.596	49.928

Çmimet e barnave janë marrë nga tabela 16-të.

Pasi u analizuan efektet e dy kimioterapive, të cilët nuk paraqitën ndryshim statistikisht domethënës, u vazhdua me hapat e analizës kosto/efikasitet.

Duhet theksuar se në vite çmimi i taksaneve ka pësuar një rënie drastike, nga viti 2010 në vitin 2016, rënia është rreth 15 herë. Siç shihet në tabelën 17-të, kjo rënie çmimi ka bërë që diferenca e koston së dy terapisë të marra në studim nuk ka një ndryshim domethënës dhe me peshë të konsiderueshme në vendimarrje dhe në buxhetin e citostatikëve. Me arritjen e kostove të përafërta midis dy kimioterapive analiza kosto/efikasitet do të vlerësohet më poshtë por humbet rëndësinë që kishte në vitin 2010-të për shkak të rënies të peshës së rëndë që kjo terapi kishte në buxhetin e spitalit.

Hapat e analizës kosto/efikasitet.

- Trajtimet (AC/T dhe CAF) arrijnë parandalimin e efektit: rikthim i kancerit [Vite mbijetesë pa sëmundje].
- Kur aplikohet kimioterapia me bazë taksane kundrejt terapisë së vjetër me bazë antraciklina risku për shfaqjen e kancerit brenda pesë viteve zvogëlohet nga 26.5% në 26%.
- Me terapinë me bazë taksane (AC/T) mbijetesë pa sëmundje për 5 vite është 74%. Me terapinë me bazë taksane (CAF) mbijetesë pa sëmundje për 5 vite është 73.5%.
- Kosto e trajtimit kimioterapi AC/T ALL 49.928 lek për pacient.
Kosto e trajtimit CAF ALL 37.596 lek për pacient.

A është kimioterapia me bazë taksane (AC/T) kosto-efektive kundrejt kimioterapisë me bazë antraciklina (CAF)?

Tabela 18: Paraqitja e kostove dhe përfitimeve të secilës kimioterapi

Regjimet	Kostoja e kimioterapisë në Lekë	Probabiliteti i Suksesit (DFS) për 5 vite mbijetesë pa sëmundje
AC/T	ALL 49928	0.74
CAF	ALL 37596	0.735

(p=0.923, p>0.05)

- Prespektiva e studimit: Paguesi (qeveria)
- Kohëzgjatja: 5 vite
- Njësia matëse e efektivitetit: Shmangia e përsëritjes së kancerit (Vite jetë pa sëmundje).

Tabela 19: Harta e Kosto/Efikasitetit për AC/T ndaj CAF dhe AC/T-H ndaj AC/T

Kosto/ efikasitet	Kosto më e ulët	Kosto e njëjtë	Kosto më e lartë
Efikasitet më i ulët	Llogaritet ICER, raporti kosto shtesë/efektivitet shtesë	I dominuar Jo kosto/efektiv	I dominuar Jo kosto/efektiv
Efikasitet i njëjtë	Dominant Trajtim kosto/efektiv		I dominuar Jo kosto/efektiv AC/T ndaj CAF
Efikasitet më i lartë	Dominant Trajtim kosto/efektiv	Dominant Trajtim kosto/efektiv	Llogaritet ICER, raporti kosto shtesë/efektivitet shtesë AC/T-H ndaj AC/T

Sipas tabelës 18-të në analizën e kosto/efikasitetit të kimioterapisë me bazë taksane kundrejt kimioterapisë me bazë antraciklina kemi të bëjmë me skema trajtimi me efektivitet të ngjashëm dhe kosto më të lartë tek taksanet. Atëherë, pasi e vendosim në hartën kosto efektivitet (tabela 19), harta na orienton se skema AC/T i përket kuadrantit të gjashtë dhe është një skemë e dominuar nga skema më e vjetër me bazë antraciklina, dmth që kjo terapi nuk është kosto/efektive.

Kanceri i Gjirit është një sëmundje e përbërë dhe komplekse e cila duhet shqyrtuar rast pas rasti para vendosjes së regjimit të kimioterapisë adjuvante.

Me rënien e çmimit të taksaneve, pas vitit 2014-të, zgjedhja e regjimit të kimioterapisë varet nga profili biologjik i kancerit për çdo pacient dhe bëhet duke u bazuar mbi evidencat për efikasitetin dhe toksicitetin e kimioterapisë adjuvante, pa u shqetësuar për koston e trajtimit. Kjo për shkak të kostove të përafërta dhe pa peshë të madhe në buxhetin e spitalit.

Me rëndësi për vlerësimin e kosto/efikasitetit për shkak të peshës së madhe në buxhet dhe që përballohet me vështirësi nga buxheti është kimioterapia adjuvante me bazë taksane kur i shtohet dhe bari Trastuzumab kundrejt regjimit me taksane të përdorur vetëm. Ky është një trajtim me efektivitet shumë të lartë dhe kosto shumë të lartë. Në hartën e kosto/efikasitetit ai ndodhet në kuadrantin 9-të që kërkon gjykim më të thelluar nëse kemi të bëjmë me një terapi kosto efektive përmes matjes së ICER. Në vijim do të paraqitet vlerësimi i kosto efektivitetit për barin trastuzumab.

5.6.2 Analiza kosto/efikasiteti i trastuzumabit të shtuar në kimioterapinë adjuvante të kancerit të gjirit krahas regjimit me bazë taksane.

Nga sa u tha më sipër në nënkapitullin 5.5, të rezultateve del qartë efikasiteti shumë i lartë i trastuzumabit si kimioterapi adjuvante në gratë me kancer gjiri të shtuar krahas regjimit me bazë taksane. Një kufizim madhor i aplikimit të këtij bari, për një vend si Shqipëria me buxhet të kufizuar, është çmimi shumë i lartë i trajtimit dhe ndikimi shumë i madh në buxhetin e QSUT. Pyetja që lind është: A është terapia me shtim të Trastuzumab-it kundrejt kimioterapisë adjuvante standarde kosto/efektive?

Prespektiva e studimit tonë është qeveria pasi QSUT përmes buxhetit të shtetit paguan koston e trastuzumabit për trajtimin e grave me kancer gjiri të shtuar krahas terapisë me bazë taksane.

Tabela 20: Paraqitja e kostove dhe përfitimeve të secilës kimioterapi

Alternativat	Kostoja e kimioterapisë në Lekë	Probabiliteti i Suksesit (DFS) për 5 vite mbijetesë pa sëmundje
AC/T	ALL 49928	0.682
AC/T-H	ALL 2619500	0.953

Llogaritja e kostove të dy kimioterapive, kimioterapisë me bazë taksane dhe kimioterapi me bazë taksane dhe Trastuzumab.

a. Kimioterapia me bazë Taksane

Kjo terapi jepet në 4 cikle AC dhe 4 T (Tabela nr. 5)

Dozat janë A (Adriamicinë/Doxorubicinë) – $60\text{mg}/\text{m}^2$

C (Ciklofosfamid) – $600\text{mg}/\text{m}^2$

T (Taxoter/Docetaxel) – $80\text{mg}/\text{m}^2$

Doza për një grua llogaritet me anë të sipërfaqes trupore BSA (Body Surface Area). Mesatarja e BSA për një grua në moshë të rritur është 1.6m^2 . Kjo vlerë është përdorur për llogaritjen e kostove të secilës kimioterapi.

Doza e barnave në kimioterapinë 4AC/4T për sipërfaqen trupore mesatare

A- $60\text{mg} \times 1.6 = 96$

C- $600 \times 1.6 = 960$

T- $80 \times 1.6 = 128$

Kostoja e barnave për vitin 2016 në kimioterapinë 4AC/4T (Tabela nr.16).

A (Adriamicinë, Doksorubicinë) $50\text{mg}/25\text{ml} = 1820$ lek

C (Ciklofosfamid) $500\text{mg} = 909$ lek

T (Taxotere, Docetaksel) $80\text{mg}/2\text{ml} = 3512$

Çdo cikël/pacient harxhon 2 fl A, 2fl C, 2fl T

Kostoja e një cikli $2 \times 1820 + 2 \times 909 + 2 \times 3512 = 12.482$ lek

Kostoja për të gjitha ciklet $4 \times 12482 = 49928$ Lek

Kostoja e kimioterapisë AC/T e një pacienti për të gjitha ciklet 49928 Lek

b. Terapia me bazë Taksane dhe H (Trastuzumab/Herceptinë).

Kostoja përfshin koston e AC/T dhe koston e 12 cikleve Trastuzumab. Këto janë kosto për pacient.

Llogarisim vlerën e 12 cikleve Trastuzumab;

H (Herceptina, Trastuzumabi) jepet për 12 cikle çdo tre javë (tabela 5). Peshë mesatare e një gruaje në moshë të rritur është 70kg. Herceptina jepet 6mg /kg.

Për një cikël trajtim një grua në peshë mesatare merr $6 \times 70 \text{kg} = 420 \text{mg}$ Trastuzumab.

Çmimi i Trastuzumabit (150mg) për vitin 2016 është 71377 lek.

Për një cikël gruaje harxhon $3 \text{ fl.} \times 71377 = 214.131$ lek/cikël

Kostoja e Trastuzumabit për 12 cikle është $214.131 \times 12 = 2.569.572$

Kostoja e kimioterapisë adjuvante terapisë AC/T dhe Trastuzumab

$2.569.572 + 49.928 = 2.619.500$ Lek

Kostoja e kimioterapisë AC/T dhe Trastuzumab e një pacienti për të gjitha ciklet 2.619.500 Lek.

Meqënëse terapia me Trastuzumab është dhe më efikase dhe më e shtrenjtë për të përcaktuar nëse Trastuzumab është kosto/efektiv duhet të llogarisim raportin kosto shtese për efektivitet shtesë.

Ky raport, ICER, paraqet koston shtesë të nevojshme për të përdorur Trastuzumabin që është më i kushtueshëm, për vite jetë pa sëmundje (DFS) të shtuar.

Hapat e analizës kosto/efikasitet.

- Trajtimet (AC/T dhe AC/T+H) arrijnë në parandalimin e efektit rikthim i kancerit (Vite mbijetesë pa sëmundje).
- Kur kimioterapisë klasike i shtojmë Trastuzumab risku për shfaqjen e kancerit brenda pesë viteve zvogëlohet nga 32.8% në 4.7%.
- Para futjes së Trastuzumabit mbijetesë pa sëmundje për 5 vite është 68.2%. Pas futjes së Trastuzumabit mbijetesë pa sëmundje për 5 vite është 95.3%.

- Kosto e trajtimit kimioterapi +trastuzumab ALL2.619.500 lek për pacient.
- Kosto e trajtimit vetem me kimioterapi ALL49.928 lek për pacient.

A eshte shtimi i Trastuzumabit në kimioterapi kosto-efektiv?

- Prespektiva e studimit: Paguesi (qeveria)
- Kohëzgjatja; 5 vite
- Njësia matëse e efektivitetit; Shmangia e përsëritjes së kancerit (Vite jetë pa sëmundje).

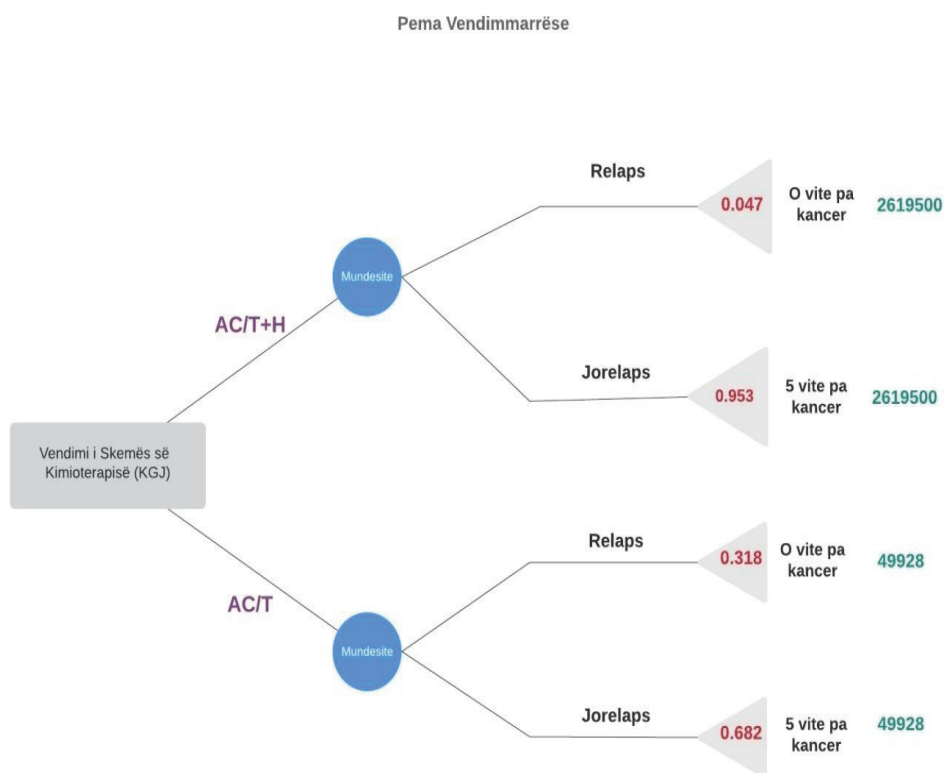


Figura 20: Pema vendimmarrëse për analizën e kosto/efikasitetit

Tabela 21: Përmbledhja e kostove dhe lidhjes me efikasitetin për secilën terapi

Kimioterapia	Kostoja	Kostoja shtesë	Efekti	Efekti shtesë	Raporti shtesë kosto/efektivitet
AC/T+H	ALL2.619.500	ALL2.569.572	4.765 vite mbijetesë pa sëmundje	1.355	ALL2.569.572/vit mbijetesë pa sëmundje
AC/T	ALL49.928		3.41 vite mbijetesë pa sëmundje		

Të gjitha të dhënat në tabelë janë për pacient.

Pas ndërtimit të pemës vendimmarrëse të analizës kosto/efikasitet (Grafiku 20) dhe tabelës përmbledhëse të kostove dhe efekteve (Tabela 21) bejmë llogaritë duke vendosur në formulën e ICER vlerat e gjeneruara në secilën degë të pemës vendimmarrëse.

$$ICER = \text{Kosto shtesë} / \text{Efekt shtesë} = \text{Kosto}_{AC/T+H} - \text{Kosto}_{AC/T} / \text{Efekti}_{AC/T+H} - \text{Efekti}_{AC/T}$$

Llogaritja e raportit ICER që paraqet koston shtesë të nevojshme për të përdorur Trastuzumabin, për të marrë efektin shtesë të kësaj terapie, pra vite jetë pa sëmundje (DFS).

$$ICER = 2619500 - 49928 / ([0.047 \times 0] + [0.953 \times 5]) - ([0.318 \times 0] + [0.682 \times 5]) = 2569572 / 1.355 =$$

ICER = 1896636.1 ALL/vit mbijetesë pa sëmundje (kancer)

Atëherë mund të themi, se kostoja shtesë e trajtimit me trastuzumab prej 1.896.636 lek duhet shpenzuar për të fituar një vit jetë pa sëmundje në gratë HER+ të diagnostikuara me KGJ dhe të trajtuara në QSUT.

Për të gjykuar se një trajtim është kosto/efikas luan rol shteti ku aplikohet ky trajtim dhe të ardhurat e vendit. Dmth i njëjti trajtim mund të jetë kosto/efikas në një vend të pasur me të ardhura të larta dhe të jetë jo kosto/efikas në një vend më të varfër me të ardhura më të ulta.

Sipas raportit të OBSH Marseille E. et al 2015 në analizat kosto/efikasitet një trajtim është shumë kosto efikas kur ICER është më i vogël ose i barabartë me një GDP per capita të vendit ku bëhet studimi. Trajtimi është kosto efikas kur ICER është midis 1 GDP dhe 3 GDP per capita të vendit ku bëhet studimi. Një trajtim është jo kosto/efikas kur ICER është më i madh se 3 GDP per capita të vendit ku bëhet studimi [83].

GDP per Capita e Shqipërisë për vitin 2016-të është 4683.7 euro=ALL 655.718x1.355 (Efekti shtesë i trajtimit) =888.498

3xGDP=ALL 1.967.150x1.355=2.665.488

Siç theksohet me sipër, që një trajtim të quhet kosto/efektiv duhet të jetë midis 1 deri 3 GDP të vendit. [83] Në rastin e Shqipërisë, duhet të jetë midis **2.665.488** \geq **2.569.572** \geq **888.498**

Vlera e dalë nga analiza jonë tregon se trajtimi pavarësisht koston shumë të lartë është një trajtim kosto efektiv për Shqipërinë. Raporti është shumë pranë kufirit të sipërm. Pra, për pak ky trajtim do të quhej jo Kosto-efektiv për shkak të koston së lartë.

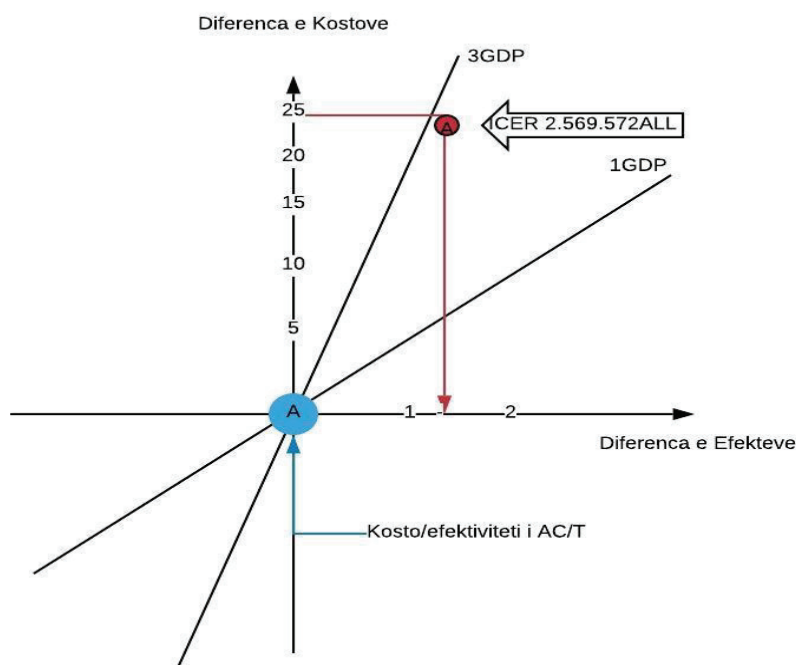


Figura 21: Plani i Kosto/Efektivitetit

E gjithë analiza përmbledhet në grafikun e emërtuar Plani i Kosto/Efikasitetit. Në boshtin e abshisë është vendosur diferenca e efekteve (efekti shtesë i përftuar nga shtimi i Trastuzumabit në terapi), ndërsa në boshtin e ordinatave paraqitet diferenca e kostove (Kosto shtesë e trajtimit me trastuzumab) për të arritur efektin shtesë. Në grafik, vlera e raportit ICER duhet të bjerë në hapsirën midis dy drejtëzave që përfaqësojnë 1 GDP të Shqipërisë për frymë dhe 3 GDP për frymë për efektin shtesë që trajtimi të quhet kosto/efikas në Shqipëri.

Bazuar në rezultatin e nxjerrë në studimin tonë, mund të themi se trajtimi në Shqipëri me trastuzumab i grave me kancer gjiri krahas kimioterapisë me bazë taksane është kosto/efikas.

Rritja e mbijetesës dhe rishfaqjes së sëmundjes nga KGJ ka rritur përshtatjen e terapive më të shtrenjta dhe kjo është sfida e vërtetë e trajtimit të KGJ për qeveritë dhe autoritetet financuese. [111,112] Në vendet me të ardhura të larta ndikim të madh kanë dhe humbjet që vijnë nga largimi nga puna i grave që sëmuren me KGJ pasi kjo sëmundje ndodh kryesisht në gra në moshë aktive. Barra ekonomike e trajtimit të kësaj sëmundje në ekonominë vëndase është e ndryshme gjë që varët shumë dhe nga të ardhurat e vendit ku bëhet studimi dhe fatkeqësisht kjo barrë është më e rëndë në vendet me të ardhura të ulta. Taylor D et al, 2017 dolën në konkluzionin se KGJ llogaritet të zërë rreth 10-20% të buxhetit total të harxhuar për kancerin ose rreth 0.15% të GDP mesatare në Europë [111]. Në një analizë vendore në Europë u vlerësua se KGJ i kushton 15 miliard Euro buxhetit vendas që në terma të përqindjes përkthehet në 12% të koston së përgjithshme të vendit për kancerin [113]. Duke vlerësuar këto shifra trajtimi i kësaj sëmundje është shumë i kushtueshëm edhe për vendet e pasura dhe aq më tepër sfida e madhe për vende, si Shqipëria me të ardhura relativisht më të ulëta.

Të gjitha këto shpenzime justifikohen nga prognoza positive në rritje e kësaj sëmundje duke parë ecurinë në vite. Mbijetesat relative pesë vjeçare e KGJ ka pasur një përmirësim të ndjeshëm në vite, nga 75% që ishte në 1975-1979 në 90% në vitin 2010 [113]. Prandaj, mund të thuhet se shpenzimet kanë qënë të mëdha por të justifikuara nga rezultatet e marra në vite.

Për të bërë një analizë të thelluar do duhet të vlerësojmë dhe kostot që vijnë nga jashtë sistemit shëndetësor, siç është kosto nga largimi nga puna i grave për shkak të sëmundjes, shpenzimet nga familja apo dhe shpenzime të personave që kujdesen për të sëmurën. Për shembull është vlerësuar se një grua me KGJ humbet 68.6 ditë pune prej ndërhyrjes kirurgjikale, terapisë me rreze dhe kimioterapisë [114]. Të gjitha këto kosto po të mbidhen sëbashkë do të vlerësonin koston reale të kësaj sëmundje shumë të shtrenjtë dhe do të vlerësonin barrën e vërtetë ekonomike që kjo sëmundje paraqet për shoqërinë.

Për shkak të mungesës së të dhënave në analizën tonë ekonomike u vlerësua vetëm kosto e barnave dhe kjo është një e metë e kësaj analize, por nga ana tjetër kjo e metë zvogëlohet nga fakti se përveç koston së barnave koston e tjera të lidhura me pacientet e të dy grupeve të marrë në analizë janë të ngjashme.

Nga analiza jonë terapia me Trastuzumab që ju shtua kimioterapisë adjuvante ishte kosto/efektive në terma ekonomikë duke u mbështetur mbi të ardhurat për frymë të Shqipërisë. Kjo paraqitet si një terapi shumë e shtrenjtë për vende si Shqipëria duke parë

dhe rezultatin që ishte shumë pranë kufirit të sipërm, dmth për pak kjo terapi mund të mos quhej kosto/efektive.

Dedes et al., 2007, në një studim mbi kosto/efikasitetin e shtimit të Trastutumabit në KGJ, të kryer në Zvicër llogariti ICER për trastuzumabin në KGJ të hershëm, ku ICER rezultoi €40,505/vite jetë të fituara (pas 10 viteve) dhe €19,673/Vite jetë të fituara (pas 15 viteve). Krahasimi u bë midis dy grupeve ku i pari pas ndërhyrjes kirurgjikale u trajtua vetëm me kimioterapi adjuante standarte ndërsa tjetri, veç kimioterapisë adjuvante përdori dhe trastuzumab. Trastuzumabi rezultoi kostoefektiv [115]. Ky studim rezultatin final e ka të ngjashëm me studimin tone por vlerësimi është bërë për një kohë më të gjatë, për periudhë ndjekjeje 10 dhe 15 vite.

Neyt et al. 2008, në Belgjikë. llogaritën kosto/efikasitetin e Trastuzumabit. Nga ky studim ICER doli në vlerën €3,383 - €55,518 në analizën e 15 nëngrupeve të pacienteve me KGJ të hershëm dhe të trajtuar me kimioterapi adjuvante standarde [116].

Sipas një studimi në Portugali vlera e ICER rezultoi €10,595/vite jetë të fituara (vetëm kosto direkte) dhe €7,789/vite jetë të fituara (kosto indirekte), me futjen e Trastuzumabit në terapi krahas kimioterapisë adjuvante të përdorur pas ndërhyrjes kirurgjikale në gratë e diagnostikuara me KGJ [117] ndërsa një vlerë e ICER €9,300/vite jete të fituara me shtimin e Trastuzumabit në terapinë e kancerit të gjirit është raportuar në një studim të kryer në Finlandë. [118]

Ndërkohë që në vendet e zhvilluara Terapia me trastuzumab ka rezultuar kosto/efektive pavarësisht cmimit të shtrenjtë në vendet në zhvillim jo gjithnjë ka ndodhur kështu.

Trajtimi me 1 vit Trastuzumab në disa rajone të Kinës, rezultoi kosto efektiv në studimin e Chen W. et al, 2009, i njëjti rezultat vlen dhe për Lang H. et al. 2016, ku trajtimi një vjeçar me trastuzumab rezultoi kosto/efektiv për shtetin e Taivanit duke ju përmbajtur kufirit të përcaktuar nga OBSH 3 GDP për frymë [119,120]. Ky rezultat është i ngjashëm me studimin tonë.

Ndërkohë, nga ana tjetër Trastuzumabi për 1 vit ka rezultuar jokosto/ efektiv për Aboutorabi A. at al. 2015, në studimin e tyre të kryer në Iran dhe i njëjti rezultat dhe për studiuesit Richon-Riviere et al. 2015 që e studiuuan kosto/efektivitetin e kësaj terapie për shtatë vende të Amerikës Latine [121,122].

Vlen të theksohet se terapitë e shtrenjta dhe pse janë shumë efektive kërkojnë një analizë më të thelluar për vendet me të ardhura të ulta dhe të mesme për të përcaktuar nëse janë kosto/efektive, me qëllim futjen në sistemet e rimbursimit.

5.7 Kufizimet e studimit

Rezultatet tona duhet të interpretohen me disa kufizime. Numri i vogël i rasteve, veçanërisht i atyre që trajtohen me regjimin AC/T (n=200) dhe sidomos në grupin që trajtohet me Trastuzumab (n=43), pengon një përgjithësim më të plotë të rezultateve.

Vlerësimi i duhur i efektivitetit të shtimit të taksaneve në terapi gjithashtu kërkon një vlerësim edhe të toksicitetit dhe efekteve anësore të një regjimi si AC/T. Ky studim nuk mund të plotësohet edhe me këto të dhëna për shkak të pamundësisë për sigurimin e tyre. Në kartelat e punktut nuk kishte të dhëna mbi efektet anësore të shfaqura dhe toksicitetin e kimioterapive të përdorura.

Studimet e ardhshme do duhet të vlerësojnë efektet anësore negative të secilës terapi dhe cilësinë e jetës së pacientit.

Analiza ekonomike më e plotë do të jetë kur të dhënat e kostove të plotësohen me të gjitha kostot e sëmundjes dhe kostot ndaj shoqërisë si dhe aplikimin e modeleve matematikore të avancuara që përmes llogaritjeve parashikojnë dhe mbijetesën e përgjithëshme.

6 PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME

- Në QSUT "Nënë Tereza" aplikohen regjime kimioterapeutike të ngjashme me ato të vendeve të tjera, si kimioterapi adjuvante në trajtimin e grave të diagnostikuara me kancer gjiri, ku më të zakonshmet janë regjimet CAF dhe AC/T. Regjimi me bazë taksane është aplikuar në Shërbimin e Onkologjisë QSUT, fillimisht në vitin 2005 (në 7% të pacienteve), duke vazhduar me një trend rritjeje gjithnjë e më të lartë.
- Faktorët kryesorë që ndikojnë në agresivitetin e kancerit të gjirit dhe në përzgjedhjen e terapisë janë mosha, profili histologjik i kancerit, prekja e limfonodujve nga kanceri dhe gjendja e receptoreve të kancerit të gjirit.
- Kur krahasimi bëhet pavarësisht profilit biologjik të kancerit dhe terapive të tjera të përdorura, metoda Kaplan Meier dhe testet statistikore dëshmojnë se nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse midis dy regjimeve AC/T dhe CAF përsa i përket mbijetesës 5 vjeçare pa sëmundje të grave me kancer gjiri të trajtuara me këto terapi.
- Kimioterapia adjuvante me bazë taksane për gratë që diagnostikohen me kancer të gjirit nuk është e dobishme për çdo nëngrup, veçanërisht për ato me kancer të trefishtë negativ të gjirit.
- Kimioterapia me bazë taksane, pas rënies drastike të çmimit në vite, nuk paraqet më barrë të rëndë për buxhetin e QSUT. Ajo nuk është kosto efektive kundrejt regjimit me bazë antraciklina por përzgjedhja midis terapive bëhet nga mjeku në bazë të karakteristikave klinike të pacientit, efektit dhe toksicitetit të treguar.
- Përdorimi i Trastuzumabit në kimioterapinë adjuvante të kancerit të gjirit për gratë me HER2 pozitiv, krahas regjimit me bazë taksane, ndikon ndjeshëm në rritjen e efikasitetit të kimioterapisë, mbijetesës pa sëmundje, brenda 5 viteve të ndjekjes së pacienteve. Megjithëse, në periudhën e studimit, transtuzumabi është përdorur në një numër të kufizuar pacientësh të gjitha rezultatet e këtij studimi sugjerojnë që ky trajtim të përdoret tek çdo paciente me receptorin HER2+.
- Trajtimi me trastuzumab është kosto efektiv për Shqipërinë duke marrë parasysh kufirin e vendosur nga OBSH prej 3GDP per capita. Vlera e ICER e trastuzumabit është 1.896.636 lek (rreth 16000 euro), kosto shtesë që duhet shpenzuar për të fituar një vit jetë pa sëmundje.

- E ardhmja e zgjedhjes së kimioterapisë optimale adjuvante të kancerit të gjirit mbetet kimioterapia e individualizuar ku për çdo paciente merret në konsideratë profili biologjik i kancerit dhe faktorë të tjerë klinikë e demografikë të pacientes.
- Nga analiza statistikore dhe analiza logjike e rezultateve vërehet se faktorët që ndikojnë në relapsimin e kancerit në gratë e diagnostikuara me KGJ dhe të trajtuara me regjimet CAF, AC/T pavarësisht statusit të receptorëve janë mosha e re, prekja e limfonodujve, mungesa e terapisë me Trastuzumab.
- Në analiza të tjera farmakoekonomike në të ardhmen, mbi regjimet e kimioterapisë adjuvante, duhet të përfshihet dhe cilësia e jetës së pacienteve në periudhën e mbijetës.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Instituti Shqiptar i Statistikave. INSTAT Shëndet. (2016). Kërkuar më: February 11, 2020: <http://www.instat.gov.al/en/themes/social-condition/health/>.
2. Chew HK: Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *West J Med.* 2001, 174:284–287. 10.1136/ewjm.174.4.284
3. Tarifa D, Sallaku A, Lako S: Kimioterapia dhe trajtimi sistematik i kancerit [Chemotherapy and the systemic cancer treatment; article in Albanian]. Tirana Ombra GVG. 2007, 1:65-75.
4. Crozier JA, Swaika A, Moreno-Aspitia A: Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. *World J Clin Oncol.* 2014, 5:529–538. 10.5306/wjco.v5.i3.529
5. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, et al.: Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012, 21:800–809. 10.1158/1055-9965.EPI-11-1089
6. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al.: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005, 353:1784-1792. 10.1056/NEJMoa050518
7. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976, 294:405-410. 10.1056/NEJM197602192940801
8. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, et al.: Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol.* 2005, 23:5166-5170. 10.1200/JCO.2005.09.423
9. Peto R, Davies C, Godwin J, et al.: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet.* 2012, 379:432-444. 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
10. Ahmann DL, Bisel HF, Eagan RT, Edmonson JH, Hahn RG: Controlled evaluation of adriamycin (NSC-123127) in patients with disseminated breast cancer. *Cancer Chemother Rep.* 1974, 58:877–882. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4614896-controlled-evaluation-of-adriamycin-nsc-123127-in-patients-with-disseminated-breast-cancer/>
11. Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, Fink D. Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a model-based analysis of the HERA and FinHer trial. *Ann Oncol.* 2007; 18:1493–99.
12. Garrison LP Jr, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Perez EA. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2007; 110:489–98.
13. Fugel HJ, Nuijten M, Postma M. Stratified medicine and reimbursement issues. *Front Pharmaceut Med* 2012;3:181. doi:10.3389/fphar.2012.00181

14. Postma M, Boersma C, Vandijck D. HTA in personalized medicine: illustration for cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11:367–9 3. Wong WB, Carlson JJ, Thariani R, et al. Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010;28:1001- 13.
15. Durrësi S. *Kimia Farmaceutike*, 2014. MediaPrint, Fq 899-954
16. Zardavas, D.; Irrthum, A.; Swanton, C.; Piccart, M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2015**, 12, 381–394.
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov. 68 (6):394-424.
18. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health.* 1996. 17:47-67
19. A. Ylli et al. Kontrolli i kancerit të gjirit. Udhwrrëfytes për Shërbimet e Kujdesit Parësor. Instituti i Shëndetit Publik. 2014.
20. A. Ylli et al. Kontrolli i kancerit të gjirit në Shqipëri 2012-2018, Instituti i Shëndetit Publik, Tiranë 2019
21. Durrësi S. *Formular terapeutik*, 2010. Mediaprint, Fq 495-550.
22. Rusciano, D. and M.M. Burger, Why do cancer cells metastasize into particular organs? *Bioessays*, 1992. 14(3): p. 185-94.
23. Fidler, I.J., Origin and biology of cancer metastasis. *Cytometry*, 1989. 10(6): p. 673-80.
24. www.cdc.gov , division of cancer prevention and control, revised 2017
25. Sorlie, T., et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(19): p.10869-74.
26. Parker, J.S., et al., Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1160-7.
27. Cheang, M.C., et al., Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(10): p. 736-50.
28. Heitz, F., et al., Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*, 2009. 45(16): p. 2792-8.
29. Onitilo, A.A., et al., Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*, 2009. 7(1-2): p. 4-13.
30. Yersal, O. and S. Barutca, Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*, 2014. 5(3): p. 412-24.
31. Senkus, E., et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6: p. vi7-23.

32. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1471-4.
33. Sobin, L.H., TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol*, 2003. 21(1):
34. Malhotra, Gautam & Zhao, Xiangshan & Band, Hamid & Band, Vimla. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy*. 10. 955-60.10.4161/cbt.10.10.1387920.
35. Parker, J.S., et al., Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1160-7.
36. Cheang, M.C., et al., Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(10): p. 736-50.
37. Onitilo, A.A., et al., Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*, 2009. 7(1-2): p. 4-13.
38. Yersal, O. and S. Barutca, Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*, 2014. 5(3): p. 412-24.
39. Tracy-Ann Moo, Rachel Sanford, Chau Dang, Monica Morrow, Overview of Breast Cancer Therapy *PET Clin*. Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 1. Published in final edited form as: *PET Clin*. 2018 Jul; 13(3): 339–354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006
40. Matsen, C.B. and L.A. Neumayer, Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg*, 2013. 148(10): p. 971-9.
41. Fisher, B., et al., Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002. 347(16): p. 1233-41.
42. Sacks, N.P. and M. Baum, Primary management of carcinoma of the breast. *Lancet*, 1993. 342(8884): p. 1402-8.
43. Martin J. *British National Formulary* Nr. %57, 2009 London : BMJ Group and RPS Pub.
44. Verrill B. *J Cancer*. 2009 Sep; 101(Suppl 1): S2–S5. Published online 2009 doi: 10.1038/sj.bjc.6605268 PMID:PMC2752226
45. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE and Noer RJ: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 168: 337-356, 1968.
46. Fisher B, Carbone P, Economou SG, et al: 1-phenylalanine mustard (1-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med* 292: 117-122, 1975.
47. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294: 405-410, 1976.

48. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT (1971) Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 96: 2325–2327
49. Henderson C, Berry DA, George D, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei III E, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L (2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 976–983
50. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer Jr CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 24: 2019–2027
51. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, Camps C, Carrato A, Casado A, Candel MT, Albanell J, Aranda J, Munarriz B, Campbell J, Diaz-Rubio E, GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain (2003) Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14: 833–8
52. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulie P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoghel A, Campone M, Goudier MJ, Bonnetterre J, Ferrero JM, Martin AL, Geneve J, Asselain B (2006) Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 24: 5664–5671.
53. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, Altman RB. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:440-6
54. Elzaafarany et al. *J Cancer Metastasis Treat* 2018;4:14
<http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2017.55>
55. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
56. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976–83.
57. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381–87.

58. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302–13.
59. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: phase AT vs AC in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005;Abstract 512.
- 60 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005;Abstract 513.
- 61 Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicentre, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC (90) versus 4 cycles of FEC(90) followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2005;Abstract 39.
62. Fountzilias G, Skarlos D, Dafni U, et al. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high risk operable breast III *Oncol* 2005;16:1762–71.
63. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686–96.
64. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
65. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664–71.
66. Bianco AR, De Matteis A, Manzione L, et al. Sequential epirubicin-docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the taxit 216 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006;24:LBA520.
67. Crown JP, Francis P, Di Leo A. Docetaxel given concurrently with or sequentially to anthracycline-based adjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer, in comparison with non-taxane combination chemotherapy. First results of the BIG 2-98 trial at 5 years median follow-up. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1* 2006;24(18S):LBA519.
68. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, Cameron D, Wardley A, O'Reilly S, Verrill M, Smith I, Yarnold J, Coleman R, Earl H, Canney P, Twelves C, Poole C, Bloomfield D, Hopwood P, Johnston S, Dowsett M, Bartlett JM, Ellis I, Peckitt C, Hall E, Bliss JM; TACT Trial Management Group; TACT Trialists. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681-92.

69. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, Vandenberg T, Chalchal H, Albain KS, Perez EA, Rugo H, Pritchard K, O'Brien P, Shepherd LE. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:77-82.
70. Owens M.A., Horten B.C., Da Silva M.M. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin. Breast Cancer*. 2004;5:63–69. doi: 10.3816/CBC.2004.n.011.
71. Slamon D., Clark G., Wong S., Levin W., Ullrich A., McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–182. doi: 10.1126/science.3798106.
72. Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J., De Fendi L.I., Soares F.V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;7:153. doi: 10.1186/1471-2407-7-153.
73. Im Y., Odarchenko P., Grecea D., Komov D., Anatoliy C.V., Gupta S., Shparyk Y.V., Caguioa P.B., Makhson A., Krasnozhan D., et al. Double-blind, randomized, parallel group, phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer (mbc) as first-line treatment. *J. Clin. Oncol*. 2013;31:629.
74. Stebbing J., Baranau Y.V., Baryash V., Manikhas A., Moiseyenko V., Dzagnidze G., Javrid E., Boliukh D., Stroyakovskiy D., Pikiel J., et al. Double-blind, randomized phase III study to compare the efficacy and safety of CT-P6 trastuzumab biosimilar candidate versus trastuzumab as neoadjuvant treatment in her2 positive early breast cancer (ebc) *J. Clin. Oncol*. 2017;35:510. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.510.
75. Altman DG (1991) *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall.
76. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (Eds) (2000) *Statistics with confidence*, 2nd ed. BMJ Books.
- 77 Brookmeyer R, Crowley JA (1982) A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* 38:29-41.
78. Klein JP, Moeschberger ML (2003) *Survival Analysis. Techniques for censored and truncated data*, 2nd ed. New York: Springer Publishers.
79. Royston P, Karmar KB (2013) Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Medical Research Methodology* 13:152.
80. Mueller, C; Shur, C.; O'Connell, J. (1997). "Prescription Drug Spending: The Impact of Age and Chronic Disease Status.". *American Journal of Public Health* 87 (10): 1626–29. doi:10.2105/ajph.87.10.1626.

81. Jump up Arnold, Renée J.G.; Ekins, Sean (2010). "Time for Cooperation in Health Economics among the Modelling Community". *PharmacoEconomics* 28 (8): 609–613. doi:10.2165/11537580-000000000-00000. PMID 20513161.
82. Barbieri, M., et al., and the ISPOR Good Research Practices Economic Data Transferability Task Force. 2010. "What Do International Pharmacoeconomic Guidelines Say about Economic Data Transferability?" *Value in Health* 13, no. 8: 1028–37. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00771.x.
83. Elliot Marseille,^a Bruce Larson,^b Dhruv S Kazi,^c James G Kahnd & Sydney Rosenb Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015;93:118–124 | doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.138206>.
84. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2232–2239
85. Salmon SE, Jones SE. Studies of the combination of adriamycin and cyclophosphamide (alone or with other agents) for the treatment of breast cancer. *Oncology*. 1979;36:40–47.
86. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784–1792.
87. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, Buchholz TA, Giordano SH. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment—a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:800–809
88. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in oncology*. 2009;36(3):237-249.
89. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432–444.
90. Lakshmaiah KC, Anand A, Babu KG, et al.: Role of taxanes in triple-negative breast cancer: a study from tertiary cancer center in South India. *World J Oncol*. 2017, 8:110–116. 10.14740/wjon1054w27.
91. Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI: Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat*. 2017, 163:303–310. 10.1007/s10549-017-4162-3
92. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *JCO* 1988:89-97.
93. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in oncology*. 2009;36(3):237-249.

94. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al.: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005, 23:3686-96. 10.1200/JCO.2005.10.517
95. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al.: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008, 100:805-14. 10.1093/jnci/djn151
96. Martín M, Seguí MA, Antón A, et al.: Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010, 363:2200–2210. 10.1056/NEJMoa0910320
97. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, et al.: Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol.* 2008, 26:4092-9. 10.1200/JCO.2008.16.7841
98. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al.: Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009, 373:1681–1692. 10.1016/S0140-6736(09)60740-6
99. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al.: Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010, 28:77-82. 10.1200/JCO.2009.22.1077
100. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct;20:353(16).
101. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr. et al. Four- year follow up trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: joint analysis of from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3366–73.
102. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 Sep 21;382(9897):1021–8.
103. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010 Jan 30;375(9712):377
104. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 Jan 9;235(4785):177–82.

105. Seferina S.C., Lobbezoo D.J.A., De Boer M., Dercksen M.W., Berkmortel F.V.D., Van Kampen R.J.W., Van De Wouw A.J., De Vries B., Joore M.A., Peer P.G.M., et al. Real-Life Use and Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Early Breast Cancer Patients: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist*. 2015;20:856–863. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0006.
106. Vici P., Pizzuti L., Natoli C., Moschetti L., Mentuccia L., Vaccaro A., Sergi D., Di Lauro L., Trenta P., Seminara P., et al. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: A real-world multicenter observational analysis. The RETROHER study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;147:599–607. doi: 10.1007/s10549-014-3133-1.
107. Mustacchi G., Puglisi F., Molino A., Crivellari D., Ghiotto C., Ferro A., Brunello A., Saracchini S., Turazza M., Cretella E., et al. Observational study on adjuvant trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. *Future Oncol.* 2015;11:1493–1500. doi: 10.2217/fon.15.
108. Tao C, Tao X, Yang L, Chun L, Juxiang C, Yicheng L. et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta- analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37(4):312–320.
109. Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, Fink D. Cost- effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a model- based analysis of the HERA and FinHer trial. *Annals of Oncology*. 2007;18(9):1493–1499.
110. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr;18(4):CD006243.
111. Taylor D (2017) The reality of economics for oncologists. *Breast* 33: 183-190. 22. Kamal KM, Covvey JR, Dashputre A, Ghosh S, Shah S, et al. (2017) A systematic review of the effect of cancer treatment on work productivity of patients and caregivers. *J Manag Care Spec Pharm* 23: 136-162.
- 112: 2321- 2331. 27. Azarkish F, Najmabadi KM, Roudsari RL, Shandiz FH (2015) Factors related to return to work in women after breast cancer in Iran. *Iran Red Crescent Med J* 17: e19978.
113. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R (2013) Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 14: 1165-1174.
114. Bradley CJ, Oberst K, Schenk M (2006) Absenteeism from work: The experience of employed breast and prostate cancer patients in the months following diagnosis. *Psychooncology* 15: 739-747.
115. Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, et al. (2007) Costeffectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: A model-based analysis of the HERA and FinHer trial. *Annals of Oncology* 18: 1493-1499.

116. Neyt M, Huybrechts M, Hulstaert F, Vrijens F, Ramaekers D (2008) Trastuzumab in early stage breast cancer: A cost-effectiveness analysis for Belgium. *Health Policy* 87: 146-159
117. Macedo A, Monteiro I, Andrade S, Cirrincione A, Ray J (2010) Costeffectiveness of trastuzumab in the treatment of early stages breast cancer patients, in Portugal. *Acta Med Port* 23: 475-482
118. Purmonen TT, Pankalainen E, Turunen JHO, Asseburg C, Martikainen JA (2011) Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland: cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the Fin Her Trial. *Acta Oncol* 50: 344-352
119. ChenW, JiangZ, ShaoZ, et al. An economic evaluation of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer. *Value Heal.* 2009;12(SUPPL.3):S82–4.
120. LangHC, ChenHW, ChiouTJ, et al. The real-world cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in HER-2/neu-positive early breast cancer in Taiwan. *J Med Econ.* 2016;19(10):923–927.
121. AnsariPourA, Uyl-de GrootCA, RedekopWK . Adjuvant trastuzumab therapy for early HER2-positive breast cancer in iran: a cost-effectiveness and scenario analysis for an optimal treatment strategy. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(1):91–103.
122. Pichon-RiviereA, GarayOU, AugustovskiF, et al. Implications of global pricing policies on access to innovative drugs: the case of trastuzumab in seven Latin American countries. *Int J Technol Assess Health Care.* 2015;31(1–2):2–11.
- .