

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
მედიცინის ფაკულტეტი

მიმართულება: ონკოლოგია

მირანდა გოგიშვილი

ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს მკურნალობისას
გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების გავლენა პაციენტის
ცხოვრების ხარისხსა და დაავადების მიმდინარეობაზე

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:
პროფ. თამარ რუხაძე
პროფ. დარეჯან ლომიძე
პროფ. შოთა გოგიშვილი

თბილისი, 2024 წ.

აბსტრაქტი

შესავალი: ფილტვის კიბო წარმოადგენს სტატისტიკურად ყველაზე მაღალი ლეტალობის მქონე და ერთ-ერთ უხშირესად გავრცელებულ სიმსივნურ დაავადებას. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) 2020 წლის მონაცემების მიხედვით დაფიქსირდა ფილტვის კიბოს 22,206,771 ახალი შემთხვევა (11,4%), რომელსაც მეორე ადგილი უკავია მსოფლიოში ძუძუს კიბოს შემდგომ. ლეტალობის მაჩვენებელი 2020 წელს შეადგენდა 1,796,144 შემთხვევას (18%) წელიწადში. ფილტვის სიმსივნეები ჰისტომორფოლოგიური თვალსაზრისით იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად: წვრილუჯრედოვანი (SCLC) და არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომა (NSCLC). ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIB-IIIC სტადიის მკურნალობის ალგორითმი კომპლექსურია და უმთავრესად მოიცავს სისტემურ, ქიმიო-სხივურ თერაპიას ან მათი კომბინაციას, თუმცა ამას შესაბამისად მოჰყვება მრავალმხრივი გართულებები, რაც თავისთავად აუარესებს სიცოცხლის ხარისხსა და დაავადების გამოსავალს. სწორედ ამიტომ ეს თემა ფრიად აქტუალურია დღევანდელ კლინიკურ პრაქტიკაში.

კვლევის მიზანები/ამოცანები: კვლევის მიზანია ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს დიაგნოზის მქონე პაციენტების მკურნალობისას გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების გავლენის შესწავლა პაციენტის ცხოვრების ხარისხსა და დაავადების მიმდინარეობაზე და ახალი რეკომენდაციების შემუშავება ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით.

მეთოლოგია: კვლევა ჩატარდა აბსოლუტური რანდომიზაციის პრინციპით. IIIB და IIIC სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს დიაგნოზის მქონე პაციენტებისგან დაკომპლექტდა 3 ჯგუფი, რომელთაც ჩაუტარდათ სხვადასხვა მკურნალობა და შედარდა ანტისიმსივნური თერაპიით გამოწვეული გვერდითი მოვლენები.

- I. ჯგუფში პაციენტებს ჩაუტარდათ მხოლოდ სტანდარტული ქიმიოთერაპია, კარბოპლატინი + პაკლიტაქსელი 6 ციკლი.
- II. ჯგუფში პაციენტებს ჩაუტარდათ იმუნოთერაპია PD-L1 ინჰიბიტორი ცემიპლიმაბით და ქიმიოთერაპიის 6 კურსი სქემით: პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი.
- III. ჯგუფში პაციენტებს ჩაუტარდათ ქიმიო-სხივური თერაპია, კერძოდ რადიკალური სხივური თერაპია ჯამური დოზით 66 გრეი და ქიმიოთერაპიის 4 კურსი პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი.

ჩვენი მიზანი გახლდათ მაქსიმალური სიზუსტით აღგვეწერა უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებები, რისთვისაც აუცილებელი გახდა შეგვემუშავებინა ჩართვისა და გამორიცხვის მკაცრი კრიტერიუმები.

შედეგები: ადრეული პერიოდის მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულებათა ყველაზე დაბალი სიხშირე დაფიქსირდა I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში - ჯამში 21 მოვლენა (95% CI, 14.856 - 17.334), II (იმუნო/ქიმიო თერაპიულ) ჯგუფში აღინიშნა შედარებით მაღალი მაჩვენებელი - 25 მოვლენა (95% CI, 15.793 - 17.967), ხოლო ყველაზე მეტი ინციდენტობით გამოვლინდა III (ქიმიო-სხივურის) ჯგუფში - სულ 30 მოვლენა (95% CI, 11.921 - 13.945); ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {14.360 - 15.851}, $p=0.0001$).

დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში, ჩვენს საკვლევ პოპულაციაში გამოვლენილი გვიანი გართულებების ჯამური ინციდენტობის სტატისტიკური ანალიზით დადგინდა რომ: I ჯგუფში აღინიშნა 11 მოვლენა (95% CI, 28.591 - 34.318), II ჯგუფში 16 მოვლენა (95% CI, 30.895 - 35.480), ხოლო III ჯგუფში ყველაზე მეტი, 21 მოვლენა (95% CI, 36.637 - 42.887), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {33.698 - 37.636}, $p=0.0019$).

დასკვნები: ჰემატოლოგიური გართულებების (გარდა ლიმფოციტოპენიისა) სიხშირე და სიმწვავე ასოცირებული იყო ქიმიოთერაპიულ მკურნალობასთან - კარბოპლატინთან, ხოლო მისი კომბინაცია პაკლიტაქსელთან აძლიერებდა ამ ეფექტს. ლიმფოციტოპენია უფრო მაღალი ინციდენტობით გამოვლინდა ქიმიო-

სხივურის ჯგუფში, რაც აიხსნება ლიმფოიდური რიგის უჯრედების მაღალი რადიოსენსიტიურობით მიელოიდურ რიგთან შედარებით. კვლევის ფარგლებში გამოვლენილი გრეიდი-3 ლიმფოციტოპენია დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში ასოცირებული იყო დაავადების პროგრესირებასთან, კარდიოლოგიური, სასუნთქი სისტემის მხრივი და საყლაპავისმიერი გვერდითი ეფექტები III ჯგუფში დანარჩენ პოპულაციასთან შედარებით, გაცილებით მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა.

პნევმონიტის მაღალი ინციდენტობა გამოვლინდა იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში, რაც განპირობებულია ცემიპლიმაბისა და პაკლიტაქსელის პნევმოტოქსიკურობის სინერგიული ეფექტით.

საყრდენ-მამამორავებელი სისტემის, გასტროინტესტინური ტრაქტის, ჰეპატოლოგიური და დერმატოლოგიური ეფექტები ყველაზე მაღალი ინციდენტობით II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში დაფიქსირდა.

დაავადების პროგრესირების კუთხით ცემიპლიმაბით ნამკურნალებ პოპულაციაში, ქიმიოთერაპიულ (რეფერენსულ) ჯგუფთან შედარებით, უკეთესი შედეგი დაფიქსირდა. ცემიპლიმაბმა არ მოახდინა გავლენა გენერალიზირებულ ნეიროპათიაზე (კარდიოვასკულური დისფუნქცია), რომელიც ასოცირებულია ქიმიოთერაპიული მკურნალობის (ძირითადად პაკლიტაქსელი) მოგვიანებითი პერიოდის გართულებებთან და მანიფესტირდება ორთოსტატული ჰიპოტენზიით.

ცხოვრების ხარისხის ინდექსის დაქვეითება ყველაზე მკვეთრად გამოხატული იყო ქიმიო-სხივურის ჯგუფში, რასაც განსაზღვრავდა დისპნეა, დისფაგია, წონაში კლება და ზოგადი საერთო სისუსტე. ცემიპლიმაბით ნამკურნალებ პაციენტებთან ცხოვრების ხარისხის დაქვეითების მთავარი მიზეზი გახლდათ გასტროინტესტინური სისტემის მხრივი ჩივილები, განსაკუთრებით დიარეა. გართულებათა პიკი სამივე ჯგუფში დაემთხვა მკურნალობის დასასრულს.

სამეცნიერო ღირებულება: ჩვენს მიერ შემუშავებული კვლევით მიღებული შედეგები მკვეთრად გააუმჯობესებს ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს მქონე პაციენტთა მკურნალობის გვერდითი ეფექტების მართვას, რაც დადებით ეფექტს იქონიებს პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებასა და დაავადების მიმდინარეობაზე. აღნიშნულ შრომაში პირველადაა განხილული და ერთმანეთს შედარებული მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდები და მათი კომბინაციები, რათა შეირჩეს ყველაზე ოპტიმალური, დამზოგველი (გართულებების მხრივ) და ეფექტური სქემა ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოთი დაავადებული პაციენტებისთვის. დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს შეირჩეს მკურნალობის სქემა, რომელიც მკვეთრად შეამცირებს სისტემურ გვერდით მოვლენებს და მეორეს მხრივ, იგი იქნება ადვილად გადასატანი პაციენტებისთვის, რაც თავის მხრივ გააუმჯობესებს სიცოცხლის ხარისხს.

Abstract

Introduction: Lung cancer represents statistically the most lethal and one of the most common cancerous diseases. According to data from the World Health Organization (WHO) in 2020, there were 22,206,771 new cases of lung cancer (11.4%), which is the second most common cancer in the world after breast cancer. The case fatality rate in 2020 was 1,796,144 cases (18%) per year. Lung tumors are histomorphologically divided into two main groups: small cell (SCLC) and non-small cell carcinoma (NSCLC).

The treatment algorithm for stage IIIB-IIIC non-small cell lung cancer is complex and mainly includes systemic, chemo-radiation therapy or their combination. However, this is followed by multiple complications, which in itself worsens the quality of life and the outcome of the disease. That is why this topic is very relevant in today's clinical practice.

Objectives of the study and tasks: The goal of the research is to study the impact of side effects detected during treatment on the patients quality of life and the course of the disease and developing new recommendations for life quality to improve for lung non-small cell Cancer diagnosis patients.

Research methodology: The study was conducted according to the principle of absolute randomization. Three groups of patients diagnosed with stage IIIB and IIIC non-small cell lung cancer were recruited, who underwent different treatments, and the side effects caused by antitumor therapy were compared.

- Group I patients were treated with standard chemotherapy, according to the scheme: carboplatin + Paclitaxel 6 courses;
- Group II patients were treated with chemo-immunotherapy, immunotherapy with PD-L1 inhibitor + chemotherapy scheme: Paclitaxel + carboplatin 6 courses.
- Group III patients were treated with chemo-radiation therapy, radical radiation therapy, and chemotherapy according to the scheme: Paclitaxel + carboplatin 4 courses.

Our purpose was to describe particularly treatment associated complications with maximal accuracy, for this it was absolutely needed to develop strict inclusion and exclusion criteria.

Results: The lowest frequency of the early period severe (grade 3-4) complications were observed in the I (chemotherapy) group - a total of 21 events (95% CI, 14.856 - 17.334), in the II (immuno/chemotherapy) group a relatively high rate was observed – 25 events (95% CI, 15.793 - 17.967), and the highest incidence was detected in the III (chemo-radiation) group - a total of 30 events (95% CI, 11.921 - 13.945); Overall for 3 groups (95% CI, {14.360 - 15.851}, $p=0.0001$).

During the observation of one year period, our research in the population exposed late complications total incidence statistics by analysis was established that: in I group 11 events were noted (95% CI, 28.591 - 34.318), in II group 16 events (95% CI, 30.895 - 35.480), but III the most, 21 events were noted (95% CI, 36.637 - 42.887), for all three of the groups (95% CI, {33.698 - 37.636}, $p=0.0019$).

Conclusions: Hematological complications (except lymphocytopenia) incidence and severity was strongly associated with chemotherapy, particularly carboplatin, while combination with paclitaxel enhanced this effect. Lymphocytopenia was detected with a higher incidence In the group, where the patients were treated with a

chemoradiotherapy scheme. The event mentioned above, could explained by the fact, that lymphoid order Cells appear more radiosensitivity compared to myeloid lineage. Grade-3 lymphocytopenia identified in the study was associated with disease progression during the one-year follow-up period.

Cardiological, respiratory, and esophageal side effects were observed at a much higher frequency in group III compared to the rest of the population. A high incidence of pneumonitis was detected in the immuno/chemotherapy group due to the synergistic effect of pneumotoxicity, caused by cemiplimab and paclitaxel combination.

The musculoskeletal system, gastrointestinal tract, hepatological and dermatological effects The highest incidence was observed in the II (immuno/chemotherapy) group. The reason for this is the multifaceted and complex toxic effects mediated by the immune mechanisms of Cemiplimab, which in a number of cases are enhanced by the combined chemotherapy.

In the population treated with cemiplimab, a better result was observed - From the point of view of disease progression, compared to thereference group (chemotherapy only). Cemiplimab did not affect generalized neuropathy (cardiovagal dysfunction), which is associated with chemotherapy-induced (mainly with paclitaxel) late adverse event and was manifested with orthostatic hypotension.

In the chemo-radiation group The quality of life index reduction mostsharply was revealed, which was determined by Dyspnoea, dysphagia, weight loss and general general weakness. Quality of life in cemiplimab-treated patients The main cause of the decline was gastrointestinal Systemic complaints, especially diarrhea. The peak of complications in all three groups coincided with treatment at the end.

scientific value and potential practical applicability: The methods we developed based on research will significantly improve lung non-small cell Cancer patients treatment side effects management as we think, which will have positive on patients life quality improvement and the course of the disease. In the mentioned work various methods of treatment and their combinations are analyzed, to select the most optimal, safer (in terms of complications) and effective scheme with non-small cell lung cancer for patients. It

carries huge practical meaning to choose treatment scheme which will decrease systemic side effects significantly and on the other hand will be easy to go through for the patients, which in turn will increase the life quality.

Key words: Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), chemotherapy, immunotherapy, chemoradiotherapy, quality of life.

სარჩევი

აბსტრაქტი.....	I
Abstract	III
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	VIII
აბრევიატურის ჩამონათვალი	XI
შესავალი	1
1.1. კვლევითი თემის საკითხის აქტუალობა	1
1.2. კვლევის სიახლე და ინოვაციურობა	19
1.3. კვლევის მიზნები და ამოცანები	20
1.4. კვლევის მეთოდოლოგია	21
1.5. კვლევის მოსალოდნელი შედეგების სამეცნიერო ღირებულება და კვლევის პოტენციური პრაქტიკული გამოყენებადობა	24
ლიტერატურის კვლევა	25
2.1. მკურნალობის ზოგადი პრინციპების მოკლე მიმოხილვა	25
2.2. სისტემურ თერაპიასთან ასოცირებული გართულებები	29
2.2.1. პლატინის პრეპარატების გართულებათა განხილვა	29
2.2.2. ტაქსანების ჯგუფის, პაკლიტაქსელის გართულებების მიმოხილვა	44
2.2.3. იმუნოთერაპიის გართულებები	49
2.4. სხივური თერაპიის გართულებები	53
2.4.1. რადიოთერაპიასთან ასოცირებული გართულებების პათოგენეზი	53

2.4.2. სხივური თერაპიის პროცესში გამოვლენილი ფილტვისმიერი გართულებები	57
2.4.3. სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული საყლაპავის გართულებები	64
2.4.4. სხივურ თერაპიასთან დაკავშირებული კარდიოტოქსიკურობა	66
2.4.5. რადიოთერაპიასთან დაკავშირებული ნეიროპათიული მოვლენები	67
კვლევის მეთოდები და მასალა.....	68
3.1. კვლევის მეთოდოლოგია	68
3.2. მკურნალობის სქემებისა და კვლევის ჯგუფების განხილვა	76
4. სტატისტიკური კვლევის მეთოდები	88
5. კვლევის შედეგები	89
6. მიღებული შედეგების განხილვა და შედარებითი ანალიზი	123
7. დასკვნები	153
8. პრაქტიკული რეკომენდაციები	156
9. გამოყენებული ლიტერატურა	160

ცხრილების, გრაფიკების და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილი 1.1 TNM კლასიფიკაცია (მე-8 გამოცემა)	10 გვ.
ცხრილი 1.2 TNM კლასიფიკაციის მიხედვით ფილტვის კიბოს სტადიურობა (მე-8 გამოცემა)	14 გვ.
ცხრილი 2.1 პლაზმიდან პლატინის ნაერთების ორ და სამფაზიანი ელიმინაციის პერიოდი; პლაზმის ცილებთან დაკავშირებისა და შარდით ექსკრეციის პროცენტული მაჩვენებელი	32 გვ.
ცხრილი 2.2 ნეფროტოქსიკურობის ხარისხის განსაზღვრება კრეატინინის კლირენსისა და გლომერალური ფილტრაციის შეფასების კრიტერიუმებზე დაყრდნობით (CTCAE) Version 4.0 და CTCAE Version 5.0)	34 გვ.

ცხრილი 2.3	პლატინის ჯგუფის ქიმიოპრეპარატების მიერ გამოწვეული ნეფროტოქსიურობის ინციდენტობა	35 გვ.
ცხრილი 2.4	შემცირებული საბაზისო კრეატინინისა და დღიური დოზის დამოკიდებულება	36 გვ.
ცხრილი 2.5	ბავშვებში გამოვლენილი, ციპლანტინთან ასოცირებული, ნეფროტოქსიურობის კლასიფიკაცია (Roderick Skinner, European Journal of Cancer, 2009)	37 გვ.
ცხრილი 2.6	მიელოსუპრესიულ გართულებათა კლასიფიკაცია (National Cancer Institute – NCI) კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით (CTCAE Version 5.0)	40 გვ.
ცხრილი 2.7	თრომბოციტოპენიისა და ნეიტროპენიის ხარისხის კარბოპლატინის დღიურ დოზასთან დამოკიდებულება	42 გვ.
ცხრილი 2.8	პერიფერიული ნეიროტოქსიურობის შეფასების კლასიფიკაცია (CTCAE Version 5.0)	46 გვ.
ცხრილი 2.9	რადიონდუცირებული პნევმონიტის კლასიფიკაცია RTOG და CTCAE v 5.0 ვერსიაზე დაყრდნობით	60 გვ.
ცხრილი 2.10	მწვავე ეზოფაგიტის კლასიფიკაცია CTCAE v5.0 ვერსიაზე დაყრდნობით	65 გვ.
ცხრილი 3.1	სიცოცხლის ხარისხის შეფასების ECOG (აღმოსავლეთ გაერთიანების ონკოლოგთა ჯგუფი) ინდექსი	69 გვ.
ცხრილი 3.2	საკვლევი პოპულაციის შეფასების კრიტერიუმები	79 გვ.
ცხრილი 3.3	ქიმიო-სხივური თერაპიის დროს ჯანმრთელ ქსოვილებსა და რისკ ორგანოებზე მაქსიმალური/საშუალო დოზისა და ექსპოზირებული მოცულობის ზღვრული მაჩვენებლები (NCCN Guidelines, 2023)	82 გვ.
ცხრილი 4.1	ქიმიოთერაპიულ (I) ჯგუფში განვითარებული მკურნალობასთან ასოცირებული მწვავე გართულებები	91 გვ.
ცხრილი 4.2	იმუნო/ქიმიოთერაპიულ (II) ჯგუფში განვითარებული მკურნალობასთან ასოცირებული ადრეული/მწვავე გართულებები	96 გვ.
ცხრილი 4.3	ქიმიო-სხივურის (III) ჯგუფში განვითარებული მკურნალობასთან ასოცირებული მწვავე გართულებები	100 გვ.

ცხრილი 4.4 მთლიან პოპულაციაში გამოვლენილი მკურნალობასთან ასოცირებული მძიმე ხარისხის გართულებები	109 გვ.
ცხრილი 4.5 1 წლიანი დაკვირვების პერიოდში პროგრესირებისა და ლეტალობის სიხშირე	113 გვ.
ცხრილი 4.6 მკურნალობის საწყის ეტაპზე EORTC QLQ - C30 კითხვარის მონაცემები	117 გვ.
ცხრილი 4.7 მკურნალობის საწყის ეტაპზე EORTC QLQ - C13 კითხვარის მონაცემები	118 გვ.
ცხრილი 4.8 მკურნალობის დასასრულს EORTC QLQ - C30 კითხვარის მონაცემები	119 გვ.
ცხრილი 4.9 მკურნალობის დასასრულს EORTC QLQ - C13 კითხვარის მონაცემები	120 გვ.
ცხრილი 4.10 მკურნალობის დასრულებიდან 3-6 თვის შემდგომ EORTC QLQ - C30 კითხვარის მონაცემები	120 გვ.
ცხრილი 4.11 მკურნალობის დასრულებიდან 3-6 თვის შემდგომ EORTC QLQ - C13 კითხვარის მონაცემები	121 გვ.
გრაფიკი 1 მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი	110 გვ.
გრაფიკი 2 მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) ჰემატოლოგიურ გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი	111 გვ.
გრაფიკი 3 გრეიდი 3-4 არაჰემატოლოგიურ გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი	112 გვ.
გრაფიკი 4 დაავადების პროგრესირების სტატისტიკური ანალიზი	114 გვ.
გრაფიკი 5 გვიანი პერიოდის გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი	116 გვ.
დანართი N1 EORTC QLQ - C30 (ვერსია 3)	83 გვ.
დანართი N2 EORTC QLQ - LC13	86 გვ.
დანართი N3 მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებების მანიფესტირების მოსალოდნელი ვადები და რეკომენდირებული კვლევები	158 გვ.

სურათი 1.1 რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების სქემატური განაწილების რუკა (მე-8 გამოცემა, IASCL)	13 გვ.
სურათი 2.1 ოსიმითინიზის მოქმედებისა და მის მიმართ განვითარებული რეზისტენტობის მოლეკულური მექანიზმები	27 გვ.
სურათი 2.2 კარბოპლატინის ექსპოზიციის, ტოქსიკურობის და ანტისიმსივნური პასუხის განმსაზღვრელი სქემა ცალკეულ პაციენტში	33 გვ.

აბრევიატურის ჩამონათვალი

SAEs - სერიოზული გვერდითი მოვლენები

TEAEs - მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენები

ECOG - აღმოსავლეთ გაერთიანების ონკოლოგთა ჯგუფი

AUC - ფუნქციის გრაფიკის ქვეშ არსებული ფიგურის ფართობი (ფუნქციის ინტეგრალი)

GFR - გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარესთან

CrCl - კრეატინინის კლირენსი

LLN - ნორმის ქვედა ზღვარი

PD-L1 - უჯრედის პროგრამული კვდომის ლიგანდი 1

irAR - იმუნურ მექანიზმებთან ასოცირებული რეაქციები

EGFR - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეფტორი

EGFR TKI - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეფტორის თიროზინკინაზური

გზის ინჰიბიტორი

ALK - ანაპლასტიური ლიმფომის კინაზა

CTLA4 - ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტ ასოცირებული პროტეინი 4

ICAM-1 - ინტრაცელულური ადჰეზიური მოლეკულა 1

TNF- α - სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი-ალფა

TGF β -1 - ტრანსფორმული ზრდის ფაქტორი ბეტა 1

TRPA1 - ტრანზიტორული რეცეპტორის პოტენციალდამოკიდებული ანკირინის ქვეტიპი 1;

TRPV1 - ტრანზიტორული რეცეპტორის პოტენციალდამოკიდებული ვანილოიდის ქვეტიპი 1

TRPM8 - ტრანზიტორული რეცეპტორის პოტენციალდამოკიდებული მელასტატინის ქვეტიპი 8;

IGRT - გამოსახულებით მართული რადიოთერაპია

IMRT - ინტენსივობით მოდულირებული რადიოთერაპია

VMAT - მოცულობით მოდულირებული არკ-თერაპია

4D radiotherapy - სუნთქვაზე სინქრონიზებული რადიოთერაპია

QUANTEC - ნორმალური ქსოვილის ეფექტების რაოდენობრივი ანალიზი კლინიკაში

NTCP - ნორმალური ქსოვილის გართულებათა ალბათობა

DVH - დოზა-მოცულობის ჰისტოგრამა

FEV1 - ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა პირველ წამში

DLCO - ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზიის შესაძლებლობა

შესავალი

1.1 კვლევითი თემის საკითხის აქტუალობა

ფილტვის კიბო წარმოადგენს სტატისტიკურად ყველაზე მაღალი ლეტალობის მქონე და ერთ-ერთ უხშირესად გავრცელებულ სიმსივნურ დაავადებას. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) 2020 წლის მონაცემების მიხედვით დაფიქსირდა ფილტვის კიბოს 22,206,771 ახალი შემთხვევა (11,4%), რომელსაც მეორე ადგილი უკავია მსოფლიოში მუშუს კიბოს შემდგომ. ლეტალობის მაჩვენებელი 2020 წელს შეადგენდა 1,796,144 შემთხვევას (18%) წელიწადში (Hyuna Sung CA Cancer J Clin 2021 May). პრევალირებენ, რომ 2035 წლისათვის წლიური შემთხვევა იქნება 3 მილიონი, თამბაქოს მოხმარებისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდის გათვალისწინებით (UNDP, 2019) (WHO, 2020). გავრცელების მხრივ მამაკაცებს შორის წამყვანი ადგილი უჭირავს ევროპის ცენტრალურ, აღმოსავლეთ და სამხრეთ ნაწილს, აზიას, მიკრონეზიას, პოლინეზიასა და ჩრდილოეთ ამერიკას, ხოლო ქალთა შორის: ჩრდილოეთ ამერიკას, ჩრდილოეთ ევროპასა და მიკრონეზიას. ზოგადად, ყველაზე მცირე შემთხვევა (ორივე სქესის წარმომადგენლებში) ფიქსირდება აფრიკასა და ცენტრალურ ამერიკაში, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ აფროამერიკელ მოსახლეობაში ინციდენტობა და ლეტალობა უფრო მაღალია თეთრი რასის წარმომადგენლებთან შედარებით (მაგ. ინდო-ევროპული, კავკასიური წარმოშობის პოპულაცია) (Sung H, Ferlay J, May 2021). სიცოცხლის განმავლობაში ფილტვის კიბოს განვითარების ალბათობა მამაკაცებში შეადგენს 8%-ს, ხოლო ქალებში 6 %-ს. ზოგადად, აღნიშნული დაავადება მამრობით სქესში უფრო გავრცელებულია, ვიდრე მდედრობით სქესში, რასაც ბევრი სპეციალისტი ისტორიულად თამბაქოს პროდუქტების შედარებით უფრო ინტენსიურად მოხმარებასა და სხვა მავნე აგენტების ზეგავლენას უკავშირებს (Horn L, Iams WT, et. al. 2022). გეოგრაფიული არეალის თავლსაზრისით საკმაოდ ვარიაბელურია სქესთა შორის ფარდობა (მამაკაცები : ქალები), მაგალითად ბელორუსიაში ინციდენტობათა შეფარდება საკმაოდ მაღალია- 12:1, ხოლო ბრაზილიაში კი თანბარია-1:1 (Howlader N, et. al. 2020). საპირისპირო სურათი დაფიქსირდა აშშ-ში, სადაც 2023 წლის მონაცემებით ფილტვისა

და ბრონქის კიბოს 238340 ახალი შემთხვევიდან 117 550 (49,3%) გამოვლინდა კაცებში, ხოლო 120 790 (50,7%) - ქალებში. აღნიშნულ მონაცემებზე დაყრდნობით, დაფიქსირდა ლეტალობის 127 070 წლიური შემთხვევა (კაცი - 67 160 (53%), ხოლო ქალი - 59 910 (47%)) (Siegel RL, Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023). ფილტვის სიმსივნური დაავადება იშვიათად ვლინდება 40 წელზე ახალგაზრდა და 80 წელზე ხანდაზმულ პოპულაციაში, შეიძლება ვთქვათ რომ ვარირებს 40წ-დან 80წ-მდე შუალედში, საშუალო პიკური ასაკი დაახლოებით 70 წელს შეადგენს (de Martel C, Georges D, et. al. 2020).

დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემებზე დაყრდნობით 2021 წელს საქართველოში ტრაქეის, ბრონქისა და ფილტვის კიბოს 637 ახალი შემთხვევა გამოვლინდა, რაც დიაგნოსტირებულ სიმსივნეთა დაახლოებით 13%-ს შეადგენს. 2016-2021 წლებში ინციდენტობა ყოველ 100 000 კაცზე მერყეობდა 31,6-40,7 ფარგლებში, 2021 წელს კი - გახლდათ 35,7. სტატისტიკურად ფილტვის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი დინამიკაში იზრდებოდა, 2021 წელს კი დაიკლო და ყოველ 100 000 კაცზე 51,3 შეადგინა. საქართველოში გამოვლენილი შემთხვევების პიკი ძირითადად ვლინდება 65-69 წლის ასაკში (NCDC Georgia, 2016-2021). ზოგადად, მსოფლიოში 5 წლიანი გადარჩენადობა ძალზედ დაბალია და საშუალოდ შეადგენს 15%-ს. აღნიშნული მაჩვენებელი ვარიაბელურია სხვადასხვა ქვეყნებში აღრიცხული მონაცემების მიხედვით, მაგალითად აშშ-ში შეადგენს დაახლოებით 22,9%-ს, ხოლო საქართველოში კი 2017 წლის მონაცემებით მხოლოდ 13,2%-ს. არსებობს გარკვეული ვარიაციები სქესის, რასის, უჯრედის ტიპისა და მოლეკულური სტატუსის მიხედვით, იმის შესახებ რომ, ოდნავ უფრო მაღალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი ფიქსირდება თეთრკანიან პოპულაციაში, შავკანიანებთან შედარებით და მდედრობითი სქესის წარმომადგენლებში ვიდრე მამრობითისა (SEER cancer statistics, 2022). თუმცა, მრავალი რანდომიზირებული კვლევის მონაცემთა ანალიზის შედეგად გამოვლინდა: არცერთ ჯგუფში საერთო 5-წლიანი გადარჩენადობა მნიშვნელოვნად არაღმეტეობდა 20%-ს (Christiani DC, Amos CI et. al. 2022).

ფილტვის კიბოს მთავარი გამომწვევი ეტიოლოგიური ფაქტორი 85%-90%-ში გახლავთ სიგარეტის მწვევლობა, მათ შორის ლატენტური მოხმარება (Markaki M, Tsamardinos I, et. al. 2018). მეოცე საუკუნის დასაწყისში, აღნიშნული სიმსივნე იყო იშვიათი მოვლენა, პირველ რიგში არსებული დიაგნოსტიკური მეთოდების საკმაოდ მწირი შესაძლებლობების, ხოლო მეორე კანცეროგენული ფაქტორების ბევრად ნაკლები რაოდენობით ექსპოზიციის გამო (Kim AS, et. al. 2018). 1916 წლისათვის ევროპაში აუტოფისური კვლევის შედეგად მისი გამოვლენის სიხშირე იყო <0,5%-ზე ნაკლები. ურბანიზაციულმა პროცესებმა, ტექნიკური მრეწველობის განვითარებამ ხელი შეუწყო ამ პროდუქტის ფართო მოხმარებას, რის შედეგადაც კატასტროფულად გაიზარდა ფილტვისა და ბრონქის ავთვისებიან სიმსივნეთა ინციდენტობა (Tsai J, et. al. 2018). მასშტაბური ღრმა გენეტიკური კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ყოველწლიურად დღეში 1 კოლოფი სიგარეტის მოხმარება აკუმულირებს 150-მდე გენეტიკურ მუტაციას, შესაბამისად მწვევლებში კიბოს განვითარების დაახლოებით 10-20-ჯერ უფო მაღალი რისკია არამწვევლებთან შედარებით. ყოფილ მომხმარებლებს აქვთ დაახლოებით 9-ჯერ, ხოლო აქტიურ მწვევლებს 20-ჯერ მეტი რისკი აღნიშნული დაავადების განვითარებისა (Hori M, Tanaka H, et. al. 2016) (Villanti AC, Johanson AL, et. al. 2017) . სიგარეტის კვამლი კომპლექსური აეროზოლია, რომელიც თამბაქოს გარდა შეიცავს მრავალ სხვა ქიმიურ აგენტს, მაგ. კუპრი, მხუთავი აირი, ბენზენი, ვინილ ქლორიდი. 50-ზე მეტი კარცენოგენია იდენტიფიცირებული თამბაქოს კვამლში, მათ შორის N-ნიტროზამინი (მოწვევის დროს წარმოიქმნება ნიტროზაციის რეაქციით) და პოლიციკლური არომატული ჰიდროკარბინი. N-ნიტროზამინ-4-(მეთილნიტროზამინო)-1(3-პირიდილ)-1-ბუტანონი ასოცირებულია დნმ-ის მუტაციასთან, რაც იწვევს KRAS ონკოგენის (Ki-ras2 კირსტენის ვირთხის სარკომის ვირუსული ონკოგენის ჰომოლოგი) აქტივაციას (Mirbolouk M, et. al. 2016). N-ნიტროზამინი და პოლიციკლური არომატული ჰიდროკარბინი კანცეროგენად გარდაქმნისათვის საჭიროებენ მეტაბოლურ აქტივაციას, ალტერნატიულად ისინი შეიძლება გაუვნებელყოფილნი იქნან ორგანიზმის დეტოქსიკაციური სისტემის მიერ.

შესაბამისად, აღნიშნული ორი ბიოქიმიური პროცესის ბალანსი განსაზღვრავს მუტაციათა აკუმულაციასა და მალიგნანტის ჩამოყალიბებას (Jaber RM, et. al. 2018).

სხვა კანცეროგენები, მაგ: ბენზენი, ვინილ ქლორიდი, რადონი არ საჭიროებენ მეტაბოლურ აქტივაციას ფილტვის კიბოს აღმოცენებაში გამოვლენილია სხვა ქიმიური ფაქტორების ზემოქმედება, რომელიც ძირითადად ასოცირებულია პროფესიულ, საწარმოო დაავადებებთან. გამორჩეული მაგალითია აზბესტოზი, რომლის ეფექტი გათანაბრებულია მწვევლობასთან, ხოლო ამ ორი ფაქტორის გაერთიანება გაცილებით ზრდის სიმსივნის ჩამოყალიბების რისკს. სხვა კანცეროგენებს განეკუთვნება არსენიუმის ნაერთები, ბიქლორმეთილის ეთერი, ჰექსავალენტური ქრომიუმი, მუსტარდის (მდოგვის) აირი, ნიკელის პროდუქტები და პოლიციკლური არომატული ჰიდროკარბონატები (Olsson AC, Vermeulen R, et. al. 2017).

ფიზიკური ფაქტორებიდან გამორჩეულია მაიონებელი გამოსხივება, რომლის კანცეროგენული ეფექტი ფილტვის კიბოს შემთხვევაში პირველად მასიურად გამოვლინდა ჰიროსიმასა და ნაგასაკის ატომური კატასტროფის დროს. დროთა განმავლობაში, მაღალი ინციდენტობა დაფიქსირდა იმ პერსონალში, რომლებიც ეწეოდნენ ურანის მოპოვების სამრეწველო საქმიანობას (განსაკუთრებით მაღაროს მუშები) და მათი ექსპოზიცია მოხდა ურანიუმის რიგის დაშლის პროდუქტის, რადონის ალფა გამოსხივების შედეგად (Matthew b. et. al 2019). შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ხანგრძლივი დროით შენობაში რადონის დაბალი დოზით ზემოქმედება, აგრეთვე სამკურნალო პროცედურების (რადონის შემცველი თერმული წყლის აბაზანების) რეკომენდირებულზე ბევრად მეტი სეანსის ჩატარება, პირდაპირ ასოცირებულია კანცეროგენულ ეფექტთან, რომელიც რიგ შემთხვევებში აჭარბებს მაღალი დოზით ერთეულ, მოკლევადიან ექსპოზიციას (Garzillo C, Pugliese M, et. al 2017).

ფილტვის კიბოს განვითარების რისკს ზრდის ანამნეზში გადატანილი სასუნთქი სისტემის დაავადებები: ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, აზბესტოზი (ზემოთ განვიხილეთ), ქრონიკული ბრონქიტი, ემფიზემა და ტუბერკულოზი. სიგარეტის მწვევლობა პირდაპირ ასოცირდება აღნიშნული

პათოლოგიების წარმოქმნასთან, რაც კომბინაციაში იწვევს ბევრად გაზრდილ კანცეროგენულ ეფექტს (Waziry R, et. al 2017). ქრონიკული ანთებითი და ფიბროზული პროცესები, განსაკუთრებით ტუბერკულოზი, ხელს უწყობს გენეტიკური მუტაციების წარმოქმნას. ქრონიკული ხველა, ფილტვის პარენქიმისა და სისხლძარღვავთა მორფოლოგიური ცვლილებები, სარეცელში ეპითელიუმის მეტაპლაზია, ლიმფოციტოზი და ინტერლეიკინებით გაშუალებული პროცესები განაპირობებენ ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას (Silva DR, et. al. 2013). ჩატარებული რანდომიზირებული კვლევის მიხედვით, ფილტვის კიბოთი დაავადებულ 2608 პაციენტთა შორის, 1,3%-ს ანამნეზში აღენიშნებოდა ტუბერკულოზის დიაგნოზი. ყველა მათგანი გახლდათ მწვეელი და ჰქონდა ჩატარებული რეგულარული ანტიბაქტერიული თერაპია. აღნიშნული პოპულაციის 34 პაციენტიდან, 21-ის შემთხვევაში გამოვლინდა ცენტრალური მდებარეობის, მაგისტრალურ ბრონქში ინვაზირებული კარცინომა, 11-ში პერიფერიული ნაწილის კიბო, ხოლო 2 შემთხვევაში კი კავერნოზული კარცინომა (Vesna Cukic 2017 Jun). ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ დაავადების რეაქტივაცია, ნეკროზისა და აპოპტოზის ინდუქცია, განსაკუთრებით იმუნოკომპრემენტირებულ პაციენტებში, იწვევს IL-17 და TNF α ციტოკინების მომატებას, რაც თავის მხრივ ამცირებს P53 ცილის აქტივობას, ან აძლიერებს Bcl-2 გენის ექსპრესიას, ხოლო Bax-T გენის შემცირებას და საბოლოოდ მიტოქონდრიული ციტოქრომული ოქსიდაზური სისტემის დაქვეითებული აქტივობის გამო, caspase-3 ცილის მოქმედების ინჰიბირებას. (Masoud Keikha 2018 Mar 27).

ოჯახური ანამნეზი, გენეტიკური წინასწარგანწყობა გარკვეულ შემთხვევებში კორელაციაშია ფილტვის კიბოს განვითარების მომატებულ რისკთან. რეტინაბლასტომისა (RB) და p53 (ლი-ფრაუმენის სინდრომის დეტონატორი) ცილის მაკოდირებელი გენის მემკვიდრული მუტაციები ასოცირებულია ბრონქისა და ფილტვის მალიგნანტის წარმოქმნის მაღალ ალბათობასთან (Boosse Y, et. al. 2018). მასობრივი გენეტიკური კვლევების საფუძველზე (Genome-wide association studies (GWASs)) ფილტვის კიბოს განვითარების რისკთან დაკავშირებით იდენტიფიცირებულია ოთხი ლუკუსი: 5p15 (TERT-CLPM1L)-შეიცავს ორ ლოკუსს,

15q25.1 (CHRNA5-CHRNA-3 ნიკოტინური აცეტილქოლინის რეცეპტორის სუბერთეულები) და 6p21 (BAT3-MSH5). გამოვლენილი სხვა მრავალი გენოტიპის (მაგ: CYP2A6, თიმიდილატ სინთეტაზა, GSTM1, XPA) მრავალრიცხოვნებისა და დაბალი აფინურობის გამო, ძალზედ რთულია მათი მიზნობრივი ინტერვენცია (Davies K.D., et. al. 2019). ეგზონ 20 უბანში არსებული ეპიდერმული ზრდის ფქტორის რეცეპტორის (EGFR) იმვიათი ჩანასახოვანი მუტაცია, 790-ე ამინომჟავურ თანმიმდევრობაში თრეონინის ჩანაცვლება მეთიონინით (T790M), ძირითადად არამწვევლებში დაკავშირებულია ფილტვის კიბოს სისტემური თერაპიის მიმართ მგრძობელობასთან (Horgan D. Ciliberto G. Et. al. 2021).

ფილტვის სიმსივნეები ჰისტომორფოლოგიური თვალსაზრისით იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად: წვრილუჯრედოვანი (SCLC) და არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომა (NSCLC) (Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, J Thorac Oncol. Nov 19 2021).

ფილტვის წვრილუჯრედული კიბო მაღალი ავთვისებიანობის სიმსივნეა, რომლის მიმდინარეობა არაწვრილუჯრედოვანთან შედარებით გაცილებით აგრესიული ექტრათორაკალური გავრცელებითა და მეტასტაზირების ხარისხით ვლინდება. უხშირესად რადიოგრაფიულად ვლინდება ცენტრალური მდებარეობითა და ინვაზირებს მაგისტრალურ, მთავარ საჰაერო გზებში. წარმოიქმნება ბრონქის ნეიროენდოკრინული წარმოშობის, ფეიტერის უჯრედებიდან და შეადგენს ფილტვის კიბოს საერთო რაოდენობის 15 %-ს. ჰისტომორფოლოგიურად ახასიათებს მცირე ზომის, არამკაფიო საზღვრების მქონე უჯრედები, მწირი ციტოპლაზმითა და მიტოქონდირების უხვი რაოდენობით. აქვთ კარგად გამოხატული ბირთვი, გრანულური შესახედაობის ქრომატინითა და არავიზუალიზირებული ბირთვაკით (J.T. Poirier, J. George, et. al. 2020).

თავის მხრივ არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მთავარ ჯგუფს (ფილტვის საერთო სიმსივნეთა 85%) განეკუთვნება: ადენოკარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა და მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა.

ადენოკარცინომა, ვლინდება შემთხვევათა დაახლოებით 40%-ში, არამწველ პოპულაციაში ფილტვის კიბოს ყველაზე მაღალი ინციდენტობის მქონე ვარიანტია.

ძირითადად წარმოიქმნება პერიფერიულ ნაწილში, იზრდება მულტიფოკალური ფორმით ან შესაძლოა მოიცავდეს მთლიან წილს. რადიოლოგიურად ვლინდება სოლიდური სიმკვრივისა და დაბურული მინის კომპონენტებით, რომელიც მჭიდრო კორელაციაშია ინ სიტუ და ინვაზიური პროცესების თანაარსებობასთან. მორფოლოგიური დიაგნოზი ეფუძნება ჯირკვლოვანი დიფერენციაციის მიკროსკოპულ სურათს, რომელიც მოიცავს: აცინურ, პაპილარულ და/ან მიკროპაპილარულ სტრუქტურებს; ზედაპირულ (ბრონქოალვეოლარული) ზრდის ტიპს; ხოლო დაბალდიფერენცირებული ნეოპლაზმის შემთხვევაში კი - სოლიდურ ზრდას ინტრაცელულური მუცინის თანაარსებობით. ადენოკარცინომის 80%-ში ვლინდება ზემოთ მოყვანილი ვარიანტების კომბინაცია და ვარიაციათა 20%-ზე მეტ შემთხვევაში ნანახია ფოკალური ზედაპირული (Lepidoid Pattern) ზრდის ტიპი. სოლიდური და მიკროპაპილარული სტრუქტურა ასოცირებულია არასაიმედო პროგნოზთან (P. Pisapia, U. Malapelle, et. al. 2019).

ბრტყელუჯრედოვან კარცინომას, ვლინდება 25%-30%-ში, კლასიკურ ვარიანტში აქვს ცენტრალური მდებარეობა, ინვაზირებს მაგისტრალურ ბრონქში (ეგზოფიტურად ან ენდობრონქულად) და მჭიდროდ ასოცირებულია სიგარეტის მწველობასთან. იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად, კერატინიზირებულად და არაკერატინიზირებულად. პირველ ვარიანტს მორფოლოგიურად ახასიათებს: ეპითელიური უჯრედები კერატინიზაციით და/ან ინტრაცელულური ხიდაკებით. მისთვის მაკროსკოპულად დამახასიათებელია მალიგნანტის სარეცელის ინფილტრაცია - ცენტრალური ნეკროზით, რაც ხშირად ასოცირებულია კავიტაციასთან. არაკერატინიზირებული წარმოადგენს მორფოლოგიურად ცუდად დიფერენცირებად NSCLC-ის ვარიანტს და საჭიროებს იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას. აგრეთვე, ბაზალურუჯრედოვანი ქვეტიპიც საჭიროებს დიფ-დიაგნოსტიკას, კერძოდ სხვა ბაზალოიდური ვარიანტებისაგან და ნეიროენდოკრინული სიმსივნეებისაგან, უმთავრესად იგულისხმება წვრილუჯრედოვანი კარცინომა. შესაბამისად აუცილებელია კვლევის დროს შეფასდეს ნეიროენდოკრინული მარკერები. ფილტვის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა მორფოლოგიურად იდენტურია

ექსტრაპულმონარული ვარიანტისა და იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას არ შეუძლია მათი დიფერენცირება. პირველადი წარმონაქმნისა და მეტასტაზის განსასხვავებლად აუცილებელია კლინიკურ მონაცემებთან კორელაცია. როდესაც მალიგნანტი მჭიდრო კავშირშია სქვამოზურ დისპლაზიასთან ანდა წარმოდგენილია ინ სიტუ (CIS) კომპონენტებით, ის უხშირესად ასოცირებულია პირველად დაზიანებასთან. დიფერენციალური დიაგნოზის დროს აუცილებლად უნდა შეფასდეს რეაქტიული პროცესები, რომლებიც შესაძლოა იყოს ინფექციური გენეზის ან მაიონებელი გამოსხივების ექსპოზიციის შედეგი (W.D. Travis, A.G. Nicholson, et. al. 2019).

მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა წარმოადგენს შემთხვევათა 10%-ზე ნაკლებს. ჰისტოლოგიურად ვიზუალიზირდება როგორც დიდი ზომის ეპითელიოიდური უჯრედების შრეებით, უხვი ციტოპლაზმით, ვეზიკულური ბირთვებითა და კარგად გამოკვეთილი ბირთვაკებით. ახასიათებს მაღალი მიტოზური ინდექსი და სიმსივნური ნეკროზები. განსხვავებით ჯირკვლოვანი და სქვამოზური ვარიანტებისა, მსხვილუჯრედოვანი კარცინომის დიაგნოსტიკისათვის, მცირე უჯრედული მასალის ნაცვლად, აუცილებელია მთლიანი ტუმოროზული ქსოვილის შესწავლა. რიგ შემთხვევებში, სხვა ქვეტიპებისგან დიფერენცირებისთვის საჭიროა გაღრმავებული იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა (M.K. Baine, J.H. Sinard, et. al. 2020).

საერთო ინციდენტობის 10%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში, დიაგნოსტირებულ სიმსივნეთა შედარებით იშვიათ ქვეტიპებს მიეკუთვნება: ადენოსქვამოზური კარცინომა, სარკომატოიდული კარცინომა, კარცინოსარკომა, პულმონარული ბლასტომა, ლიმფოეპითელიუმის-მსგავსი კარცინომა და NUT კარცინომა (Am J Clin Pathol, (2020),).

ფილტვის კიბოსთან დაკავშირებული ყველაზე ხშირი სიმპტომებია: ხველა, ქოშინი და დისკომფორტის შეგრძნება გულმკერდის არეში. ზოგად ჩივილებს მიეკუთვნება: სისუსტე, ანორექსია, წონის დეფიციტი და ცხელება. ქრონიკული, პერსისტენტული მიმდინარეობის პნევმონია, რომელსაც არ ახასიათებს ზოგადი სიმპტომატიკა და ნაკლებ მგრძნობელობას ავლენს ანტიბიოტიკოთერაპიის მიმართ, ხშირად ასოცირებულია ფარულად მიმდინარე ფილტვის ნეოპლაზმასთან. ხმის ჩახლეჩა და ჰემოპტიზი

(ნახველში ახალი ან ძველი სისხლი) უზშირესად ასოცირებულია დიდი ზომის სიმსივნური წარმონაქმნის ინტრათორაკალურ გავრცელებასთან და მსხვილი კალიბრის ბრონქში ჩაზრდასთან. ხმის ჩახლეჩა შესაძლოა იყოს მარცხენა ხორხის შებრუნებულ ნერვში, უფრო ნაკლებად დიაფრაგმის ნერვში, ინვაზირებისა და პარალიზების შედეგი. პროცესში დიაფრაგმის ნერვის ჩართვა სტანდარტულ რენტგენოგრამაზე ვლინდება გუმბათის შედარებით მაღალი დგომით. ვაგუსის ნერვის დაზიანება ხშირ შემთხვევაში გამოვლინდება სლოკინით (David E Midthun, MD, et. al. 2022).

რაც შეეხება პარანეოპლაზიურ სინდრომს ის უფრო მეტად დამახასიათებელია წვრილუჯრედოვანი კარცინომასთვის და დაავადების შორსწასული შემთხვევებისათვის, თუმცა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის ლოკალური პროცესისათვის გარკვეულ პროცენტში ვლინდება მისთვის დამახასიათებელი სიმპტომატიკა. ჰიპერკალციემია შეიძლება გამოწვეული იყოს პარათირეოიდული ჰორმონთან დაკავშირებული პროტეინის (PTHrP), კალციტრიოლის ან სხვა ციტოკინების სეკრეციით, მათ შორის ოსტეოკლასტების გამაქტიურებელი ფაქტორებით. აღნიშნული დარღვევა საშუალოდ ვლინდება ფილტვის კიბოთი დაავადებულთა 6%-ში. კვლევის შედეგების მიხედვით ჰიპერკალციემია, ჰისტორფოლოგიური ქვეტიპების მიხედვით, ასოცირებულია ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომასთან 51%-ში, ადენოკარცინომასთან 22%-ში, ხოლო შემთხვევათა 15%-ში წვრილუჯრედოვან კარცინომასთან. ჰიპერკალციემიის სიმპტომებია ანორექსია, გულისრევა, ლებინება, ყაზობა, ლეთარგია, პოლიურია, პოლიდიფსია და დეჰიდრატაცია. თირკმლის უკმარისობა, კონფუზია და კომა გვიანი პერიოდის მოვლენებს მიეკუთვნება (Popat S, Navani N, et. al. 2021) (Anwar A, Jafri F, et. al. 2019). ჰიპერტროფიული ფილტვის ოსტეოართროპათია (HPO), ყველაზე ხშირად ასოცირებული ადენოკარცინომასთან, რომელსაც ახასიათებს ლულოვანი ძვლების დაზიანება და პერიოსალური პროლიფერაცია. HPO შემდგომში მანიფესტირდება სიმეტრიული გავრცელების მტკივნეული ართროპათიით, რომელიც ჩვეულებრივ მოიცავს ტერფებს, მუხლებს, მჯგებსა და იდაყვებს. ჩვეულებრივ რენტგენოგრაფიით ისახება სპეციფიკური ტიპის, პერიოსალურად მდებარე ახალი ძვლოვანი

სტრუქტურული წარმოქმნები (Cristina Sardiña G, Clara Martínez V, et. al. 2022). ზემოთ აღწერილი მოვლენების მსგავსი კლინიკური სურათი ხშირად ასოცირებულია კომპლექსურ ანტიისმისივურ თერაპიასთან. შესაბამისად, რიგ შემთხვევებში შესაძლოა გართულდეს პარანეოპლაზიური სინდრომისათვის დამახასიათებელი სიმპტომატიკისა და მკურნალობასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტების დიფერენცირება. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ქიმიოთერაპია პირდაპირ განსაზღვრავს პარანეოპლაზიური სინდრომის ანულირებას (Zaid Soomro, et. al. 2020).

ფილტვის სიმსივნეთა დიაგნოსტიკა მოიცავს რადიოლოგიურ, უმთავრესად გულმკერდის კტ კვლევას, პოზიტრონულ ემისიურ ტომოგრაფიას (PET/CT) და თავის ტვინის მაგნიტო-რეზონანსულ ტომოგრაფიას (თავის ტვინში მეტასტაზების გამოსარიცხად), აგრეთვე ნახველის ციტოლოგიას, ბრონქოსკოპიას ბიოფსიით, ტრანსთორაკალურ ბიოფსიას, მასალის ჰისტომორფოლოგიურ, იმუნოჰისტოქიმიურ და გენეტიკურ კვლევას.

დაავადების გავრცელების შესაფასებლად და მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრის მიზნით (მიკროსკოპულ მახასიათებლებთან ერთად, რომელიც დაწვრილებით ზემოთ განვიხილეთ) უმთავრესი გახლავთ TNM კლასიფიკაციის განსაზღვრა.

T -პირველადი სიმსივნე

TX - პირველადი სიმსივნის გამოვლენის შესაფასებლად საკმარისი მონაცემები არ არის; ბრონქების ამონარეცხში დასტურდება სიმსივნური უჯრედების არსებობა, თუმცა ვიზუალიზაციის მეთოდებითა და ბრონქოსკოპიით არ ვლინდება სიმსივნური პროცესი

T0 - პირველადი სიმსივნის არსებობის არანაირი ნიშნები არ არსებობს

Tis - პრეინვაზიური კარცინომა (CIS)

ბრტყელუჯრედოვანი პრეინვაზიური კარცინომა (SCIS)

ადენოკარცინომა პრეინვაზიური კარცინომა (AIS): ადენოკარცინომა სუფთა ფოკალური ზედაპირული (Lepididc Pattern) ზრდის ტიპით, მაქსიმალური ზომით ≤ 3 სმ

T1 - სიმსივნე მაქსიმალური ზომით ≤ 3 სმ უდიდეს განზომილებაში, შემოფარგლულია ფილტვით ან ვისცერული პლევრით, ინვაზია არ არის დადასტურებული ბრონქოსკოპიული კვლევით და ჩაზრდილია უფრო მეტად პროქსიმალურ ვიდრე წილოვან ბრონქებში (მთავარ ბრონქში ინვაზიის გარეშე)

- **T1mi** - მინიმალურად ინვაზიური ადენოკარცინომა: ადენოკარცინომა (მაქსიმალური ზომით ≤ 3 სმ) უპირატესად ლეპიდური ზრდის ნიმუშით და მაქსიმალური ინვაზიის სიღრმით ≤ 5 მმ
- **T1a**- უდიდესი ზომით ≤ 1 სმ. ნებისმიერი ზომის ზედაპირულად გავრცელებული სიმსივნე, რომლის ინვაზიური კომპონენტი შემოიფარგლება ბრონქების კედლით. წარმონაქმნი, რომელიც შეიძლება გავრცელდეს პროქსიმალურად მთავარი ბრონქისაკენ, აგრეთვე კლასიფიცირდება როგორც T1a, მაგრამ ასეთი შემთხვევები იშვიათია.
- **T1b** - სიმსივნე ზომით: $>1 - \leq 2$ სმ
- **T1c** - სიმსივნე ზომით: $>2 - \leq 3$ სმ

T2 -სიმსივნე ზომით >3 სმ, მაგრამ ≤ 5 სმ ან აკმაყოფილებს რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილ მახასიათებელს: (1) მოიცავს მთავარ ბრონქს (კარინამდე მანძილისდა მიუხედავად), თუმცა კარინა ინტაქტურია; (2) ინვაზირებს ვისცერულ პლევრაში (PL1 ან PL2); (3) ასოცირებულია ატელექტაზისთან ან ობსტრუქციულ პნევმონიტთან, რომელიც ვრცელდება ფილტვის ჰილარულ რეგიონში, მოიცავს ნაწილს ან მთლიან ფილტვს

- T2a სიმსივნე მაქსიმალური ზომით: $>3 - \leq 4$ სმ
- T2b სიმსივნემაქსიმალური ზომით: $>4 - \leq 5$ სმ

T3 - სიმსივნე მაქსიმალური ზომით: $>5 - \leq 7$ სმ, ან პირდაპირ ინვაზირებს რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილ სტრუქტურაში: პარიესული პლევრა (PL3), გულმკერდის კედელი (მათ შორის ზედა წილის სიმსივნეები), დიაფრაგმის ნერვი, პარიესული პერიკარდიუმი; აგრეთვე წარმონაქმნი კლასიფიცირდება როგორც T3, როდესაც იზოლირებული სიმსივნური კვანძ(ებ)ი ვლინდება ერთსადაიმავე წილში

T4 - სიმსივნე მაქსიმალური ზომით აღემატება 7 სმ-ს ან ნებისმიერი ზომის წარმონაქმნი, რომელიც ინვაზირებს ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან ერთ ან რამდენიმე სტრუქტურაში: დიაფრაგმა, შუასაყარი, გული, მსხვილი კალიბრის სისხლძარღვები, ტრაქეა, ხორხის შებრუნებული ნერვი, საყლაპავი, მალის სხეული, კარინა; როდესაც ცალკეული სიმსივნური კვანძ(ებ)ი ვლინდება იპსილატერალურად სხვა წილში, აღნიშნული შემთხვევა აგრეთვე კლასიფიცირდება, როგორც T4

N - რეგიონული ლიმფური კვანძები

NX - რეგიონული ლიმფური კვანძების შეფაება შეუძლებელია

N0 - მეტასტაზურად დაზიანებული ლიმფური კვანძები არ ვლინდება

N1 - მეტასტაზები იპსილატერალურად პერიბრონქულ და/ან ჰილარული ლიმფურკვანძებში და ინტრაპულმონურ კვანძებში

N2 - იფსილატერალურად შუასაყრის და/ან სუბკარინული ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება

N3 - მეტასტაზები კონტრალატერალურად შუასაყრის და/ან ჰილარულ ლიმფურ კვანძებში; იფსილატერალურად ან კონტრალატერალურად კიბისებრ და ლავიწზედა ლიმფურ კვანძებში

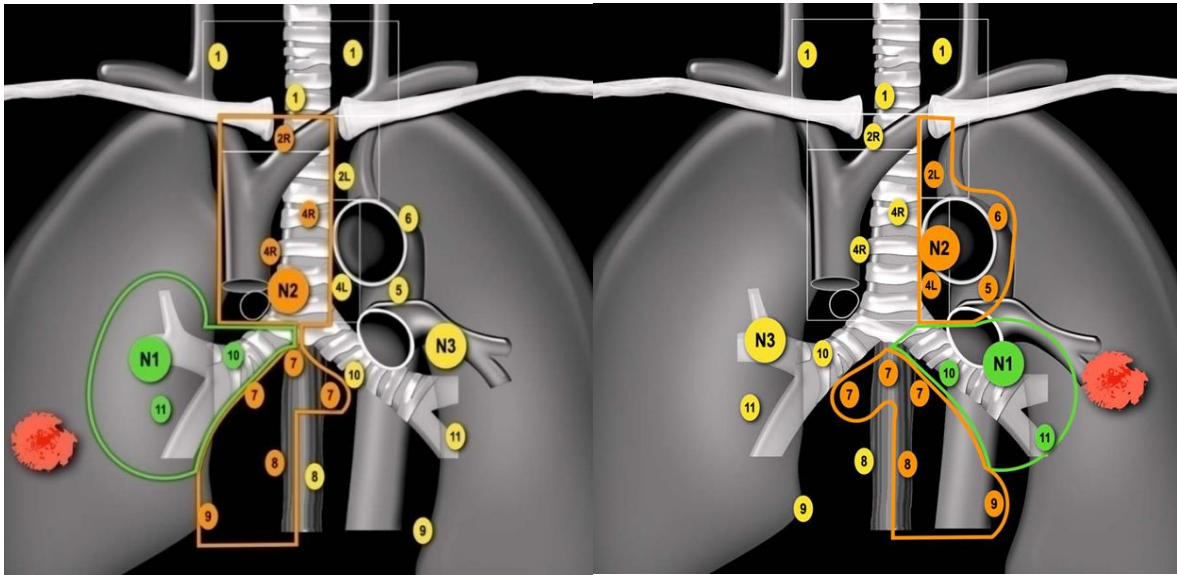
M- შორეული მეტასტაზები

M1a - იზოლირებული სიმსივნური კვანძი(ები) კონტრალატერალურ წილში, პლევრალური ან პერიკარდიული სიმსივნური სატელიტები, პლევრალური ან პერიკარდიული მალიგნური გამონაჟონი.

M1b - ერთეული ექსტრათორაკალური მეტასტაზი ერთ ორგანოში

M1c - მრავლობითი მეტასტაზები ექსტრათორაკალური მეტასტაზები ერთ ან რამდენიმე ორგანოში

ცხრილი 1.1 TNM კლასიფიკაცია განისაზღვრება: T-პირველადი წარმონაქმნის ზომითა და ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში ინვაზიით, N- რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირებით, M-შორეული მეტასტაზების არსებობით (მე-8 გამოცემა, AJCC Cancer Staging Manual, 2017წ).



სურათი 1.1 რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების სქემატური განაწილების რუკა (მე-8 გამოცემა, ფილტვის კიბოს შემსაწავლელი საერთაშორისო ასოციაცია (IASCL), 2017წ)

N1 იპსილატერალური პერიბრონქული და/ან ჰილარული ლიმფური კვანძები და ინტრაპულმონური კვანძები

10R-14R

10L-14L

N2 იპსილატერალური მედიასტინური და/ან სუბკარინული ლიმფური კვანძები

2R, 3aR, 3p, 4R, 7, 8R, 9R

2L, 3aL, 4L, 5, 6, 7, 8L, 9L

N3 კონტრალატერალური მედიასტინალური, ჰილარული ან კიბისებრი სივრცისა და სუპრაკლავიკულარული ლიმფური კვანძები

1, 2R, 3aR, 3pR, 4R, 8R, 9R, 10-14R

1, 2L, 3aL, 4L, 5, 6, 8L, 9L, 10L-14L

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

ცხრილი 1.2 TNM კლასიფიკაციის მიხედვით ფილტვის კიბოს სტადიურობა (მე-8 გამოცემა, AJCC Cancer Staging Manual, 2017წ)

IIIB სტადია საკმაოდ დიდი ჯგუფია და მოიცავს, სიმსივნური პროცესის როგორც იფსილატერალურად ან კონტრალატერალურად მედიასტინალურ, სუბკარინულ, კონტრალატერალურად ჰილარულ, კიბისებრი სივრცისა და სუპრაკლავიკულარულ რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში გვრცელებას, აგრეთვე გარშემომყოფ სტრუქტურებში ინვაზირებას. TNM კლასიფიკაციის მიხედვით აღნიშნულ სტადიას მიეკუთვნება T1a-T2b N3 & T3-T4 N2 ვარიანტები. ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის ალგორითმი კომპლექსურია და მოიცავს ქირურგიულ, უმთავრესად კისისტემურ, სხივურ და ქიმიო-სხივურ თერაპიას. ქირურგიული ჩარევის საკითხი ამ სტადიაზე შესაძლოა განვიხილოთ მხოლოდ კერძო, რეზექტაბელური წარმონაქმნების შემთხვევაში. მათ მიეკუთვნება T3N2M0 მოსაზღვრე სტრუქტურებში არაინვაზირებული ტუმორი, ცაკლეული მცირე ზომის (3სმ-ზე ნაკლები) მეტასტაზებით იფსილატერალურად სუბკარინულ და/ან შუასაყრის რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში (Weder W, J Thorac Cardiovasc Surg 2010). თუმცა ამ ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტის შემთხვევაშიც საერთაშორისო გაიდლაინის მიხედვით, უპირველესი მიდგომა გახლავთ ქიმიო-სხივური თერაპია, შემდგომი იმუნოთერაპიით (NCCN, Version 3.2023

IIIC სტადიის (T3-T4 N3M0) დროს, ნეოპლაზიური პროცესი მოიცავს კონტრალატერალურად შუასაყრისა და ჰილარულ ლიმფურ კვანძებს, აგრეთვე

კიბისებრ და ლავიწზედა არეს. პაციენტების პირველი რიგის მკურნალობა ერთმნიშვნელოვნად გახლავთ ქიმიო-სხივური თერაპია და შემდგომ იმუნოთერაპიული მკურნალობა. უნდა აღინიშნოს, რომ IIIB და IIIC სტადიის დროს ჯერ კიდევ არის შანსი ჩატარდეს რადიკალური და განკურნებისაკენ მიმართული თერაპია.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის მიდგომები, განსაკუთრებით: სისტემური/სხივური/ქიმიო-სხივური თერაპია, საკმაოდ კომპლექსურია და არცთუ ისე იშვიათ შემთხვევებში ასოცირებულია სხვადასხვა ხარისხის გვერდით ეფექტებთან. ონკო-პაციენტების მკურნალობაში ამოსავალი წერტილი გახლავთ თერაპიული ინდექსი, რაც პერსონალიზირებული მედიცინის ერაში გულისხმობს: მაქსიმალურად შევისწავლოთ, წინასწარ განვსაზღვროთ მკურნალობის დროს მოსალოდნელი როგორც ზოგადი ხასიათის, აგრეთვე ინდივიდუალურ შემთხვევებში გამოვლენილი გართულებები. შესაბამისად მიღებული გამოცდილების აქტიური დანერგვა კლინიკურ პრაქტიკაში, საშუალებას მოგვცემს მნიშვნელოვნად გავაუმჯობესოთ გამოსავალი, როგორც სიცოცხლის ხანგრძლივობის, ისე ცხოვრების ხარისხის მხრივ. ზოგადად გვერდითი ეფექტები (AEs) განისაზღვრება, როგორც მკურნალობის პერიოდში და დასრულებიდან გარკვეულ პერიოდში (სტანდარტულად მედიკამენტოზური თერაპიისათვის დაახლოებით ერთ თვეში) გამოვლენილი ნებისმიერი არასასურველი ნიშანი, იქნება ეს ლაბორატორიული, რადიოლოგიური მონაცემები თუ კლინიკური სიმპტომატიკა (Mengya (Gillian) 2017 - Paper IB03). მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებები (სპეციფიკური თუ არასპეციფიკური) აუცილებელია გაიმიჯნოს ისეთი მოვლენებისაგან, როგორცაა: ძირითადი დაავადების პროგრესირება, მძიმე ინფექციური თუ არაინფექციური (მაგ. კარდიოლოგიური, სისტემური, მეტაბოლური) სნეულებანი, რომლებიც ანტიბიოტიკური თერაპიის დაწყებამდე, მისგან დამოუკიდებლად ფარულად მიმდინარეობდნენ და მათი მანიფესტირება მოხდა მკურნალობის პერიოდში (CDISC). “CDISC SDTM Controlled Terminology, 2023).

შესაბამისად, მანიფესტირებული თანმხლები დაავადებები, ჯანმრთელობის ქრონიკული მდგომარეობანი აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრის დროს, რადგან აგრესიულმა თერაპიამ შესაძლოა გააღრმავოს, გააუარესოს თანმხლებ დაავადებათა მიმდინარეობა და პაციენტისათვის საკმაოდ მძიმე შედეგებით, რიგ შემთხვევაში ფატალურადაც, შესაძლოა დასრულდეს.

ასეთ დაავადებათა და ჯანმრთელობის მდგომარეობათა შორისაა:

- გულის უმარისობა NYHA კლასიფიკაციით III/IV ხარისხის
- სასუნთქი სისტემის (არაინფექციური გენეზის) დაავადებები: ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფქოდი), ბრონქული ასთმა, აზბესტოზი, ქრონიკული ბრონქიტი, ემფიზემა
- თირკმლის ქრონიკული/მწვავე უკმარისობა
- ჰემატოლოგიური დაღვევები, მაგ. ჰემოფილია, პერსისტენტულად მიმდინარე ანემია, თრომბოციტოპენია, რომლის ხანგრძლივობა აღემატება 3 თვეს და საჭიროებს აქტიურ ჩარევას, ტრანსფუზიას,
- მეტაბოლური დარღვევები, მაგ. შაქრიანი დიაბეტი, თირეოტოქსიკოზი
- სისტემური დარღვევები, მაგ. აუტოიმუნური დაავადებები, გენეტიკური აბერაციები
- მძიმე ალერგიული რეაქციები რიგ პრაპარატებზე და/ან მათ შემცველობაში შემავალ კომპონენტებზე - ქიმიურ ნივთიერებებზე
- ანამნეზში არსებული ინფექციური დაავადებები, მაგ: ვირუსული ჰეპატიტი B, C (განსაკუთრებით შეუღლებული ღვიძლის უკმარისობასთან და ციროზთან); AIDS-ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი; სიფილისი; ტუბერკულოზი (ფილტვის ფორმა არცთუ იშვიათად ასოცირდება გარკვეული პერიოდის შემდგომ ნეოპლაზიური პროცესის ჩამოყალიბებასთან), სოკოვანი ინფექციები, პარაზიტული დაავადებები მაგ. ექინოკოკოზი.

- ანამნეზში არსებული სიმსივნური დაავადებები, განსაკუთრებით აღსანიშნავია ონკო-ჰემატოლოგიურ პაციენტებში ანტისიმსივნური თერაპიის შედეგად გამოწვეული მეორადი სიმსივნეები.

შესაბამისად უნდა გავმიჯნოთ უშუალოდ მკურნალობის პერიოდში წარმოქმნილი გართულებები, იმ მოვლენებისაგან რომლებიც ადრეც არსებობდნენ, ხოლო რადიკალურმა თერაპიამ ბიძგი მისცა და დინამიკაში გააუარესა მათი მიმდინარეობა. ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის გააზრება აუცილებელია საერთო კლინიკური სურათის სწორად აღქმისათვის და მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციის კორექტულობისათვის.

გვერდითი ეფექტების სიმძიმის ხარისხი განისაზღვრება შემდგომი კლასიფიკაციის მიხედვით CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Guideline):

ხარისხი 1 მსუბუქი გვერდითი მოვლენა, რომელიც არ სჭიროებს სამედიცინო ჩარევას, მაგ: უმნიშვნელო კლინიკური სიმპტომატიკა, არამანიფესტირებული/ასიმპტომური ნორმიდან გადახრილი ლაბორატორიული მაჩვენებლები

ხარისხი 2 საშუალო ხარისხის გვერდითი ეფექტები, რომლებიც საჭიროებენ მინიმალურ ინტერვენციულ, არაინვაზიურ ჩარევას

ხარისხი 3 მძიმე გვერდითი ეფექტები, რომლებიც საჭიროებენ ჰოსპიტალიზაციის პირობებში მართვას, მაგ: ტრანსფუზია, ინტერვენციული რადიოლოგიური პროცედურები, ენდოსკოპია და/ან ოპერაცია

ხარისხი 4 სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენები (მაგ. ჰემორაგია, სეფსისი, მძიმე კარდიოვასკულარული, პულმონარული, მეტაბოლური დარღვევები) რომლებიც გადაუდებლად საჭიროებენ ჰოსპიტალიზაციას, აქტიურ სამედიცინო ღონისძიებების გატარებას, საჭიროების შემთხვევაში ინვაზიურ პროცედურებს: ენდოსკოპიასა და ოპერაციული ჩარევას

ხარისხი 5 ფატალური შედეგის გამოწვევი გვერდითი მოვლენა

მრავალი მკვლევარი მკურნალობის დროს გამოვლენილ გვერდით მოვლენებს (Treatment Emergent Adverse Events -TEAEs), გამოყენებულ თერაპიულ საშუალებებთან მიმართებაში, განასხვავებს როგორც: არადამახასიათებელს, შესაძლოს ან სავარაუდოს. გვერდითი ეფექტი შეიძლება ჩაითვალოს მკურნალობასთან დაკავშირებულად (Treatment-Related Adverse Event-TRAE), თუკი ის ასოცირებულია შესაძლო/სავარაუდო მოვლენებთან (Aaron Lisberg, Cancer Immunol Res. 2018 March). გარდა სპეციფიკური მახასიათებლებისა, ცალკე გამოყოფენ ისეთ განსაკუთრებულ შემთხვევას, რომელიც გახლავთ Serious Adverse Events (SAEs) - სერიოზული გვერდითი მოვლენები. ეს უკანასკნელი განისაზღვრება, როგორც მკურნალობის პროცესში გამოვლენილი ნებისმიერი სიცოცხლისათვის საშიში მძიმე ეფექტი, რომელიც შესაძლოა არ იყოს მკურნალობასთან ასოცირებული. უფრო მეტად რომ დავაზუსტოთ, ეს ტერმინი ასახავს კლინიკურ გამოსავალს: როგორც მკურნალობასთან დაკავშირებულ ხარისხი 3-4-5 გართულებას, ისე დამოუკიდებელ მოვლენებს - მაგ. დაავადების პროგრესირებას. სერიოზულ და მძიმე გვერდით ეფექტებს შორის კიდევ ერთი საკმაოდ პრინციპული განსხვავება არსებობს: ეს უკანასკნელი განსაზღვრავს ინტენსივობას, კერძოდ სპეციფიკური ლაბორატორიული მაჩვენებლის ნორმიდან გადახრასა თუ კლინიკური სიმპტომის გამოვლენის ხარისხს. მაგალითად, როდესაც ლეიკოციტების რაოდენობრივი მაჩვენებელი ნაკლებია $<2 \times 10^9$ ლ-ზე, ეს განისაზღვრება როგორც III ხარისხის ლეიკოციტოპენია, რაც ყველა შემთხვევაში არ ასოცირდება სერიოზულ გვერდით ეფექტთან. მაღალი გრეიდის კლინიკო-ლაბორატორიული მაჩვენებლის დარღვევა და/ან სიმპტომატიკური სურათი (ვთქვათ, ძლიერი შეტევითი ხასიათის ტკივილი, მწვავე ფორმის დებინება თუ დიარეა), რომლის ჰოსპიტალიზაციის ვადა ნაკლებია 24 საათზე, ამავდროულად არ ასოცირდება ნეგატიურ საბოლოო გამოსავალთან, ვერ ჩაითვლება როგორც სერიოზული გვერდითი ეფექტი. საპირისპიროდ, გართულებათა საკმაოდ მნიშვნელოვანი წილი, კლასიფიცირებული როგორც SAEs, შესაძლებელია არ უკავშირდებოდეს მკურნალობის გვერდით გართულებებს. AEs და SAEs უმნიშვნელოვანესი პარამეტრებია კლინიკური კვლევების

დროს, თუმცა მათი არადიფერენცირება უზშირესად საფრთხის ქვეშ აყენებს მონაცემთა სანდოობას, სტატისტიკურ დამუშავებასა და შედეგების სწორად ინტერპრეტირებას.

1.2 კვლევის სიახლე და ინოვაციურობა

მიუხედავად იმისა, რომ მკურნალობის ზემოაღნიშნული მეთოდები უკვე დიდი ხანია გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, ჯერ არ არის ბოლომდე შესწავლილი მათ მიერ გამოწვეული გვერდითი მოვლენების გავლენა ცხოვრების ხარისხზე, სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და დაავადების პროგრესირებაზე, სწორედ ეს წარმოადგენს ჩვენი კვლევის მიზანს.

ერთმანეთს შედარდება 3 ჯგუფი, რომელშიც გაწევრიანდებიან IIIB და IIIC სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოთი დაავადებული პაციენტები.

1 ჯგუფში პაციენტებს ჩაუტარდებათ მხოლოდ სტანდარტული ქიმიოთერაპია, კარბოპლატინი + პაკლიტაქსელი.

2 ჯგუფში პაციენტს ჩაუტარდებათ იმუნოთერაპია PD-L1 ინჰიბიტორით+ქიმიოთერაპია სქემით: პაკლიტაქსელი, კარბოპლატინი 4 კურსი.

3 ჯგუფში პაციენტებს ჩაუტარდებათ ქიმიო-სხივური თერაპია, კერძოდ რადიკალური სხივური თერაპია და ქიმიოთერაპია სქემით: პაკლიტაქსელი+ კარბოპლატინი

მიღებული შედეგების სწორად ინტერპრეტირებისათვის, კვლევისათვის შეირჩა ისეთი პოპულაცია, სადაც ქიმიოთერაპიული მკურნალობისათვის გამოყენებულ იქნა პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინის უნივერსალური კომბინაცია. მოცემულ შემთხვევაში რამოდენიმე სქემის განხილვა, რომელთა გართულებების სპექტრი საკმაოდ დიდია, გამოიწვევდა დიფერენცირების გამწვანებას იმუნოთერაპიისა და სხივური თერაპიის გვერდითი მოვლენებისაგან. საბოლოო ჯამში ძალზედ მაღალ პროცენტში მივიღებდით მონაცემთა ურთიერთგადაფარვასა და ნაკლებ დამაჯერებლობას. მომავალში

აღნიშნული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, შესაძლებელია შედარებით მრავალრიცხოვან პოპულაციაში საკითხის უფრო ფართოდ გაშლად თითოეულ ჯგუფში გამოყენებული სხვადასხვა ქიმიოთერაპიული სქემის გართულებათა კორექტულად აღნუსხვა.

1.3 კვლევის მიზნები და ამოცანები

კვლევის მიზანია ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს დიაგნოზის მქონე პაციენტების მდგომარეობისა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება. ამ მიზნის მისაღწევად დასახულია შემდეგი ამოცანები:

ა) პაციენტთა 3 ჯგუფის ფორმირება მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდების (სტანდარტული ქიმიოთერაპია, ქიმო - სხივური თერაპია და ქიმო-იმუნო თერაპია შემდგომი სხივური თერაპიით) და კლინიკურად გამოვლენილი მკურნალობასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტების აღნუსხვა;

ბ) პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის შეფასება მკურნლობამდე, მკურნალობის დროს, გართულებების დროს და გართულებების გამოსავლის შემდეგ;

გ) კვლევის ანალოგების შესწავლა და არსებული ლიტერატურის მიმოხილვა;

დ) არსებული პროსპექტული მასალის შესაბამისი მონაცემთა ბაზის შექმნა და სტატისტიკური დამუშავება;

ე) კვლევის ანალიზის საფუძველზე მონაცემთა საბოლოო შეფასება და შედეგების მიხედვით პრაქტიკული რეკომენდაციების ფორმირება;

ვ) კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით სამეცნიერო პუბლიკაციების გამოქვეყნება.

1.4 კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევა იგეგმება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის და ინგოროყვას მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების კლინიკის მასშტაბით არსებული პროსპექტული მასალისშესწავლის საფუძველზე. კვლევის ფარგლებში იგეგმება 3 გჯუფის შედარებითიანალიზი:

I ჯგუფის პაციენტები (n=30) დიაგნოზით - ფილტვის არაწვრილუჯრედულიკიბო, რომელთაც უტარდებათ სტანდარტული ქიმიოთერაპია;

II ჯგუფის პაციენტები (n=30) დიაგნოზით - ფილტვის არაწვრილუჯრედულიკიბო, რომელთაც უტარდებათ ქიმიო - სხივური თერაპია;

III ჯგუფის პაციენტები (n=30) დიაგნოზით - ფილტვის არაწვრილუჯრედულიკიბო, რომელთაც უტარდებათ ქიმიო-იმუნო თერაპია.

დაგეგმილია:

ა) ცხოვრების ხარისხის კითხვარის შევსება;

ბ) სპეციფიურ მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებების მათისიძლიერესთან კორლაციაში რეპორტირება და ერთიანი ელექტორნულიმონაცემთა ბაზის შექმნა;

გ) სამივე ჯგუფის შედარებითი ანალიზი, ჯვარედინ სელექციური ანალიზიდა კვლევის სარწმუნოობის შეჯამება

ჩართვის კრიტერიუმები:

- ECOG \leq 1
- მორფოლოგიურად დადასტურებული ფილტვის არაწვრილუჯრედულიკიბო- (ბრტყელუჯრედვანი კარცინომა, ადენოკარცინომა,მსხვილუჯრედოვანი არანეიროენდოკრინული კარცინომა)

- ადგილობრივად გავრცელებული IIIB და IIIC სტადიის ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტები
- პაციენტთა ასაკი >18
- ჰემტოლოგიური მაჩვენებლები: RBC ($\geq 3,5 \times 10^{12}$), HGB (≥ 11.0 g/dL), NEUT ($\geq 1.5 \times 10^9/L$), PLT ($\geq 100 \times 10^9/L$);
- სატურაცია >95%.
- ფილტვის ფუნქციური ტესტის (სპირომეტრია) მაჩვენებლები: ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა (FVC) $\sim \geq 90\%$ 3-5ლ (ასაკის, სქესისა და სიმაღლის მიხედვით), ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა პირველ წამში (FEV1) $\geq 80\%$, ტიფნოს ინდექსი (FEV1/FVC) $\geq 70\%$
- თირკმლის ფუნქციური პარამეტრი: კრეატინი (\leq ULN - $1.5 \times$ ULN),
- ღვიძლის ფუნქციები: ALT ($\leq 2,5 \times$ ULN), AST ($\leq 2,5 \times$ ULN), GGT ($\leq 2,5 \times$ ULN), T.BIL ($\leq 1,5 \times$ ULN)
- ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული სპექტრი: TSH (0.3 - 5.0 mU/L), FT4 (0,7 – 1,8) და FT3 (2,3 – 4,1 pg/mL)

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- ძირითად სიმსივნურ დაავადებასთან დაკავშირებით ჩატარებული რაიმე სახის მკურნალობა
- მაგისტრალურ სისხლძარღვში ინვაზირებული სიმსივნე
- ხერხემლის მალაში ინვაზირებული სიმსივნე
- გენეტიკური მუტაციების არსებობა შემდეგ მარკერებზე: EGFR, ALK, ROS1
- ანამნეზში სხვა გენეზის სიმსივნური დაავადების არსებობა

- რესპირაციული სისტემის დაავადებები: ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფქოდი), ბრონქული ასთმა, აზბესტოზი, ქრონიკული ბრონქიტი, ემფიზემა
- ანამნეზში გულმკერდის მძიმე ხარისხის ტრამვა, ფილტვის პარენქიმის დაზიანებით (მაგ. ავარია, ცეცხლსასროლი და ცივი იარაღით მიყენებული ჭრილობა)
- კვლევის ფარგლებში ანტისიმსივნური ტერაპიის დაწყებამდე ოთხ კვირაზე ნაკლებ პერიოდში სერიოზული ინტერვენციული ანდა ოპერაციული ჩარევა.
- გადატანილი ინფექციური დაავადებები ტუბერკულოზი და ექინოკოკოზი. ვირუსული ჰეპატიტი B, C (აქტიურ ან ქრონიკულ, ელიმინირებულ ფაზაში) AIDS-ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი; სიფილისი;
- სისტემური და აუტოიმუნური დაავადებები, მაგ: სისტემური წითელი მგლურა, შოგრენის სინდრომი, კრონის დაავადება, არასპეციური წყლულოვანი კოლიტი
- ჰორმონული პრეპარატის სისტემატიური მიღება (მაგ. მინიმუმ 10მგ პრედნიზოლონი) ანდა ჰორმონოთერაპია კვლევის ფარგლებში მკურნალობის დაწყებამდე 4 კვირაზე ნაკლებ ვადაში
- აბნორმალური მენტალური სტატუსი
- ადიქცია ალკოჰოლზე და ნარკოტიკულ პრეპარატებზე
- თირკმლის მწვავე/ქრონიკული უკმარისობა
- ორსულობა და ძუძუთი კვება
- პრემენოპაზის პერიოდში მყოფი აქტიური სქესობრივი ცხოვრების მქონე ქალები, რომლებიც იყენებენ კონტრაცეპტივებს

1.5 კვლევის მოსალოდნელი შედეგების სამეცნიერო ღირებულება და კვლევის პოტენციური პრაქტიკული გამოყენებადობა

ჩვენს მიერ შემუშავებული კვლევა, დასახული მიზანი და ამოცანები ვფიქრობთ მკვეთრად გააუმჯობესებს ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს მქონე პაციენტთა მკურნალობის მეთოდოლოგიის მიხედვით გვერდითი ეფექტების მართვას, რაც დადებით ეფექტს იქონიებს პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებასა და სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე (მათ შორის დაავადების პროგრესირებისაგან თავისუფალ პერიოდზე). აღნიშნულ შრომაში პირველად იქნება გაანალიზებული და ერთმანეთს შედარებული მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდები და მათი კომბინაციები, რათა შეირჩეს ყველაზე ოპტიმალური, დამზოგველი და ეფექტური სქემა ფილტვის კიბოთი დაავადებული პაციენტებისთვის. მიღებული კვლევის შედეგი მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს არაწვრილუჯრედული კიბოს მქონე პაციენტთა მკურნალობის შედეგებს. უდაუდ დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს შეირჩეს მკურნალობის სქემა, რომელიც მკვეთრად შეამცირებს სისტემურ გვერდით მოვლენებს და მეორეს მხრივ, ექნება ეკონომიკური სარგებელიც, იგი იქნება ადვილად გადასატანი პაციენტებისთვის, რაც თავის მხრივ გააუმჯობესებს სიცოცხლის ხარისხს.

ლიტერატურის კვლევა

2.1 მკურნალობის ზოგადი პრინციპების მოკლე მიმოხილვა

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIB-IIIC სტადიის მკურნალობის სათანადო, უნივერსალური სქემის შერჩევა საკმაოდ რთულია და დაკავშირებულია მრავალ ფაქტორზე, როგორც დიაგნოსტიკური კვლევების მონაცემებზე (მაგ, რადიოლოგიური, მორფოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური, გენეტიკური), ასევე პაციენტის ზოგად საერთო მდგომარეობაზე, ასაკზე და ჯანმრთელობის სტატუსზე. ქირურგიული ჩარევის საკითხი (როგორც შესავალში ვახსენეთ) შეიძლება განვიხილოთ T3N2M0 IIIB სტადიის მხოლოდ კერძო შემთხვევებში. როგორც წესი ქირურგიული ოპერაცია სრულდება ინდუქციური თერაპიის შემდგომ (სისტემური ან ქიმიო-სხივური) და მრავალი მკვლევარის მონაცემებით, საკმაოდ ხშირად ასოცირებულია დადებითი ქირურგიული კიდეების არსებობასთან: მიკრო (R1) ან მაკრო (R2) რეზიდუალი. ნარჩენი სიმსივნის შემთხვევაში (თუკი პრეოპარაციულად არ დასხივებულა) აუცილებელია ჩატარდეს ადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპია, ხოლო გარკვეულ პირობებში შესაძლოა განვიხილოთ რეირადიაციის საკითხიც (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines Version 3. 2023).

IIIB/IIIC სტადიის პაციენტების ძირითადი მკურნალობის მიდგომა ითვალისწინებს სისტემურ და ქიმიო-სხივურ თერაპიას ან მათ კომბინაციას. საერთაშორისო გაიდლაინებზე (NCCN Version 3.2023) (ESMO 2023) დაყრდნობით, პირველი რიგის სქემა მოიცავს: რადიკალურ ქიმიო-სხივურ თერაპიას და შემდგომ იმუნოთერაპიას. მკურნალობის არჩევის რეჟიმებია:

- ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი 40-50მგ/მ²; კარბოპლატინი AUC 2, თანმხლები სხივური თერაპია (სუმარულად 60-66 გრეი) +/- დამატებითი 2 ციკლი, ყოველ 21 დღეში პაკლიტაქსელი 200 მგ/მ² და კარბოპლატინი AUC 6, შემდგომი 10მგ/კგ დურვალუმაბის ინტრავენური ინექცია ყოველ 2 კვირაში ან 1500მგ ყოველ 4 კვირაში 12 თვემდე (პაციენტის წონა უნდა იყოს ≥ 30 კგ)

- ქიმიო-სხივური თერაპიის რეჟიმის დროს, ალტერნატიული ქიმიოთერაპიული კომბინაცია შეიძლება მოიცავდეს: კარბოპლატინი + პემეტრექსიდი, ცისპლატინი + პემეტრექსიდი, ცისპლატინი + ეტოპოსიდი

საწყისი და შემანარჩუნებელი მკურნალობა შესაძლოა წარიმართოს სისტემური თერაპიის ხაზით. თანამედროვე სტანდარტებისა და მიდგომების გათვალისწინებით, ფუნდამენტური პრინციპი გახლავთ მოლეკულური ტესტირება, რომელიც მთავარი ფაქტორია შესაბამისი იმუნო და თარგეტული პრეპარატების დანიშვნისათვის (L.E. Hendriks, et. al. 2023). როდესაც (უჯრედის პროგრამული სიკვდილის რეცეპტორის ექსპრესიის ხარისხი PD-L1 $\geq 50\%$, მაშინ იმუნოთერაპიული მკურნალობის პირველი რიგის სქემა მოიცავს შემდეგ პრეპარატებს:

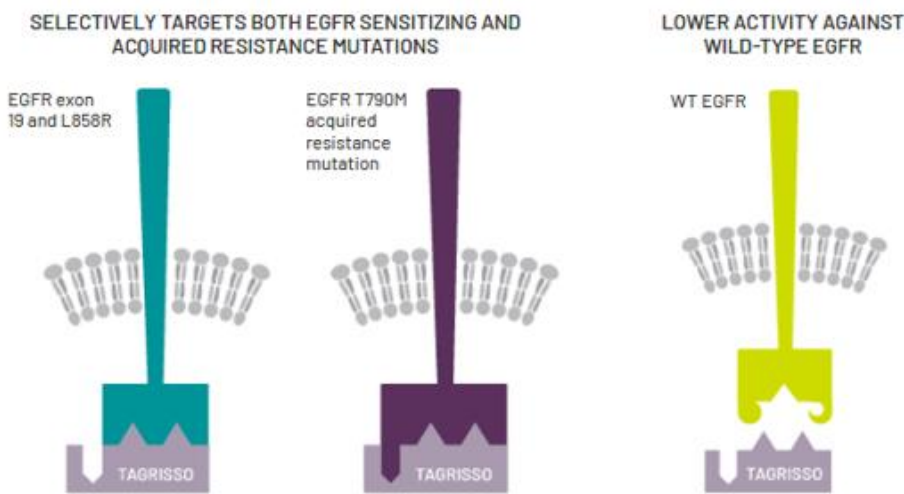
- ცემიპლიმაბი
- პემბროლიზუმაბი
- ატეზოლიზუმაბი
- პემბროლიზუმაბი + (კარბოპლატინი ან ცისტპლატინის) + პემეტრექსიდი

როდესაც PD-L1 ექსპრესიის ხარისხი $\geq 1\%$ – 49% , მაშინ ძირითადად გამოიყენება ქიმიოთერაპიული და იმუნოთერაპიული საშუალებების კომბინაცია.

თარგეტული თერაპიის შესაბამისი სქემის შერჩევისათვის პრინციპულად მნიშვნელოვანია განისაზღვროს შემდეგი გენეტიკური მუტაციების არსებობა: EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 skipping, RET, ERBB2 (HER2) (Kerr K.M et. al. 2021) (Mateo J. et. al. 2021) (Hendriks L.E. et. al. 2023).

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) ეგზონ 19-ის დელეციის, 21 L858R ან T90M მუტაციის შემთხვევაში პირველი რიგის პრეპარატი გახლავთ ოსიმეტინიბი (თაგრისო), რომელიც წარმოადგენს მესამე თაობის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის თიროზინ კინაზური გზის ინჰიბიტორს (EGFR TKI). აღნიშნული პრეპარატი T90M მუტაციის არ არსებობის შემთხვევაშიც კი სელექციურად ბოჭავს რეცეპტორს (Lindeman N.I. 2018). T790M შესაძლოა იყოს პირველადი ან შემენილი ვარიანტი პირველი ხაზის

თერაპიის დროს გამოყენებული პრეპარატების (გეფიტინიბი, ერლოტინიბი, აფატიინიბი) მიმართ განვითარებული რეზისტენტობის გამო. ეგზონ 20 C797S მუტაცია განაპირობებს ოსიმეტინიბის არაეფექტურობას. იმ პოპულაციაში, რომლებიც ამ პრეპარატით მკურნალობდნენ, ძირითადად რეზისტენტობა გამოვლინდა 10 თვეში. უამრავი ექსპერიმენტი ტარდება RTK დომენის დამიზნებითი თერაპიისა არა-ATP კონკურენტული და ალოსტერული ინჰიბიტორებით. სხვა ალტერნატიულ სქემებს წარმოადგენს: ერლოტინიბი + რამციურამაბი, ერლოტინიბი + ბევაციზუმაბი (ძირითადად არაბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დროს) (Marchio C. et. AL. 2019).



სურათი 2.1 ოსიმეტინიბის მოქმედებისა და მის მიმართ განვითარებული რეზისტენტობის მოლეკულური მექანიზმები.

ALK პოზიტიურობა განსაზღვრავს NSCLC-ის განსხვავებულ მოლეკულურ ქვეჯგუფს და ვლინდება შემთხვევათა 3%-დან 7%-მდე. მუტაციის მოლეკულური მექანიზმები მოიცავს მე-2 ქრომოსომაში ინვერსიას, რომელიც აერთიანებს EML4 გენის 5' მონაკვეთს ALK გენის 3' სტოპკოდონთან. უმეტესად ფიქსირდება ადენოკარცინომით დაავადებულ არამწველ პოპულაციაში. ანაპლასტიკური ლიმფომა კინაზა (ALK), ასევე ცნობილი როგორც ALK თიროზინკინაზას რეცეპტორი ან CD246 (დიფერენციაციის კლასტერი 246) არის ფერმენტი, რომელიც ადამიანებში კოდირებულია ALK გენით. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, იმ პაციენტებში რომლებთანაც გამოხატული იყო EML4-ALK ექსპრესია

და ჩატარებული ჰქონდათ მკურნალობა NSCLC-ის გამო, კრიზოტინიბმა (ALK და MET თიროზინ კინაზების სელექციური ინჰიბიტორი) აჩვენა ძალზედ კეთილსამედო ეფექტი და დამტკიცებული იქნა ამ ქვეჯგუფის პოპულაციისათვის. პრეპარატი მოქმედებს როგორც ALK და ROS1 (c-ros ონკოგენი 1) სელექციური ინჰიბიტორი. გარკვეულ შემთხვევებში პაციენტებს უვითარდებათ დაავადების პროგრესირება თავის ტვინში, რადგან კრიზოტინიბს არ ახასიათებს ეფექტური აქტივობა ცნს-ის მხრივ (Reungwettana T. et. al. 2018). რეზისტენტობის ჩამოყალიბების, EGFR ქვეჯგუფისგან განსხვავებით, ზუსტი მოლეკულური მექანიზმები არ არის გამოვლენილი. ცერიტინიბი და ალეციტინიბი არის მეორე თაობის ALK ინჰიბიტორები, რომლებსაც შეუძლიათ გადალახონ რეზისტენტობა და გააჩნიათ კარგი მგრძობელობა ცნს-ის მიმართ. ორივე პრეპარატი დამტკიცებულია კრიზოტინიბით მკურნალობის ფონზე პროგრესირების შემთხვევაში. ბრიგატინიბის, ალექტინიბის და ლორლატინიბის თერაპიული სარგებელი ფასდება იმ პაციენტებში, რომლებიც არ ექვემდებარებიან კრიზოტინიბით მკურნალობას და აგრეთვე გენეტიკური ტესტირებით ვლინდება ALK ტრანსლოკაციები (NCT02737501, NCT02604342, NCT03052608, შესაბამისად). მიმდინარე რანდომიზირებული კვლევების შედეგად მიღებულმა მონაცემებმა შესაძლოა მნიშვნელოვანდ გააუმჯობესოს მკურნალობის სტანდარტი უახლოეს მომავალში (Skoulidis F. et. al. 2019).

ტრანსლოკაცია ROS1-სა და სხვა გენებს შორის, რომელთაგან ყველაზე გავრცელებულია CD74, გვხდება ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებულ პაციენტთა 1%-დან 2%-მდე. გენეტიკური მუტაცია (შერწყმა) იწვევს ROS1-ის კონსტიტუციურ აქტივაციას. რანდომიზირებულ კვლევაში, სადაც გაწევრიანებული იყო ROS1 აბერაციის მქონე 50 პაციენტი, სისტემური თერაპიისათვის იყენებდნენ კრიზოტინიბს. კვლევის შედეგების მიხედვით, ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი იყო 72% (3 სრული და 33 ნაწილობრივი პასუხი), ხოლო დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი (PFS) გახლდათ 19.2 თვე. კრიზოტინიბი ამჟამად გამოიყენება, როგორც მკურნალობის ძირითადი მეთოდი ზემოაღნიშნული დიაგნოზის მქონე პაციენტებთან. თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი მის მიმართ ჩამოყალიბებული რეზისტენტობის მექანიზმების შესახებ.

დაავადების ამგვარი მიმდინარეობის შემთხვევაში, მიმდინარე რანდომიზირებული კვლევები აქტიურად სწავლობს ბრიგატინიბისა და ლორლატინიბის თერაპიული ეფექტურობის პერსპექტივას (Yaghmiaie M, et. AL. 2019).

როგორც ზემოთ განვიხილეთ, ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის ალგორითმი მოიცავს სხვადასხვა მეთოდებსა და ალტერნატიულ სქემებს, შედეგად მეტად კომპლექსურია გართულებათა როგორც ცალკეული, აგრეთვე კომბინირებულ მიდგომათა სპექტრი. მათი ინდივიდუალური მახასიათებლების დეტალური შესწავლა საშუალებას მოგვცემს, რომ მაქსიმალური სიზუსტით წინასწარ განვსაზღვროთ თითოეულ პაციენტთან შერჩეული თერაპიული სქემის მოსალოდნელი გვერდითი ეფექტები (Soria J.C., et. al. 2018) (Ramalingam S.S. et. al. 2020).

2.2 სისტემურ თერაპიასთან ასოცირებული გართულებები

2.2.1 პლატინის პრეპარატების გართულებათა განხილვა

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის დროს გამოყენებული სისტემური თერაპიის (ქიმიო/იმუნო/თარგეტული) მოქმედების ანტიბიოტიკური მექანიზმები და გართულებათა სპექტრი საკმაოდ მრავალფეროვანია, რაც მჭიდროდ ასოცირებულია მათ ფარმაკოკინეტიკურ, ფარმაკოდინამიკურ და ფარმაკოგენომურ თვისებებთან. ქიმიოთერაპიული აგენტები მოქმედებისა და სტრუქტურული კლასიფიკაციის მიხედვით, ერთიანდება რამოდენიმე ჯგუფში, მაგ: მაალკირებელი აგენტები, პლატინის წარმოებულები, ტაქსანები, ვინკას ალკალოიდები, ანტიმეტაბოლიტები და ა.შ. აღნიშნული პრეპარატები შესაძლოადავყოთ ორ დიდ ჯგუფად: უჯრედის ციკლის ფაზაზე სპეციფიკურად დამოკიდებული და მისგან დამოუკიდებელი მოქმედების მექანიზმის მქონე აგენტები (Lisberg A, et. al. 2018). სისტემური თერაპია მეტაბოლიზდება, ნაწილდება და მოქმედებს მთლიან ორგანიზმზე, შესაბამისად საკმაოდ ფართე და კომპლექსურია მათი დამაზიანებელი ეფექტები. ამ თავში, საერთაშორისო გაიდლაინებზე დაყრდნობით, განხილული იქნება

ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებთან ასოცირებული, ძირითადი გვერდითი მოვლენების კლასიფიკაცია (Chovance M., et. al 2017) (Socinski MA, Jotte RM, et. al. 2018).

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობაში უმნიშვნელოვანესი ადგილი უჭირავს პლატინის ჯგუფის პრეპარატებს. აღნიშნული ჯგუფის ძირითადი წარმომადგენლებია: ცისპლატინი (ცის-დიამინქლოროპლატინიუმ II), კარბოპლატინი (ცის-დიამინ-1,1-ციკლობუტან დიკარბოქსილატ პლატინიუმ II) და ოქსალიპლატინი (ტრანს- R,R-ციკლოჰექსან-1,2-დიამინოქსიპლატინიუმი). მოქმედების ზუსტი მექანიზმი უცნობია, თუმცა ითვლება რომ მათი ციტოტოქსიური ეფექტები მსგავსია მაალკილირებელი აგენტებისა. ისინი უჯრედულ ციკლზე არ არიან დამოკიდებულები და ყველა ფაზის განმავლობაში იწვევენ დნმ-ის ცალკეულ ჯაჭვშიდა და სპირალებს შორის ჯვარედინი კავშირების ფორმაციას, შესაბამისად ინჰიბირდება ამინომჟავების სინთეზი და ფუნქცია. პირველადი ბმის საიტი არის გუანინის აზოტური ჯგუფის მე-7 პოზიციასთან, თუმცა შესაძლოა გამოვლინდეს კოვალენტური კავშირი ადენინის N3 და ციტოზინის O6 პოზიციებთან. პლატინის პრეპარატებისათვის დამახასიათებელია აქვა კომპლექსის წარმოქმნა($cis-[PtCl(NH_3)_2(H_2O)]^{+}$), ქლორის იონის ჩანაცვლების შედეგად აზოტ-ჰეტეროციკლურ ფუძეში. წყლის მოლეკულა თავისუფლად გადაადგილდება და უპირატესად მას ბოჭავს გუანინი, შესაბამისად აღნიშნული პროცესი ხელს უწყობს ჯვარედინი კავშირის ჩამოყალიბებას ორმაგ სპირალს შორის. დნმ-ის გარდა ამ ჯგუფის პრეპარატების სამიზნეს წარმოადგენს ციტოპლაზმური და ბირთვული ცილები, შესაბამისად მათი ეს თვისება აძლიერებს ციტოტოქსიურ ეფექტს. პლატინის პრეპარატები სინერგიულ დამოკიდებულებას ავლენენ მაალკილირებელ საშუალებებთან, ფლუოროპირიმიდინებთან და ტაქსანებთან (მაგ. კარბოპლატინი + პაკლიტაქსელის კომბინაცია ანტისიმსივნიური თერაპიის ერთ-ერთი უნიერსალური არჩევის ვარიანტია) (Zhiying Qin, Guanghui Ren, et. al. 2020)..

აღნიშნული ჯგუფის კლასიკური წარმომადგენელი გახლავთ ცისპლატინი, რომელსაც საკმაოდ მძიმე გვერდითი ეფექტები ახასიათებს. უპირატესად აღსანიშნავია ნეფროტოქსიურობა. ცისპლატინი ბაზოლატერალური-აპიკალური ტრანსპორტის

საშუალებით სელექტიურად აკუმულირდება პროქსიმალურ მილაკში. აზიანებს მიტოქონდრიის ენერგეტიკულ ფუნქციას, ენდოპლაზმური ბადის Ca^{2+} დამოკიდებულ ჰომეოსტაზს, ასტიმულირებს ჟანგბადის რეაქტიულ რადიკალებსა და ანთებით ციტოკინებს. სხვა გართულებებიდან აღსანიშნავია ნეიროტოქსიურობა (როგორც ცენტრალური, უხშირესად კი პერიფერიული- ნეიროპათიითა და ნევრალგიით), ოტოტოქსიურობა, დოზა-დამოკიდებული ზომიერი მიელოსუპრესია, გულისრევის შეგრძნება, პირღებინება, ანორექსია, დიარეა და ზოგჯერ ღვიძლის ტრანსამინაზების კონცენტრაციის შეუქცევადად მომატება. ალოპეცია და კარდიოტოქსიურობა იშვიათია (Z.Y. Duan, J.Q. Liu, et.al. 2016).

რაც შეეხება პლატინის ჯგუფის მეორე უმნიშვნელოვანესი წარმომადგენლის, კარბოპლატინის მოლეკულას ცისპლატინის მსგავსად გააჩნია ამინო-მატარებელი ლიგანდი, თუმცა არსებობს განსხვავება სტერეოქიმიული თვალსაზრისით. კალვერტმა და ჰარაპმა აღმოაჩინეს, რომ ცისპლატინის სტრუქტურაში ქლორის ორი ლიგანდის ციკლობუტანე-დიკარბოქსილის მჟავის ნაწილით ჩანაცვლება იწვევდა ნეფროტოქსიურობის შემცირებას. არსებობს ორი განსხვავებული თეორია კარბოპლატინის მოქმედების მექანიზმისა: პირველი გახლავთ პლატინის ჯგუფისათვის დამახასიათებელი კლასიკური აქვა კომპლექსის წარმომქნა, ხოლო მეორე (ცისპლატინისაგან განსხვავებული), ბიოქიმიური და ბიოლოგიური აქტივაციის მექანიზმი, რომელიც უზრუნველყოფს ძირითადი კომპლექსიდან Pt^{2+} იონების გამონთავისუფლებას (Venita Depuy, et. al. 2014) (Avan A, Postma TJ, et. al. 2015). ცისპლატინთან შედარებით კარბოპლატინის აქვს შედარებით დაბალი თერაპიული ეფექტურობა (დაახლოებით 75%), შესაბამისად ბევრად ნაკლები ნეფროტოქსიურობა, ნეიროტოქსიურობა, ოტოტოქსიურობა და ზოგადი ინტოქსიკაციური მოვლენები, თუმცა გაცილებით გამოხატულია მკვეთრი მიელოსუპრესია. ფარმაკოკინეტიკური განსხვავება ცისპლატინსა და კარბოპლატინს შორის გულისხმობს რეაქტიული რადიკალების წარმოქმნის დაბალ სიხშირეს. ინტრავენური შეყვანიდან კარბოპლატინი მალევე დიფუზირდება ქსოვილებში, თუმცა ის გაცილებით სტაბილურ მდგომარეობაშია პლაზმაში. ინფუზიიდან 4 საათში მხოლოდ 24%-ია დაკავშირებული

პლაზმის ცილებთან. მთლიანი პლატინის ჯგუფის ნახევარგამოყოფის პერიოდი მერყეობს 12-დან 98 წუთამდე პირველ ფაზაში (T1/2α) და 1.3-დან 1.7 საათამდე, ხოლო მეორე ფაზის დროს (T1/2β) (იხ. ცხრილი 2.1). ნახევარგამოყოფის პერიოდი - ტერმინალური ფაზისთვის, მერყეობს 8.2-დან 40 საათამდე. ულტრაფილტრირებადი პლატინის ჯგუფის ელიმინაცია ორფაზიანია, და განისაზღვრება T1/2α და T1/2β მნიშვნელობებით, შესაბამისად, 7.6-დან 87 წუთამდე და 1.7-დან 5.9 საათამდე. კარბოპლატინი გამოიყოფა უპირატესად თირკმელებით, კუმულაციური შარდით გამოიყოფა შეადგენს 54%-82%-ს (საშუალოდ 70%-ს), უმეტესად უცვლელი სახით (Santana-davila r, et. al. 2014) (Chovanec M., Abu Zaid M., Hanna N., (2017)).

	Cisplatin	Carboplatin	Oxaliplatin
T _{1/2α} Total platinum Ultrafiltrate	14–49 min 9–30 min	12–98 min 8–87 min	26 min 21 min
T _{1/2β} Total platinum Ultrafiltrate	0.7–4.6 h 0.7–0.8 h	1.3–1.7 h 1.7–5.9 h	— —
T _{1/2γ} Total platinum Ultrafiltrate	24–127 h —	8.2–40.0 h —	38–47 h 24–27 h
Protein binding	>90%	24%–50%	85%
Urinary excretion	23%–50%	54%–82%	>50%

ცხრილი 2.1 პლაზმიდან პლატინის ნაერთებისორ და სამფაზიანი ელიმინაციის პერიოდი; პლაზმის ცილებთან დაკავშირებისა და შარდით ექსკრეციის პროცენტული მაჩვენებელი

ორგანიზმიდან თირკმელების საშუალებით კარბოპლატინის კლირენსი მჭიდრო კავშირშია გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარესთან (GFR). ამ დაკვირვებამ საშუალება მისცა კალვერტსა და მის კოლეგებს, რომ შეემუშავებინათ, თითოეულ პაციენტზე ინდივიდუალურად მორგებული, გლომერალურ ფილტრაციაზე დაფუძნებული კარბოპლატინის ოპტიმალური დოზის გამოსათვლელი ფორმულა:

$$\text{დოზა (მგ)} = \text{სამიზნე AUC (მგ} \cdot \text{წთ/მლ)} \times (\text{GFR მლ/წთ} + 25)$$

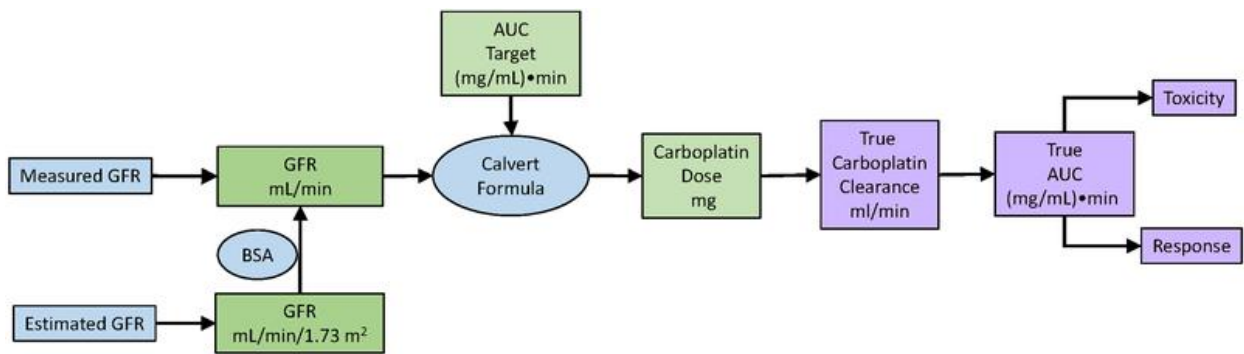
AUC(Area Under the Curve) - ფუნქციის გრაფიკის ქვეს არსებული ფიგურის ფართობი, რომელიც მათემატიკურად წარმოადგენს პლაზმაში კარბოპლატინის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებული ფუნქციის ინტეგრალს და სტანდარტულად მისი სამიზნე მნიშვნელობა შეადგენს: 3-7 (მგ/მლ)*წთ.

გლომერულური ფილტრაციისის გამოსათვლელი CKD-EPI (თირკმლის ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგიის კოლაბორაცია)ფორმულას:

$$eGFR_{cr} = 142 \times \text{მინ}(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{მაქს}(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{S_{cr}} \times 1.012 \text{ [მდედრ. სქესის შემთხვევაში]}$$

S_{cr} = პლაზმის კრეატინინი გაზომილი მგ/დლ ერთეულის მიხედვით

$\kappa = 0.7$ (მდედრ) or 0.9 (მამრ) $\alpha = -0.241$ (მდედრ) or -0.302 (მამრ)



სურათი 2.2 კარბოპლატინის ექსპოზიციის, ტოქსიკურობის და ანტიციტოტოქსიკური პასუხის განმსაზღვრელი სქემა ცალკეულ პაციენტში. სამიზნე AUC განისაზღვრება სიმსივნის ტიპისა და პაციენტის მახასიათებლების მიხედვით. ლურჯი უჯრედები მიუთითებენ ფორმულებით განსაზღვრულ რაოდენობებზე; მწვანე უჯრედები მიუთითებს კლინიკისტების მიერ გადაწყვეტილ რაოდენობებზე; იისფერი უჯრედები მიუთითებს მიღებულ მაჩვენებლებსა და შემდგომ მოვლენებზე (Socinski MA, Jotte RM, et. al. 2021).

ხანდაზმულ, ზოგადი საერთო სისუსტის მქონე პაციენტებში გაცილებით მაღალია ტოქსიკურობის გამოვლენის რისკი, თუმცა ამ ფორმულის კლინიკურ პრაქტიკაში

აქტიურად დანერგვამ, ბევრად უსაფრთხო და ოპტიმალური გახადა პრეპარატის გამოყენება. კარბოპლატინით ჩატარებული სისტემური თერაპიის დროს, მხოლოდ სხეულის ფართობით წარმოებულ გამოთვლებთან შედარებით, AUC - დაფუძნებული გაანგარიშებით შესაძლებელია 30%-თ უფრო მაღალი დოზის გამოყენება.

კარბოპლატინის თირკმელტოქსიურობის მოლეკულური მექანიზმი მსგავსია ცისპლატინით გამოწვეული დაზიანებისა, თუმცა სტრუქტურულ და ფარმაკოკინეტიკურ განსხვავებათა გამო ბევრად შემცირებულია აღნიშნული ეფექტი. კლინიკურად ვლინდება შედარებით მსუბუქ ფორმებში მწვავე და ქრონიკული დაზიანება, ნაკლები ინტენსივონით ჰიპომაგნეზემია, ფანკონის მსგავსი სინდრომი და საკმაოდ იშვიათად თრომბოციტული მიკროანგიოპათია (იხ. ცხრილი 2.2). დაზიანების ხარისხი ასოცირებულია ხანდაზმულ ასაკთან და კუმულაციური დოზის გაზრდასთან (Oun R, Moussa YE, Wheate NJ (May 2018)).

თირკმლის მწვავე დაზიანება	თირკმლის ქრონიკული დაზიანება
ხარისხი 1 კრეატინინის დონე გაზრდილია >0.3 მგ/დლ; კრეატინინი 1,5-2,0-ჯერ აღემატება ზღვრულ მაჩვენებელს;	eGFR ან CrCl<LLN – 60 მლ/წთ/1,73მ ² ან პროტეინურია 2+; შარდის ცილა/კრეატინინი >0,5
ხარისხი 2 კრეატინინი 2-3 ჯერ აღემატება ზღვრულ მაჩვენებელს	eGFR ან CrCl 59-30 მლ/წთ/1,73მ ²
ხარისხი 3 კრეატინინი >3-ჯერ აღემატება ზღვრულ მაჩვენებელს ან >4მგ/დლ; ჰოსპიტალიზაციის საჭიროება	eGFR ან CrCl 29-15 მლ/წთ/1,73მ ²
ხარისხი 4 სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენები; დიალიზის ჩვენება	eGFR ან CrCl<15 მლ/წთ/1,73მ ² ; დიალიზის ან თირკმლის ტრანსპლანტაციის ჩვენება

ხარისხი 5 სიკვდილი	სიკვდილი
--------------------	----------

ცხრილი 2.2 ნეფროტოქსიურობის ხარისხის განსაზღვრება კრეატინინის კლირენსისა და გლომერალური ფილტრაციის შეფასების კრიტერიუმებზე დაყრდნობით (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0)
eGFR: შეფასებული გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე; **CrCl:** კრეატინინის კლირენსი; **LLN:** ნორმის ქვედა ზღვარი.

შენიშვნა: CTCAE Version 5.0 2017 წლის ვერსიით თირკმლის მწვავე დაზიანების შემთხვევაში ამოღებულია გრეიდი 1 და გრეიდი 2 კლასიფიკაცია

თირკმლისმიერი გართულებები	ინციდენტობა
ცისპლატინი თირკმლის მწვავე დაზიანება, თირკმლის ქრონიკული დაზიანება, ჰიპომაგნეზემია, ფანკონის სინდრომი, დისტალური ტუბულური აციდოზი, თრომბოციტული მიკროანგიოპათია, ელექტროლიტების გაძლიერებული ექსკრეცია (salt wasting syndrome), საშუალო ხარისხის პროტეინურია	20-30%
კარბოპლატინი თირკმლის მწვავე დაზიანება, თირკმლის ქრონიკული დაზიანება, ჰიპომაგნეზემია, ფანკონის-მსგავსი სინდრომი, თრომბოციტული მიკროანგიოპათია	10-15%
ოქსალიპლატინი თირკმლის მწვავე დაზიანება, თრომბოციტული მიკროანგიოპათია, ჰიპოკალემია	<5%

ცხრილი 2.3 პლატინის ჯგუფის ქიმიორეპარატების მიერ გამოწვეული ნეფროტოქსიურობის ინციდენტობა

პაციენტებს რომლებსაც დარღვეული აქვთ თირკმლის ფუნქცია და აღნიშნებათ კრეატინინის კლირენსის მნიშვნელობის დაქვეითება - 60მლ/წთ-ზე ქვემოთ, იმყოფებიან მწვავე ძვლის ტვინის დათრგუნვის მომატებული რისკის ქვეშ (იხ. ცხრილი 2.3)

საბაზისო კრეატინინის კლირენსი	დღიური რეკომენდირებული დოზა
41-59 მლ/წთ	250მგ/მ ²
16-40 მლ/წთ	200მგ/მ ²

ცხრილი 2.4 შემცირებული საბაზისო კრეატინინისა და დღიური დოზის დამოკიდებულება

რანდომიზირებული კვლევით უფროსი ასაკის პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ კარბოპლატინის ინფუზია, ნეფროტოქსიურობის განვითარების რისკი 1,43-ჯერ უფრო მაღალია, ახალგაზრდა პოპულაციასთან შედარებით. აღნიშნული შედეგი ძირითადად გამოვლინდა I/II ხარისხის გართულებების შემთხვევაში, ხოლო III/IV ხარისხის გართულებების კუთხით არანაირი საგრძნობი გასწვავება არ დაფიქსირებულა. ეს ფაქტი შეიძლება აიხსნას იმითაც, რომ ზოგადად მაღალი ხარისხის ნეფროტოქსიურობის ინციდენტობა ძალზედ დაბალია კარბოპლატინით თერაპიის პერიოდში. ხანდაზმულ პოპულაციაში, ჩატარებული ორი კურსის შემდგომ გამოვლინდა კრეატინინის კლირენსის საშუალოდ 19%-ით შემცირება. კვლევის ასაკობრივი სტრატეფიკაციის შედეგების მიხედვით, 55, 60 და 70 წლის პაციენტებში თირკმლისმიერი გართულებების რისკის მაჩვენებელი (RR-risk rate) შესაბამისად შეადგენს 1,43-ს, 1,51-სა და 1,35-ს (Z.Y. Duan, J.Q. Liu, (2018)). რანდომიზირებული კვლევით ბავშვთა ასაკის პოპულაციაში შეფასდა პლატინის ჯგუფის მიერ გამოწვეული ნეფროსტოქსიური მოვლენების გრძელვადიანი შედეგები. 10 წლიანი დაკვირვების პერიოდში, პაციენტთა ძირითად ნაწილში გლომერულური

ფილტრაციის მაჩვენებელი იყო სტაბილური, ხოლო 5%-ში გამოვლინდა მწვავე რენოტოქსიურობა, რაც სავარაუდოთ ასოცირებული იყო ცისპლატინით მკურნალობასთან (იხ. ცხრილი 2.4). თირკმლის ქრონიკული დაზიანება კვლევაში მონაწილე არცერთ პაციენტთან არ დაფიქსირებულა (Roderick Skinner, European Journal of Cancer, 2009).

Nephrotoxicity Grade	GFR	Mg	
		<2 years	≥2 years
0	≥90	≥0.75	≥0.70
1	60-89	0.60-0.74	0.55-0.69
2	40-59	0.50-0.59	0.45-0.54
3	20-39	No symptoms, <u>but</u>	
		0.40-0.49	0.35-0.44
4	<20	Tetany <u>or</u> convulsion <u>or</u>	
		<0.40	<0.35

ცხრილი 2.5 ბავშვებში გამოვლენილი, ციპლანტინთან ასოცირებული, ნეფროტოქსიურობის კლასიფიკაცია (Roderick Skinner, European Journal of Cancer, 2009)

კარბოპლატინის მაღალი კუმულაციური დოზის გამოყენების შემთხვევაში, თირკმელტოქსიურობის განვითარების პრევენციის მიზნით აუცილებელია ადექვატური ჰიდრატაცია, როგორც ინფუზიამდე, ასევე ინფუზიის პერიოდში. აგრეთვე გასათვალისწინებელია პრერენული და ზოგადი ხასიათის გვერდითი ეფექტები (Shruti Gupta, Ignacio Portales-Castillo, Amir Daher, Abhijat Kitchlu, September 2021).

პლატინის ჯგუფის პრეპარატებით მკურნალობის პროცესში ართუ ისე იშვიათ შემთხვევაში ვლინდება ნეიროტოქსიურობა. მათი მეტაბოლიტების დაგროვება დორსალური ფესვის განგლიაში და პლატინ-დნმ პათოლოგიური კავშირების წარმოქმნა განიხილება ნეიროტოქსიურობის განვითარების საკვანძო ნაბიჯად (Carozzi VA, canta A, et. al. 2015). უხვი ფენესტრირებული კაპილარული ქსელი და ჰემატოენცეფალური ბარიერის არარსებობა დორსალურ განგლიაში, პლატინის პრეპარატებს აკუმულირებისა და სენსორულ ნეირონებთან მარტივად ურთიერთქმედების საშუალებას აძლევს. მემბრანული ტრანსპორტერებს (სპილენძის ტრანსპორტერი-1 (CTR1) და ორგანული კათიონების ტრანსპორტერი-2 (OCT2)) შეუძლიათ ხელი შეუწყონ პლატინის

პრეპარატების უჯრედულ აბსორბციას. პლატინ-დნმ პაოლოგიური კავშირები აფერხებენ რეპლიკაციას და ტრანსკრიფციას, რაც იწვევს კასპაზური კასკადის გააქტიურებასა და უჯრედების სიკვდილს. ნეირონების მიტოქონდრიული სტრუქტურების დაზიანება იწვევს უჯრედული ATP-ს დაქვეითებას და ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (ROS) წარმოების გაზრდას. ნატრიუმის (Na⁺), კალიუმის (K⁺) და კალციუმის (Ca²⁺) არხების დისფუნქცია და გარდამავალი რეცეპტორული პოტენციალის არხების გაძლიერებული ექსპრესია და ტრიგერული მექანიზმები (TRPA1 - ტრანზიტორული რეცეპტორის პოტენციალდამოკიდებული ანკირინის ქვეტიპი 1; TRPM8 - ტრანზიტორული რეცეპტორის პოტენციალდამოკიდებული მელასტატინის ქვეტიპი 8; TRPV1 - ტრანზიტორული რეცეპტორის პოტენციალდამოკიდებული ვანილოიდის ქვეტიპი 1) მნიშვნელოვან როლს თამაშობს პლატინით გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობის განვითარებაში. ცისპლატინის დოზის შეზღუდვის პრობლემისერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი არის პერიფერიული ნეიროტოქსიკურობა. აღნიშნული ფენომენის ასახსნელად შემოთავაზებულია მრავალი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი (Curcio KR, et. al. 2016). ზოგიერთი სპეციალისტი მრავალი კვლევის შედაგად მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით ვარაუდობს, რომ ცისპლატინი აზიანებს პერიფერიულ ნეირონულ უჯრედებს აპოპტოზის მსგავსი მექანიზმის საშუალებით. პერიფერიული ნეიროტოქსიკურობა ვითარდება პაციენტების დაახლოებით 50%-ში, რომელიც ძირითადად ვლინდება 300 მგ/მ²-ზე მაღალი კუმულაციური დოზის შემთხვევაში. პერიფერიული ნეიროტოქსიკურობის ნიშნები და სიმპტომები მოიცავს: სისუსტეს, დისგეზიას, კოორდინაციის მოშლას, კიდურებში სენსომოტორიკის, ვიბრაციის შეგრძნების დაქვეითებას, ჩხვლეტას, ტრემორსა დაპარესთეზიას. აღწერილია კრუნჩხვებისა და ლეიკოენცეფალოპათიის განვითარების კლინიკური შემთხვევები. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ნევროლოგიური დისფუნქცია შეიძლება თანდათან გაუმჯობესდეს, მაგრამ შეიძლება გაგრძელდეს გარკვეული პერიოდის განმავლობაში ან შეიძლება იყოს მუდმივი. რანდომიზირებული კვლევის მონაცემთა ანალიზის მიხედვით, ოტოტოქსიური მოვლენები, კერძოდ ტინიტუსი და სმენის დაქვეითება დაფიქსირდა პაციენტების დაახლოებით 31%-ში,

რომლებიც მკურნალობდნენ ცისპლატინის საწყისი ინტრავენური დოზით - 50 მგ/მ2. სმენის გარდამავალი დაქვეითება და მსუბუქი აუდიომეტრიული დარღვევები დაფიქსირდა პაციენტთა 30%-ში, რომლებიც იღებდნენ ცისპლატინს დოზით - 150 მგ/მ2. კოხლეის წამწამოვანი უჯრედების დაზიანების მექანიზმი სავარაუდოდ გულისხმობს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნასა და გლუტათიონის დაქვეითებას. სხვა რისკ-ფაქტორები მოიცავს: პოტენციური ოტოტოქსიური აგენტების (მაგ., ამინოგლიკოზიდების) პლატინის ჯგუფთან ერთდროულ გამოყენებას, კრანიალური არის დასხივებას, მკურნალობამდე არსებულ თირკმლის დისფუნქციასა და შიდა ყურის პათოლოგიებს. კომპლექსური კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ცისპლატინთან შედარებით, კარბოპლატინს ესაჭიროებოდა 10-ჯერ უფრო მაღალი კონცენტრაცია, რათა გამოეწვია მსგავსი ხარისხის ციტოტოქსიური ეფექტები. გარდა ამისა, ცისპლატინი და ოქსალიპლატინიც იწვევდნენ ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების გაძლიერებულ წარმოქმნას და 8-ოქსოგუანინის ფუძის დაზიანებას, რაც კარბოპლატინის შემთხვევაში არ გამოვლინდა. აღწერილი პრეკლინიკური დაკვირვების შედეგებმა შესაძლოა ნაწილობრივ ახსნას კარბოპლატინის შედარებით მსუბუქი ნეიროტოქსიკული მოვლენები (Jacobs S. S., Fox e, Dennie C, et. al. 2015).

ნევროლოგიური დისფუნქცია ძირითადად ვლინდება მოგვიანებით და დაკავშირებულია მაღალ კუმულაციურ დოზასთან ან სხვა ციტოტოქსიურ აგენტებთან ერთად კომბინირებულ მკურნალობასთან (მაგ. ტაქსანებთან). კარბოპლატინით მკურნალობის შედეგად, პაციენტების მხოლოდ 4-6%-ში შესაძლოა განვითარდეს პერიფერიული ნეიროპათია. აღნიშნული გვერდითი ეფექტის განვითარების უფრო მაღალი რისკი აქვთ 65 წელზე უფროსი ასაკისა და/ან სხვა ნეიროტოქსიური აგენტებით (მაგ. ეტოპოზიდი) ნამკურნალებ პაციენტებს. ოტოტოქსიურობა საკმაოდ იშვიათი მოვლენაა. პაციენტთა მცირე ნაწილი, დაახლოებით 1.1%-ში ვლინდება ისეთი სიმპტომები, როგორცაა ტინიტუსი ან სუბკლინიკური აუდიოგრაფიული ცვლილებები.

პრემედიკაციის გარეშე, კარბოპლატინის ინფუზიიდან 6-12 საათში ღებინება ვითარდება პაციენტთა დაახლოებით 65%-ში და თითქმის ერთ მესამედში აღნიშნული გვერდითი ეფექტი მწვავე ხასიათისაა. მხოლოდ გულისრევის შეგრძნება ავადმყოფების 10-15%-ში ვლინდება. გულისრევა, ისევე როგორც ღებინება წყდება პრეპარატის მიღებიდან 24 საათში და ხშირად კარგად ემორჩილება სიმპტომურ მკურნალობას.

საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ სხვა გართულებებს მიეკუთვნება: დისგეზია, მადის დაქვეითება, პირის ღრუს ლორწოვანის დაწყლულება, დიარეა და ყაზოზობა. განსაკუთრებით საყურადღებო ჰეპატოტოქსიურობა არ ვლინდება, თუ არ ჩავთვლით ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლების გარკვეულ ლაბორატორიულ ცვლილებებს (Rossi A., Chiadini P, et. al. 2014).

კარბოპლატინის მთავარი გვერდითი ეფექტი გახლავთ მიელოსუპრესია, რომლის დროსაც მცირდება ძვლის ტვინის მიერ სისხლის ფორმიანი ელემენტების წარმოქმნა. ხშირად თრომბოციტების პროდუქცია 10%-მდე ეცემა, რაც გარკვეულ შემთხვევებში ასოცირებულია სისხლდენის რისკთან. აღნიშნული მოვლენა მანიფესტირდება კარბოპლატინის ინფუზიიდან საშუალოდ მე-17 დღეს, ხოლო პიკს აღწევს დაახლოებით 21-ე დღეს, ხოლო 28-ე დღიდან ფორმიანი ელემენტების რაოდენობა იწყებს სტაბილიზაციას და ხშირად უახლოვდება საწყის დონეს (Ramalingam SS, et. al. 2019).

	ხარისხი 1	ხარისხი 2	ხარისხი 3	ხარისხი 4
ანემია	<LLN-10.0 გ/დლ	<10-8 გ/დლ	< 8 გ/დლ ტრანსფუზიის ჩვენება	სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენები
თრომბოპენია	<LLN- 75000μ/დლ	<75000-50000 μ/დლ	<50000-25000 μ/დლ	<25000μ/დლ

ლეიკოპენია	<LLN- 3000µ/დლ	<3000-2000 µ/დლ	<2000-1000 µ/დლ	<1000µ/დლ
ნეიტროპენია	<LLN-1500 µ/დლ	<1500-1000 µ/დლ	<1000-500 µ/დლ	<500 µ/დლ
ფებრილური ნეიტროპენია	-	-	ნეიტროპენიის არსებობა	გადაუდებელი ინტერვენციის ჩვენება

ცხრილი 2.6 მიელოსუპრესიულ გართულებათა კლასიფიკაცია (National Cancer Institute – NCI) კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით (CTCAE Version 5.0)

მრავალი რანდომიზირებული კვლევის საფუძველზე გამოვლინდა, რომ იმ პაციენტებში რომელთაც უტარდებოდათ კარბოპლატინის ინფუზია, ძვლის ტვინის დათრგუნვის ხარჯზე სისხლის საერთო ფორმულა გარკვეულ ცვლილებებს განიცდიდა. კერძოდ, პაციენტთა დაახლოებით 25%-ში დაფიქსირდა თრომბოციტოპენია 50,000/მმ³-ზე ნაკლები რაოდენობით, 16%-ში ნეიტროპენია გრანულოციტების 1,000/მმ³-ზე ნაკლები რაოდენობით, ლეიკოპენია კი- 2,000/მმ³-ზე ნაკლები რაოდენობით გამოვლინდა პოპულაციის დაახლოებით 15%-ში. 28-ე დღისათვის, პაციენტთა დაახლოებით 29%-ში თრომბოციტების რაოდენობრივი მაჩვენებელი შეადგენდა 1,000,000/მმ³-ზე მეტს, 74%-ში კი ნეიტროფილების რაოდენობრივი მაჩვენებელი იყო 2,000/მმ³-ზე მეტი, ხოლო 67%-ში ლეიკოციტების რაოდენობა გახლდათ 4,000/მმ³-ზე მეტი. ძვლის ტვინის სუპრესია ჩვეულებრივ უფრო მწვავეა თირკმლის ფუნქციური უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ნეიტროპენიის ყველაზე თვალსაჩინო გართულება არის პირობით-პათოგენური მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციების განვითარების მაღალი ალბათობა, რაც ხშირ შემთხვევაში საჭიროებს ჰოსპიტალიზაციასა და ანტიბიოტიკოთერაპიას (Yanyun Gao, Patrick Dorn, et. al. 2019).

ჰემოგლობინის კონცენტრაციის შემცირება (<11 გ/დლ-ზე) და ანემია ვლინდება იმ პაციენტთა უმრავლესობაში, რომლებიც იწყებენ მკურნალობას მაღალი საწყისი დოზით ან უტარდებთ პროლონგირებული თერაპია (მაგ. 6 ციკლზე მეტი). ზემოთ აღწერილი მოვლენები შეიძლება უფრო გაღრმავდეს, როდესაც ტარდება კარბოპლატინის ინფუზია ქიმიო-სხივურის რეჟიმში, ანდა პაციენტი იღებს ისეთი ჯგუფის მედიკამენტებს, რომელთაც აქვთ ძვლის ტვინის დათრგუნვის ეფექტი (Meghana Kesireddy, et. al. 2021).

გამოვლენილი მკვეთრი მიელოსუპრესიის დროს აუცილებელია დოზების კორექცია (ი.ხ ცხრილი 2.5)

თრომბოციტების რაოდენობა	ნეიტროფილების რაოდენობა	მკურნალობისათვის განსაზღვრული დოზა
> 100,000	> 2,000	125%
50-100,000	500-2,000	---
< 50,000	<500	75%

ცხრილი 2.7 თრომბოციტოპენიისა და ნეიტროპენიის ხარისხის კარბოპლატინის დღიურ დოზასთან დამოკიდებულება

კარბოპლატინის ჰემატოტოქსიკური ფენომენი დაკავშირებულია მის ფარმაკოგენომურ თვისებებთან. მასობრივ რანდომიზირებულ კვლევაში, სადაც გაერთიანებული იყო ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებული 19901 პაციენტი, კარბოპლატინის ინფუზია ჩაუტარდა 3907 ადამიანს, ხოლო 15 994-ის შემთხვევაში სხვა ქიმიოთერაპიული აგენტი იყო გამოყენებული. მიღებული შედეგების მიხედვით დადგინდა, რომ კარბოპლატინით მკურნალობა, სხვა გამოყენებულ პრეპარატებთან შედარებით, მჭიდროდ ასოცირებულია მიელოსუპრესიულ მოვლენებთან, კერძოდ ანემიასთან (OR = 2.27, 95% CI 1.85-2.78, P = 5.04×10⁻¹⁵),

ნეიტროპენიასთან (OR = 2.27, 95% CI 1.76-2.92, P = 2.39×10⁻¹⁰) და თრომბოციტოპენიასთან. (OR = 2.38, 95% CI 1.84-3.08, P = 5.60×10⁻¹¹). ჰემატოქსიკურობის მექანიზმის ასახნელად გენომის კვლევის ბაზაში (Drug2Gene knowledge base) იდენტიფიცირებულ იქნა კარბოპლატინთან ასოცირებული 205 გენი, რომელთა საკმაოდ დიდი ნაწილი მონაწილეობს ჰემატოპოეტური რიგის უჯრედების სინთეზსა და დიფერენცირებაში. შემდგომ ეტაპზე ჩატარდა გაღრმავებული გენეტიკური კვლევა KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) მონაცემთა მოლეკულური გზების დეტალური ანალიზისათვის. დადგინდა, რომ კარბოპლატინი ურთიერთქმედებს KEGG გზის მონაწილე, ციტოკინების (CSF2, CSF3, EPO, IL11, IL3, IL6 და TNF), ინტრლეიკინ 6-ის რეცეპტორის (IL6R), თიროზინ-კინაზური რეცეპტორის ლიგანდისა (KITLG) და უჯრედის ზედაპირის გლიკოპროტეინების (CD44) მაკოდირებელ გენებთან. მათ ფუნდამენტური როლი გააჩნიათ ერითროციტების, ნეიტროფილებისა და თრომბოციტების ფორმირების პროცესში (Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, et. al. 2018).

კარბოპლატინის შედარებით იშვიათ გართულებებს, რომლებიც შესაძლოა გამოვლინდეს 1%-დან 10%-ში, მიეკუთვნება:

- ალერგიული რეაქცია, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს გამონაყარი, ქოშინი, სახის სიწითლე ან შეშუპება და თავბრუსხვევა. ზოგიერთი ალერგიული რეაქცია შეიძლება სიცოცხლისთვის საშიში იყოს.
- კუნთების, სახსრებისა და ძვლების ტკივილი
- თმის ცვენა - ეს შეიძლება იყოს თმის შეთხელება ან სრული ცვენა და ჩვეულებრივ არ არის მუდმივი
- მხედველობის ცვლილება, მათ შორის გაუარესება, რომელიც დროებითია და მკურნალობის შემდეგ უნდა დაბრუნდეს ნორმას.
- სმენის პრობლემები - ეს შეიძლება იყოს ყურებში შუილი (ტინიტუსი) ან სიმახვილის დაქვეითება.

- გულსისხლძარღვთა სისტემის მხრივ: გულის უკმარისობა, იშემიური კარდიომიოპათია, კორონარული არტერიების დაზიანება, კოუნის სინდრომი.
- სასუნთქი სისტემის მხრივ: შებოჭილობა და დისკომფორტი გულმკერდის არეში, პნევმონიტი, ხველა, ქოშინი, ვიზინგი.
- დიზურია

2.2.2 ტაქსანების ჯგუფის, პაკლიტაქსელის გართულებების მიმოხილვა

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებულ პაციენტებში სისტემური თერაპიის ერთ-ერთი ძირითადი არჩევის ვარიანტი გახლავთ ქიმიოთერაპიული აგენტი პაკლიტაქსელი. ის მიეკუთვნება ტაქსანების ჯგუფს და ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით წარმოადგენს ალკალოიდურ ესტერს. პაკლიტაქსელი სელექციურად უკავშირდება ცილა ტუბულინს, ხელს უშლის მიტოზური თითისტარას ჩამოყალიბებას, ქრომოსომების სეგრეგაციასა და უჯრედის გაყოფას (Praveen Kumar Sh, et. al. 2021). სხვა ტუბულინზე მოქმედი მედიკამენტებისგან განსხვავებით, როგორცაა კოლხიცინი, პაკლიტაქსელი ინარჩუნებს მიკროტუბულების პოლიმერის სტაბილურ სტრუქტურას და იცავს მას დესტრუქციისაგან. ზოგადად ტაქსანის ჯგუფის პრეპარატები, დოზა-დამოკიდებული მექანიზმით, β -ტუბულარული კავშირების წარმოქმნის საშუალებით აფერხებენ უჯრედების G2-დან M ფაზაში ტრანზიტს. შედეგად, მიტოზის პროცესი ფერხდება პროფაზაში და უჯრედები განიცდიან აპოპტოზურ კვდომას ან გადადიან არაპროლიფერაციულ G0 ფაზაში (de Castro Baccarin AL, et. al. 2019).

პაკლიტაქსელის პროლონგირებული სქემით ინფუზიის (6 და 24 საათი) დროს, პლაზმიდან პრეპარატის ელიმინაცია მოიცავს ორფაზიანი პროცესს: ალფა და ბეტა ნახევარდაშლის პერიოდებს, რომელთა ხანგრძლივობა შეადგენს 20 წუთსა და 6 საათს შესაბამისად. 3 საათიანი ინფუზიის შემთხვევაში ფარმაკოკინეტიკა არაწრფივია და დოზის მცირედმა ელევაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ტოქსიკურობა ან არაპროპორციული განაწილების თვალსაზრისით, კონცენტრაციის შემცირების შედეგად

მნიშვნელოვნად დააქვეითოს ანტისიმისიგნური ეფექტი. პაკლიტაქსელის ძირითადი ნაწილი-დაახლოებით 80%-მდე, მეტაბოლიზდება ღვიძლის ციტოქრომ P450 შერეული ოქსიდაზური სისტემით, კონკრეტულად CYP2C8 და CYP3A4 იზოფერმენტების საშუალებით, რომლებიც გარდაქმნიან პაკლიტაქსელს ჰიდროქსილირებულ 3'-ჰიდროქსიპაკლიტაქსელად და 6 α -ჰიდროქსიპაკლიტაქსელად. საბოლოოდ კი 5 დღის განმავლობაში ექსკრეტირდება ენტეროჰეპატური სისტემის მიერ (Di Maio M, et. al 2020). თირკმლისმიერი გზით გამოიყოფა დაახლოებით 14%-ზე მცირე ნაწილი. ღვიძლის ფუნქციების დაქვეითება არის დოზის შემცირების პირდაპირი ჩვენება. მიცელის წარმომქნელი CrEL ტრანსპორტერი, რომელიც უზრუნველყოფს კარბოპლატინის სუსპენზიის სახით ინტრავენურ მიწოდებას, განსაზღვრავს წამლის არაწრფივ ფარმაკოკინეტიკას და გავლენას ახდენს თერაპიულ ინდექსზე. CrEL ნივთიერება ინფუზიიდან 10 წუთის განმავლობაში იწვევს ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებს, რომელიც მკურნალობის შეწყვეტისთანავე მაშინვე წყდება. ყველა პაციენტთან აუცილებელია პრემედიკაციის ჩატარება სტეროიდული პრეპარატებით, დიფენჰიდრამინითა და H₂ ბლოკერებით. პაციენტთა 3%-ში ჩატარებული პრემედიკაციის მიუხედავად, მაინც მანიფესტირდება ჰიპერმგრძნობელობა. ასეთ შემთხვევაში გამოიყენება კორტიკოსტეროიდების მაღალი დოზები. პაკლიტაქსელის მთავარ გათულებას წარმოადგენს ნეიროტოქსიკურობა. პერიფერიული ნეიროპათია ვლინდება სიმეტრიულად დისტალურ-პროქსიმალური გრადიენტის, „ხელთათმანის გავრცელების“ (stocking glove distribution) პრინციპით (Spring LM, Fell G, et. al. 2020) (Ayoola O. Awosika, Maela C, et. al. 2023).

ნევროლოგიურად ვლინდება მგრძნობელობის დაკარგვა, ხოლო ნეიროფიზიოლოგიური კვლევებით კი - აქსონის დეგენერაცია და დემიელინიზაცია. ცისპლატინისაგან განსხვავებით მყესების ღრმა რეფლექსების დაქვეითება ნაკლებად ფიქსირდება, თუმცა შესაძლოა გამოვლინდეს მოტორული და ავტონომიური ნერვული სისტემების ცვლილებები. მძიმე ნეიროტოქსიკური მოვლენები იშვიათია, როდესაც პაკლიტაქსელის ინფუზია სრულდება 200 მგ/მ²-ზე დაბალი დოზით, 3 კვირაში ერთხელ 3 ან 24 საათიანი ინტერვალით ან 100 მგ/მ²-ზე ნაკლები დოზით უწყვეტი სქემით ყოველ კვირეულად. არ

არსებობს დამაჯერებელი მტკიცებულება იმისა, რომ რომელიმე კონკრეტული ღონისძიება ეფექტურია ნეიროტოქსიურობის განვითარების ან გაღრმავების თავიდან ასაცილებლად (Rose PG, Ali S, et. al. 2017) .

	ხარისხი 1	ხარისხი 2	ხარისხი 3	ხარისხი 4
PMN	ასიმპტომური; კლინიკო/ დიაგნოსტიკური დაკვირვება მხოლოდ.	საშუალო სიმძიმის სიმპტომატიკა; ყოველდღიური ინსტრუმენტული დღიური აქტივობების შეზღუდვა	მწვავე სიმძიმის სიმპტომატიკა; საკუთარი თავის მოვლის შესაძლებლობის შეზღუდვა	სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენები; გადაუდებელი ინტერვენციის ჩვენება
PSN	ასიმპტომური	საშუალო სიმძიმის სიმპტომატიკა; ყოველდღიური ინსტრუმენტული დღიური აქტივობების შეზღუდვა	მწვავე სიმძიმის სიმპტომატიკა; საკუთარი თავის მოვლის შესაძლებლობის შეზღუდვა	სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენები; გადაუდებელი ინტერვენციის ჩვენება
TRD	მუხლის რეფლექსის დაქვეითება	მუხლის არეფლექსია; სხვა ტიპის რეფლექსების დაქვეითება	ყველა ტიპის რეფლექსის გაქრობა	-
Par	მსუბუქი სიმძიმის სიმპტომატიკა	საშუალო სიმძიმის სიმპტომატიკა; ყოველდღიური ინსტრუმენტული	მწვავე სიმძიმის სიმპტომატიკა; საკუთარი თავის	-

		დღიური აქტივობების შეზღუდვა	მოვლის შესაძლებლობის შეზღუდვა	
--	--	-----------------------------------	-------------------------------------	--

ცხრილი 2.8 პერიფერიული ნეიროტოქსიკურობის შეფასების კლასიფიკაცია (CTCAE Version5.0)

PMN - პერიფერიული მოტორული ნეიროპათია; **PSN** - პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია; **TRD** - მყესოვანი რეფლექსების დაქვეითება; **Par** - პარესთეზია

რანდომიზირებული კვლევაში, სადაც გაწვევრიანებული პაციენტებს უტარდებოდათ ყოველკვირეული პაკლიტაქსელით მონოთერაპია, დოზით: 80მგ/მ² , 12 კვირის განმავლობაში. მკურნალობასთან ასოცირებული ნეიროპათიის მანიფესტირება იწყებოდა თერაპიის ინდუქციიდან 6 კვირის შემდგომ და გრძელდებოდა 12 თვემდე. აღნიშნული გვერდითი მოვლენის დეტექცია ხდებოდა როგორც სუბიექტური ჩივილების, ისე ფუნქციური ნეიროფიზიოლოგიური კვლევებით მიღებული მონაცემების საშუალებითაც. აღსანიშნავი ფაქტი გახლავთ ის, რომ დოზის შემცირებას ფაქტობრივად არ განსაზღვრავდა ნეიროპათიის სიმძიმის ხარისხის შემცირებას, თუმცა მჭიდროდ კორელირებდა ძირითადი დაავადების უარეს გამოსავალთან. კუმულაციური დოზის გაზრდის შემთხვევაში მნიშვნელოვანია ნევროლოგიური სტატუსის განსაზღვრა და ინდივიდუალური რისკები გათვალისწინება (HANNAH C. TIMMINS, et.al 2021).

კარდიოლოგიური გართულებების მხრივ, პაციენტთა 30%-ზე მეტ შემთხვევაში მაღალდოზირებული პაკლიტაქსელის მკურნალობის დროს ვითარდება არითმია, უპირატესად სინუსური ბრადიკარდია. ზოგადად, რუტინული არითმოლოგიური კვლევა არ არის აუცილებელი, თუმცა რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტთა პოპულაციისათვის აუცილებელია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სრულყოფილი გამოკვლევა და მუდმივი მონიტორინგი (Onoda N, et. al. 2016) (Timmins HC et. al. 2018).

პაკლიტაქსელით მკურნალობასთან ასოცირებული პულმონარული ტოქსიკურობა, ბილატერალური პნევმონიტი აღწერილია რიგ კლინიკურ შემთხვევებში (Zheng AW, et. al. 2016) (Grewer JR, Morrison G, et. al. 2016).

ჰემატოლოგიური გვერდითი ეფექტებიდან ნეიტროპენია ხშირად დაკავშირებულია პაკლიტაქსელთან. ჩვეულებრივ მანიფესტირდება ინფუზიიდან 8-11 დღეში და ნორმას უბრუნდება 15-დან 21-ე დღეს, 3 კვირიანი ციკლის ხანგრძლივობის პერიოდში. ნეიტროპენია არაკუმულაციური ხასიათისაა და მძიმე ქიმიოთერაპიული სქემის პირობებშიც კი, მისი მიმდინარეობა შედარებით ხანმოკლეა. მანიფესტირების სიმწვავე დაკავშირებულია მკურნალობის ხანგრძლივობასთან და ბიოლოგიური ზღვრული დოზის (0.05 to 0.10 $\mu\text{M/L}$) გადაჭარბების ხარისხთან (Tore B. Stage, Troels K, et. al. 2018).

ჩატარებული რანდომიზირებული კვლევის მიხედვით, სადაც პაკლიტაქსელი გამოიყენებოდა მონოთერაპიის სახით, მაღალი ინციდენტობით გამოვლინდა მიელოსუპრესია. ნეიტროპენია დაფიქსირდა პაციენტთა 28 %-ში, მათ შორის მძიმე ხარისხის (გრეიდი ≥ 3) გართულება აღინიშნა მხოლოდ 5%-ში და არ იყო ასოცირებული ცხელების ეპიზოდებთან. თრომბოციტების რაოდენობის დაქვეითება განვითარდა პოპულაციის 11%-ში, საიდანაც 2%-ში დაფიქსირდა გრეიდი 3 ($<50,000/\text{მმ}^3$) თრომბოციტოპენია. რაც შეეხება ანემიას, ის უფრო მწვავედ მანიფესტირდა, კერძოდ პაციენტთა 10%-ში გამოვლინდა როგორც ხარისხი 3 გვერდითი ეფექტი, თუმცა სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენა (გრეიდი 4) პოპულაციის არცერთ წევრთან არ დაფიქსირებულა (Praveen Kumar S, Isharath Ebrahim, et al. 2021). ანემიის სიხშირე და სიმწვავე დამოკიდებულია ჰემოგლობინის საწყის კონცენტრაციაზე. ზემოთ აღწერილი შესაძლო მოვლენების გათვალისწინებით, დოზის შერჩევის მომენტში აუცილებელად უნდა გავითვალისწინოთ პრეპარატის არაწრფივი ხასიათის ფარმაკოკინეტიკური პროცესები (HANNAH C. et. al. 2021) (Ayoola O. Awosika, et al. 2023).

პაკლიტაქსელთან დაკავშირებული სხვა ეფექტები მოიცავს:

- კუჭ-ნაწლავის მხრივ გართულებებს, მაგ. ღებინებასა და დიარეას, რომლებიც იშვიათად გამოვლინდება.

- მიმე ჰეპატოტოქსიურობასა და პანკრეატიტს, აგრეთვე იშვიათი მანიფესტირებით.
- სკალპის არეში შექცევად ალოპეციას დოზა-დამოკიდებული მექანიზმით
- ფრჩხილების დაზიანებას, ფრჩხილის ფსკერის პიგმენტაციას, ონიქორექსისსა და ონიქოლიზს (Loprinzi CL, Lacchetti C, et. al. 2020).

როგორც ზემოთ ავლინებთ, ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს ქიმიოთერაპიული მკურნალობის ერთ-ერთი უნივერსალური სქემა გახლავთ პაკლიტაქსელისა და კარბოპლატინის კომბინაცია. ჩვენ დაწვრილებით უკვე მიმოვიხილეთ მათი ტოქსიკურობის ცალკეული პოტენციალი, თუმცა წამალთაშორისი ურთიერთქმედების, კომპლექსური ფარმაკოლოგიური და ციტოტოქსიკური მოვლენების გათვალისწინებით აუცილებელია განვსაზღვროთ მათი ერთობლივი მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი გვერდითი ეფექტები. აღნიშნულ საკითხს დაწვრილებით განვიხილავთ უშუალოდ ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის დისკუსიის ნაწილში. შესაბამისად მიღებულ შედეგებს შევადარებთ მსოფლიოში არსებული კლინიკური გამოცდილებისა და მრავალი ავტორიტეტული რანდომიზირებული მულტიცენტრული კვლევის მონაცემებს.

2.2.3 იმუნოთერაპიის გართულებები

სიმსივნური დაავადების იმუნოთერაპიული მკურნალობა დაახლოებით 4 ათწლეულის განმავლობაში გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში. მისი ერთერთიფორმა იმუნური პასუხის გამწვები თერაპია (Checkpoint therapy) ბლოკავს მასპინძლის იმუნური სისტემის (მაგ. CD8 Tლიმფოციტები) დამაინჰიბირებელმექანიზმს და ხელს უწყობს ციტოტოქსიური უჯრედების წარმართვას ნეოპლაზმისაწინააღმდეგოდ(Pardoll DM March 2012).აღნიშნული ჯგუფის პირველი პრეპარატი,რომელიც აშშ-ში დარეგისტრირდა 2011 წელს, იყო მონოკლონური ანტისხეულიიპილიმუმაბი- CTLA4-ის

(ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტ ასოცირებული პროტეინი 4)ბლოკერი (Ribas A, et al. 2012). ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის (NSCLC)საწინააღმდეგო პირველი იმუნოთერაპიული პრეპარატები, პემბროლიზუმაბი დანივოლუმაბი, რომლებიც წარმოადგენენ PD-1 (უჯრედის პროგრამული სიკვდილის) ინჰიბიტორებს, 2015 წელს დამტკიცდა აშშ-ს საკვებისა და წამლის ადმინისტრაციის (U.S. Food and Drug Administration) მიერ (Reck M, Rodríguez-Abreu D, et al. 2016). PD-1/PD-L1 ინჰიბიტორების სისტემური თერაპიისმთავარი საშუალებებია გენეტიკური მუტაციების არარსებობის შემთხვევაში, მათ შორის უმთავრესია: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) მუტაცია, ანაპლასტიური ლიმფომის კინაზას (ALK) ტრანსლოკაცია და/ან ROS პროტო-ონკოგენის (ROS1) ფიუჟენი (შერწყმა) (Gandhi, L. et al. (2018). პემბროლიზუმაბი და ატეზოლიზუმაბი (ანტი-PD-L1), ფილტვის მეტასტაზური ფორმის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებულ პაციენტთა გარკვეულპოპულაციაში, დამტკიცებულია როგორც პირველი რიგის მკურნალობის მეთოდპლატინის პრეპარატებთან ერთად (მაგ. ცისპლატინი, კარბოპლატინი). აგრეთვე, პემბროლიზუმაბი არჩევის პრეპარატია NSCLC-ის არაბრტყელუჯრედოვანი ვარიანტის დროს. იპილიმუმაბისა და ნივოლუმაბის კომბინაცია, ქიმიოთერაპიასთან ფილტვის არაწვრილუჯრედული კარცინომის შემთხვევაში (Moreno Garcia V, et al.2019). არაოპერაბელურ პაციენტებთან პირველადი ქიმიო-სხივური თერაპიის შემდგომ უმთვრესი არჩევის პრეპარატი გახლავთ დურვალუმაბი (NCCN guidelines,2023). ცემიპლიმაბი ანტი-PD-1/ PD-L1 აგენტი, ეფექტურად მოქმედებს (მონოთერაპიულად ან კომბინაციაში ქიმიოთერაპიულ საშუალებებთან) როგორც ბრტყელუჯრედოვანი, ისე არაბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში. რანდომიზირებული კვლევის (EMPOWER-Lung 1) შედეგებმა აჩვენა ცემიპლიმაბით მონოთერაპიის უპირატესობა ქიმიოთერაპიულ მიდგომასთან შედარებით (Paz-Ares, M Gogishvili. et al. (2021). აშშ-სა (NCCNguidelines) და ევროპაში ცემიპლიმაბი დამტკიცებულია როგორც მკურნალობის პირველი ხაზი NSCLC-ით დაავადებულ პაციენტებში, იმ შემთხვევაში როდესაც პროგრამული უჯრედული კვდომის ლიგანდის ექსპრესია (PD-L1)≥50%, დაამავდროულად გენეტიკური ტესტირებით ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR),

ანაპლასტიური ALK და/ან პროტო-ონკოგენ ROS1 გენომური აბერაციები არვლინდება (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines Version 3.2023). ცემიპლიმაზი წარმოადგენს IgG4 მონოკლონური ანტისხეულის ანალოგს (anti-human PD-1 antibody) მოლეკულური მასით- დაახლოებით 146 kDa. წარმოებულია ჩინური ზაზუნის საკვერცხის (CHO) უჯრედული სუსპენზიის კულტურაში დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავის (დნმ) რეკომბინანტული ტექნოლოგიის საშუალებით. პრეპარატი სპეციფიკურად უკავშირდება PD-1 ცილას და ბლოკავს სიმსივნური უჯრედთან დაკავშირებას PDL-1/PDL-2 ლიგანდების საშუალებით (“Libtayo Australian Prescription Medicine Decision Summary”. 16 August 2020.) ცემიპლიმაზი (IgG4 იზოტიპი) სტრუქტურულად წარმოადგენს კოვალენტურად დაკავშირებული ჰეტეროტეტრამერს, რომელიც შეიცავს ორ დისულფიდური ბმითშეერთებულ მძიმე ჯაჭვს, რომელთაგანაც თითოეული დისულფიდური ხიდაკის საშუალებით კოვალენტურად უკავშირდება კაპა მსუბუქ ჯაჭვს (Vidarsson, et al. 2014). თითოეულ მძიმე ჯაჭვში სერინი ჩანაცვლებულია პროლინით 225-ეამინომჟავურ რგოლში Fc დომენის მოძრავ რეგიონში, რაც უზრუნველყოფს დისულფიდური ბმების სტაბილიზაციას. თითოეულ მძიმე ჯაჭვში ერთეულაზოტურ ნაშთთან დაკავშირებული გლიკოზირებული საიტი (Asn294) მდებარებს Fc რეცეფტორის კონსტანტურ (უცვლელ) რეგიონში მდებარე CH2 დომენში (Davies AM, et al. 2014). მონოკლონური ანტისხეულის პირველადი მიმდევრობის მოლეკულური მასა (ქიმიური ფორმულა: C6380H9808N1688O2000S44), აზოტურ ნაშთთან დაკავშირებული გლიკოზირებული საიტის გამოკლებით, შეადგენს 143.5671 (kDa) კილო დალტონს, რომლის შიგნითაც წარმოიქმნება 16 დისულფიდური ხიდაკი. უპირატესად იმუნოგლობულინის ექსპრესიის დროს მძიმე ჯაჭვის C-ტერმინალის (Lys444) ნაშთი ჩამოშორდება ძირითად სტრუქტურას. მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების ვარიანტულ დომენებში მდებარე კომპლემენტარობის განმსაზღვრელი რეგიონების (CDRs) გაერთიანება ქმნის ცემიპლიმაზის ლიგანდთან დამაკავშირებელ საიტს, PD-1 ცილას. (Buchbinder EI, et al. 2016) (Syn, Nicholas L, et al. 2017).

იმუნოთერაპიულ პრაპარატებს ახასიათებთ სისტემური ხასიათისა და საკმაოდ მარავალფეროვანი გვერდითი მოვლენები. R2810-ONC-1423 და R2810-ONC-1540 კლინიკური კვლევების ფარგლებში გაწევრიანებულ 591 პაციენტთან, რომლებსაც უტარდებოდათ მონოთერაპია ცემიპლიმებით, შეფასდა მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებები. პოპულაციის 20,1%-თან გამოვლინდა იმუნურ მექანიზმებთან ასოცირებული რეაქციები (irAR), მათ შორის გრეიდი 3 პაციენტთა 6,1%-ში, გრეიდი 4 1,2%-ში და გრეიდი 5 0,7%-ში. კლინიკური მანიფესტირების, ორგანოთა სისტემების მხრივ ყველაზე მაღალი ინციდენტობით აღინიშნა ჰიპოთირეოზი (7,1%), პნევმონიტი (3,7%), დერმატოლოგიური ეფექტები (2%), ჰიპერთირეოზი (1,9%) და ჰეპატიტი (1,9%) (LIBTAYO, Cemiplimab, 22 April 2022). კლინიკურ პრაქტიკაში იმუნოთერაპიის ფართო გამოყენებამ კრიტიკულად მნიშვნელოვანი გახადა მკურნალობასთან ასოცირებული ტოქსიკურობის ფენომენის გამოაშკარავება. ზუსტი მექანიზმი არ არის აღწერილი, თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ აღნიშნული ეფექტები გახლავთ მეორადი აუტომიუნური პასუხი, გამოწვეული ნორმალური იმუნური სისტემის რეგულატორული გზების ბლოკადის გამო (Tan MH, et al. 2019) (Postow MA, et al. 2018). მრავალი ტიპის ენდიკრინოპათია მოიცავს ჰიპოფიზიტს, თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობასა და დიაბეტს, თუმცა იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული გართულებებიდან ყველაზე ხშირი გახლავთ ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია (Jannin A, et al. 2019) (Chang L-S, et al. 2019). ეს უკანასკნელი მანიფესტირებს უმთავრესად ჰიპოთირეოზის, აგრეთვე თირეოტოქსიკოზისა და თიროიდიტის სახით. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური უკმარისობა მჭიდრო კორელაციაშია TSH-ის დონის მომატებასთან და FT4/FT3 - ის შემცირებულ ან ნორმულ მაჩვენებლებთან (.

ჩატარებული მულტიცენტრული კვლევის შედეგად იმუნოთერაპიით ნამკურნალებ 822 პაციენტთან შეფასდა ფარისებრი ჯირკვლის მხრივ გამოვლენილი გვერდითი ეფექტები. 85 პაციენტს ანამნეზში დადასტურებული ჰქონდა ჰიპოთირეოზი, ხოლო 48 პაციენტთან პირველადად გამოვლინდა (დე-ნოვო) იმუნოთერაპიის შედეგად გამოწვეული ჰიპოთირეოზი, 12-თან კი დე-ნოვო ჰიპოფიზიტი. ყველა საკვლევ ჯგუფში

TFT-ის მაჩვენებლებმა, მკურნალობის დაწყებიდან 6-8 კვირის დიაპაზონში განიცადა გარკვეული ცვლილებები. ზოგადად, ASCO-ს საწყისი რეკომენდაციების მიხედვით, ახლად გამოვლენილი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში, ჩანაცვლებითი ჰორმონული თერაპია უნდა დაიწყოს ისე, როგორც არაიმუნური ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების შემთხვევაში (1.6 მკგ/კგ/დღეში ან საწყისი დოზა 50 მკგ ხანდაზმული პაციენტებისათვის). თუმცა, აღნიშნული კვლევის მონაცემებმა აჩვენა, რომ ლევოთიროქსინის 1.2 მკგ/კგ უფრო დაბალი დოზაცემიძლება იყოს საკმარისი იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული, ახლად გამოვლენილი ჰიპოთირეოზის მკურნალობისათვის. მნიშვნელოვანია, რომ 54 კვირაში მთლიანი პოპულაციის სინჯებსა და ცალკეულ ჯგუფებში მიღწეულ იქნა ბიოქიმიურად ეუთიროიდული მდგომარეობა, რასაც ადასტურებს TSH-ისა და FT4-ის ნორმალური მაჩვენებლები. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციათა (TFTs) სკრინინგი თავიდან უნდა ჩატარდეს ყოველ 4 კვირაში, ხოლო მე-20 კვირის შემდგომ ყოველ 12 კვირაში. აუცილებელია უფრო მეტი კონსერვატიული ღონისძიების გატარება ახლადგამოვლენილი შემთხვევებისათვის. განსაკუთრებით საყურადღებოა ჰიპოფიზიტი, სადაც ლევოთიროქსინის საწყისი დოზა რეკომენდირებულია იყოს 0,9-1,2 მკგ/კგ. მსგავსი დასკვნები დაფიქსირდა 2019 წელს საკვლევი კოჰორტის რეტროსპექტული ანალიზის შედეგად, სადაც იმუნოთერაპიით გამოწვეული ჰიპოთირეოზის სამკურნალოდ, ლევოთიროქსინის საშუალო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენდა 1.29 მკგ/კგ-ს (Ma C, Hodi FS, et al 2019).

2.4 სხივური თერაპიის გართულებები

2.4.1 რადიოთერაპიასთან ასოცირებული გართულებების პათოგენეზი

ფილტვის არწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIB და IIIC სტადიების დროს ერთ-ერთი უმთავრესი როლი ენიჭება სხივურ თერაპიას, რომელიც ძირითადად სრულდება ქიმიო-სხივურის რეჟიმში. რადიოინდუცირებული გართულებების წარმოქმნის გენეზი და კლინიკური მიმდინარეობა საკმაოდ კომპლექსურია. იგი დამოკიდებულია რადიაციული ფიზიკისა და რადიობიოლოგიის ფუნდამენტურ

პრინციპებზე. დასახივების მაღალტექნოლოგიური შესაძლებლობების, სამკურნალო ველების კონფორმული ფორმისა და ოპტიმიზაციის მიუხედავად, სამიზნე მოცულობა მალიგნურ წარმოქმნთან ერთად მოიცავს ჯანმრთელი ქსოვილების გარკვეულ რაოდენობასაც (MandeepS. et. al. 2021). რაც დაკავშირებულია რამოდენიმე ფაქტორთან:

- პირველი, დასახივებელ არეში აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული სიმსივნის მიკროსკოპული გავრცელება (CTV-კლინიკური სამიზნე მოცულობა) და გარკვეული მოცულობა მოძრაობითი ცდომილების გათვალისწინებით (PTV);
- მეორე, ექსპოზირდება თავად სიმსივნის სიღრმეში არსებული ჯანმრთელი ქსოვილები, მაგ. სისხლძრღვები, მასპინძლის „გადაბირებული“ უჯრედებისაგან წარმოქმნილი სტრომა;
- მესამე, მაიონებელი (ფოტონური ან კორპუსკულური) გამოსხივების კონის სხეულში განჭოლვის შედეგად სხივდება ორგანიზმის გარკვეული მოცულობა.

ზოგადად, რადიოთერაპიის თანმხლები მოვლენები შეიძლება დაიყოს ორ ძირითად კატეგორიად: ადრეული (მწვავე) და გვიანი (ქრონიკული) გართულებები. ეფექტური მკურნალობის განსმსაზღვრელი ფუნდამენტური ფაქტორი გახლავთ თერაპიული ინდექსი, რომელიც გულისხმობს: სიმსივნური უჯრედების განადგურებას, გარემომცველი ჯანმრთელი ქსოვილების მაქსიმალური დაცვით. ზოგადად მიჩნეულია, რომ ინტაქტური არის 5%-ზე ნაკლები მოცულობის ექსპოზიციის შედეგად, გვერდითი ეფექტები მინიმალურია და ხშირ შემთხვევაში განსაკუთრებული სამედიცინო ჩარევის გარეშე უბრუნდება სტაბილურ დონეს (Giordano F,M., et. al. 2021). ადრეული გართულება საკმაოდ ვარიაბელური ცნებაა კლასიკურ მედიცინასთან მიმართებაში, რადგან ის დაკავშირებულია მეტად კომპლექსურ ფიზიკურ, ქიმიო-ფიზიკურ, რადიობიოლოგიურ პროცესებზე, აგრეთვე ქსოვილების განხსვავებულ რადიომგრძნობელობაზე, მეტაბოლიზმზე და ჰომეოსტაზზე. კლინიკური მანიფესტირების ვადების მიხედვით, ის შესაძლოა გამოვლინდეს მკურნალობის პერიოდში ანდა დასრულებიდან დღეების ან კვირეების განმავლობაში (საშუალოდ ითვლება 90 დღე). ადრეული გართულებების ძირითადი გამომწვევი ფაქტორი გახლავთ

მაღალპროლიფერაციული ქსოვილების დაზიანება, მაგ. ძვლის ტვინი, ეპიდერმისი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწოვანი (Giuranno L, Ient J, et. al. 2019). სქემატურად რომ წარმოვიდგინოთ, თავდაპირველად ჰუმორალურ ცვლილებებს იწვევს ექსპოზირებული არის პარაკრინული ეფექტები, რაც გულისხმობს სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების, მაკროფაგების, ფიბრობლასტებისა და პარენქიმის ეპითელური კერატინოციტების ანთებით პროცესებში ჩართვას (Lierova A, et. al. 2018). ჩვეულებრივ ეს მოვლენა წინ უსწრებს კლინიკური მანიფესტირების დომინანტური რეაქციის ფაზას, რომელიც გულისხმობს ქსოვილების პროლიფერაციულ კომპარტამენტში ფუნქციური უჯრედების შემცირებას. რადიოთერაპიის საწყის ეტაპზე, პირველი ან რამოდენიმე ფრაქციის შემდგომ, ენდოთელურ უჯრედებში, ვასკულარულ გლუვ მუსკულატურაში ან მაკროფაგებში ფიქსირდება ცილების გაზრდილი სინთეზი. ისინი ძირითადად წარმოადგენენ პრო-ანთებით ინტერლეიკინებს (მაგ. IL-1 α), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ-ალფას (TNF α) ანციკლოქსიგენაზა 2-ს (COX-2). დამახასიათებელია აზოტის ოქსიდის სინთეტაზას (iNOS) გაზრდილი აქტივობა. პარაკრინული, უჯრედშორისი კომუნიკაცია შემდგომში მოდიფიცირებულია ციტოკინების, მათი რეცეპტორების, ადჰეზიური მოლეკულებისა და უჯრედ-მატრიქსული დამაკავშირებელი კომპონენტების მიერ (Arroyo-Hernandez M, et. al. 2021). მაგალითისათვის, ეპიდერმისის კერატინოციტულ უჯრედებში და ლორწოვანი გარსის ქსოვილებში ვლინდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF), მისი რეცეფტორის (EGFR) ან/და ინტრაცელულური ადჰეზიური მოლეკულა 1-ის (ICAM-1) გაძლიერებულ ექსპრესია. ენდოთელური ზრდის ფაქტორი ტრანსლოცირდება უჯრედის ბირთვში, მოქმედებს როგორც ტრანსკრიპციული ფაქტორი და აინდუცირებს დნმ-ის გაყოფას. აღნიშნული დამაზინებელი პროცესები იწვევენ პროლიფერაციული უჯრედების ეგრეთ წოდებულ გამოფიტვას, რაც ძვლის ტვინის შემთხვევაში ძირითადად ვლინდება ლეიკოპენიის, ხოლო ეპიდერმისში და ლორწოვან გარსებში კი ჰიპოპლაზიის სახით, რაც ანთების თანარსებობასთან ერთად მანიფესტირდება მწვავე ტკივილის სახით. ადგილობრივად ვასკულარული შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ ადგილი აქვს ვაზოდილატაციას, შეშუპებასა და

ერთემას. დამაზიანებელი ფიზიკური, ქიმიური ან ინფექციური ფაქტორების გავლენის შედეგად მკვეთრად ირღვევა დინამიკური წონასწორობა დაზიანებულ და აღდგენილ უჯრედულ პოპულაციას შორის, შესაბამისად ყალიბდება ადრეული პერიოდისათვის დამახასიათებელი მწვავე სიმპტომატიკა (Kasman L, et. al. 2020). იმუნური და ფიზიოლოგიური დამცავი ბარიერის მოშლამაიონებელ გამოსხივებასთან, ქიმიოთერაპიასთან დამავნე ჩვევების (მაგ. სიგარეტის მწვევლობა, განსაკუთრებით ფილტვისა და თავ-კისრის სიმსივნეებში) ზეგავლენასთან ერთად ერთობლივად აღრმავებს ჯანმრთელი ქსოვილების ტრამვატიზაციას. ინფექციური აგენტების ზემოქმედების შედეგად შესაძლოა ჩამოყალიბდეს საკმაოდ მძიმე გართულებები, მაგ. პირის ღრუს, ზედა საჭმლისმომნელებელი ტრაქტის სოკოვანი ინფექციები, ბაქტერიული სეპტიცემია, პნევმონია. საბოლოოდ, გარკვეულ პერიოდში ირადიაციული პროცესების შედეგად გადარჩენილი პოპულაციის, ანდა შედარებით ინტაქტური ნაწილიდან მიგრირებული ღეროვანი უჯრედების საშუალებით იწყება აღდგენითი ფაზა. დაზიანებული ქსოვილები თანდათანობით უბრუნდება შედარებით სტაბილურ სტრუქტურულ და ფუნქციურ მდგომარეობას (Hanania A.N. et. al. 2019).

რადიაციის მიერ ინდუცირებული გვიანი (ქრონიკული) ფაზის პათოგენეზი გაცილებით კომპლექსურია და მოიცავს მთლიანი ორგანოს პარენქიმას, ვასკულატურასა და შემაერთებელი ქსოვილების სტრომას. ამ პროცესში ჩართულია უამრავი მორფო-ფუნქციური კომპონენტი და ადგილობრივი იმუნური სისტემა - უპირატესად მაკროფაგები, მასტოციტები, NK უჯრედები. ლოკალურად განვითარებული პასუხი ორგანოსპეციფურია. მაღალი ჯამური დოზით დასხივებისას ეტაპობრივად (დროში გაწელილი დინამიკით) ვლინდება პარენქიმის ჰიპოპლაზია და ქსოვილების, მაგ. სასუნთქი სისტემის ეპითელიუმისა და სისხლძარღვთა ენდოთელური შრის, შეუქცევადი დაზიანება. რადიაციის გავლენით პროლიფერაციის უნარის მქონე ფიბრობლასტები დიფერენცირდებიან პოსტ-მიტოზურ (G0 უჯრედული ფაზა) ფიბროციტებად, ხოლო შემდგომ განიცდიან პროგრამირებულ კვდომას. ამ ყველაფრის შედეგად იზრდება კოლაგენის სინთეზი და დეპონირება, რაც ხელს უწყობს ფიბროზის ჩამოყალიბებას. ენდოთელიუმის მთლიანობის დარღვევის დროს იზრდება სანათურის

პენეტრაციის ხარისხი, შესაბამისად თრომბული მასების ფორმირებისა და სისხლძარღვთა ოკლუზიის ალბათობა. ლოკალურად კაპილარული ქსელის გაქრობა, ანდა მცირე კალიბრის ვასკულატურის პათოლოგიური დილატაცია წარმოქმნის ტელეანგიექტაზიებს. რადიოთერაპიის ხარისხის გაუმჯობესება მნიშვნელოვნად ზრდის სიცოცხლის ხანგრძლივობას და შედეგად იზრდება გვიანი ფაზის გართულებების კლინიკური შემთხვევები (Onishi H, et. al. 2018).

მწვავე და ქრონიკული ეფექტების პათოგენეზი ძალზედ განსხვავებულია, თუმცა რიგ შემთხვევებში, დანასხივები ორგანოს ფარგლებში ფიქსირდება ამ ორი პროცესის შეუღლება, რასაც ეწოდება „შედეგობრივი გვიანი ეფექტები“ (Consequential Late Effects-CLEs). ეს უკანასკნელი ვითარდება მაშინ, როდესაც ვასკულარული ენდოთელიუმი, პარენქიმა და შემართებელი ქსოვილი განიცდის რეაქტიული თავისუფალი რადიკალების პირდაპირ ზემოქმედებას, ირღვევა დამცავი ბარიერი და ამავდროულად ვლინდება დამატებით მეორეული დამაზიანებელი ფაქტორების ექსპოზიცია, შედეგად ყალიბდება მძიმე ხარისხის ადრეული გართულება. გარკვეულ შემთხვევაში, რეპარაციული და პროლიფერაციული სისტემის გამოფიტვა ვერ უზრუნველყოფს დინამიკური წონასწორობის შენარჩუნებას და ხშირად, აღნიშნული პროცესი გადადის გვიანი გართულების ფაზაში. აღწერილი მექანიზმი მონაწილეობს ძალზედ გვიანი, ქრონიკული ხასიათის გულსისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიური ცვლილებების განვითარებაში (Jain V. et. al. 2018) (Benvenite M.F. et. al. 2019).

2.4.2 სხივურის თერაპიის პროცესში გამოვლენილი ფილტვისმიერი გართულებები

რადიოთერაპიის პროცესში ფილტვის კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ტოქსიკური მოვლენები ვითარდება პაციენტთა დაახლოებით 5%-დან 25%. მკურნალობის თანამედროვე მეთოდებმა მნიშვნელოვნად შეამცირა გვერდითი ეფექტები და გააუმჯობესა კლინიკური გამოსავალი. ასეთი მეთოდები გახლავთ:

- გამოსახულებით მართული რადიოთერაპია (Image Guided Radiation Therapy, IGRT),

- ინტენსივობით მოდულირებული რადიოთერაპია (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT),
- მოცულობით მოდულირებული არკთერაპია (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT RapidArc),
- სუნთქვაზე სინქრონიზებული რადიოთერაპია 4D radiotherapy.

ფილტვის რადიონდუცირებული დაზიანების პროცესში გამოყოფენ შემდეგ ფაზებს:

- **მწვავე ფაზა** რამოდენიმე ფრაქციის შემდგომ ვითარდება და დასაწყისში ასიმპტომური მიმდინარეობა ახასიათებს. შემდგომ ვლინდება მწვავე ხასიათის ცვლილებები, რაც იწვევს სისხლძარღვთა შეშუპებას, ანთებითი უჯრედების დაგროვებას, ტიპი 1 პნევმოციტების აპოპტოზსა და ინტრაპულმონურ შეშუპებას. რადიოთერაპიის დაწყებიდან 2 კვირის შემდგომ გამოიყოფა ანთებითი ციტოკინები: სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი-ალფა (TNF- α), ინტერლეიკინი 6 (IL-6), ინტერლეიკინი-1 (IL-1), ძირითადი ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი (bFGF) და თრომბოციტებიდან მიღებული ზრდის ფაქტორი β (PDGF β). დნმ-ის ოქსიდაციური დაზიანება, ჰიპოქსია, ფილტვების პერფუზიის დაქვეითება და ტრანსფორმული ზრდის ფაქტორი ბეტა 1 (TGF β -1) ექსპრესიავლინდება მკურნალობის დასრულებიდან 6-8 კვირის შემდეგ (Giuranno, L.; Ient, J.; De Ruyscher, D.; Vooijs, M.A. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). 2019).
- **ლატენტური ფაზა** ახასიათებს მუცინის წარმომქნელი გობლის უჯრედების „გადაბირება“ და ცილიარული დისფუნქცია. ბლანტი, წებოვანი სეკრეტის გამოყოფა იწვევს ქსოვილების ირგვლივ ანთებითი პროცესის ჩამოყალიბებას. ამ ფაზაში ასევე შეინიშნება ეპითელიუმის და ენდოთელიუმის დეგენერაცია.
- **ექსუდაციური ფაზა** იწყება და სხივებიდან 3-12 კვირის შემდეგ და გრძელდება 16 კვირამდე. ამ ეტაპზე პაციენტებს უვითარდებათ სიმპტომები მუცინური ჯირკვლების დეგენერაციული ცვლილებების, მათი სადინრების დახშობისა და მცირე კალიბრის სისხლძარღვების ოკლუზიის გამო. ეპითელიუმისა და

ენდოთელიუმის აშრევებას მოჰყვება ფილტვის კაპილარების შევიწროება, მიკროვასკულარული თრომბოზები, რაც საბოლოოდ იწვევს ალვეოლურ კოლაფსს. დესქვამაციური პნევმოციტებისგან წარმოიქმნება ჰიალინური მემბრანები და პროდუცირდება ფიბრინით მდიდარი ექსუდატი. (Arroyo-Hernández, M.; Maldonado, F.; Lozano-Ruiz, F.; Muñoz-Montaño, 2021)

- **რეზოლუციის ფაზა** ხასიათდება სიმპტომების გაქრობით. თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მიერ ელიმინირდება დესტრუქციული ჰიალინური მემბრანები, პირველადი და მეორადი მექანიზმებით ხორციელდება რეპარაციული პროცესის დაწყება. ფიბრობლასტები და უჯრედის სასიგნალო გზები აღადგენენ ქსოვილების ჰომეოსტაზს, მორფო-ფუნქციურ სტრუქტურას.
- **ფიბროზულ ფაზაში** ხდება ფიბრობლასტების გააქტიურება. ეს ეტაპი იწყება დაახლოებით 6-8 თვიდან და გრძელდება მრავალი წლის განმავლობაში. ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება ჰქონდეს ქოშინი გულის მარჯვენამხრივ უკმარისობასთან ერთად, რადიაციული პნევმონიტისათვის დამახასიათებელი სიმპტომატიკის გარეშე (Hanania, A.N.; Mainwaring, W.; Ghebre, Y.T.; Hanania, N.A.; Ludwig, 2019).

ფილტვის რადიონდუცირებული დაიზანების კლასიფიკაცია საკმაოდ კომპლექსურია. სტრუქტურული და ფუნქციური სტატუსის შესაფასებლად მოწოდებულია რამოდენიმე კლასიფიკაცია. მათი გაერთიანება საშუალებას მოგვცემს სრულყოფილად აღვიქვათ კლინიკური სურათი და საჭიროების შემთხვევაში ეფექტურად განვსაზღვროთ თერაპიული ღონისძიებანი.

Scale	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
RTOG	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/ dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/clinical or radiological evidence of acute pneumonitis/intermittent oxygen or steroids may be required	Severe respiratory insufficiency/continuous oxygen or assisted ventilation	Death
CTCAE	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)	Death

ცხრილი 2.9 რადიოიუნდუცირებული პნევმონიტის კლასიფიკაცია RTOG და CTCAE5.0 ვერსიაზე დაყრდნობით

გართულებათა აღნუსხვისას აუცილებელია გამოვყოთ ორი მთავარი ჯგუფი, მკურნალობასთან დაკავშირებული და პაციენტთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორები. საკმაოდ კომპლექსურია მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებათა ეტიოლოგია, რომელიც დაკავშირებულია დასხივების ჯამურ დოზასთან, დღიური დოზის ზომასთან, ფრაქციონირებასთან, ირადირებული არის მოცულობასთან, რადიოთერაპიის ჩატარების ტექნიკურ მახასიათებლებთან (მაგ. ველების ფორმირებასთან, სხივის ენერგიასთან და სივცრულ განაწილებასთან, გარშემომყოფი ჯანმრთელი ქსოვილების/ორგანოების ინტაქტურობის ხარისხთან და ა.შ), აგრეთვე კომბინაციაში სისტემური თერაპიული საშუალებების ტოქსიკურ მოვლენებთან, მაგ ქიმიო-სხივურის რეჟიმის დროს (Liu K, Li Q, et.al. 2019).

მკურნალობასთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორებია:

- დასხივების ჯამური დოზა, რომელსაც არ ახასიათებს წრფივი,პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება რადიოიუნდუცირებული პნევმონიტის წარმოქმნასთან. ამის ნაცვლად, მისი ინციდენტობა მნიშვნელოვნად

იზრდება ზღვრული მაჩვენებლის მიღწევის შემდგომ. კერძოდ, ფილტვის ქსოვილის დაზიანება იშვიათად შეინიშნება სუმარულად 20 გრეიზე ნაკლების ზემოქმედების შემთხვევაში. ხოლო, ჩვეულებრივ ვლინდება 30-40 გრეის დიაპაზონში და თითქმის ყოველთვის 40 გრეიზე მაღალი სუმარული დოზის ექსპოზირებისას (Chamberlin J, et. al. 2021).

- ფრაქციონირება და დღიური დოზის სიდიდე, რომელიც განსაზღვრავს ბიოლოგიურად ეფექტური დოზის სიდიდეს და შესაბამისად მჭიდრო კავშირშია გვერდითი მოვლენების განვითარებასთან. ბოლოდროინდელი კლინიკური კვლევები აჩვენებს რომ, მკურნალობის მსხვილფრაქციული (>2,67 გრეი) სქემის შემთხვევაში საგრძნობლად იზრდება რადიონდუცირებული პნევმონიტის განვითარების ალბათობა (Sio T.T, et. al. 2019).
- ირადირებული მოცულობა - პირდაპირპროპორციულად ასოცირებულია პნევმოტოქსიკურობასთან. ზოგადად, პირველადი წარმონაქმნის დასხივების სუმარული დოზა აჭარბებს 50 გრეის და შესაბამისად ადაპტაციურ კრიტიკულ დოზას, თუმცა ის არ გახლავთ საკვანძო ფაქტორი. მისგან განსხვავებით ორგანოს მოცულობის 50%-ზე მეტი ექსპოზირების შემთხვევაში საგრძნობლად იზრდება პნევმონიტის განვითარების რისკი (Farr, K.P, et.al. 2019).
- ფილტვის კიბოს დასხივებისათვის გამოიყენება სხვადასხვა ტიპის ტექნიკა, კერძოდ განსხვავებული პორტალები და სხივის ვექტორული მიმართულება. რადიაციული პნევმონიტი ხშირ შემთხვევაში შეესაბამება პორტალებსა და სხივების განაწილების სტერეომეტრიულ განლაგებას. კონფორმული რადიაციული თერაპია (CRT) მიზნად ისახავს მაღალი გამოსხივების მიწოდებას უზუსტესად მორგებული ფორმით სამიზნე მოცულობისათვის სამ განზომილებაში და ნორმალურ ქსოვილის ექსპოზირების მინიმუმამდე შემცირებას. უფრო სპეციალიზებული CRT მოიცავს ინტენსივობით მოდულირებულ სხივურ თერაპიას (IMRT) და სხეულის სტერეოტაქსიურ სხივურ თერაპიას (SBRT). კლინიკურ პრაქტიკაში თანამედროვე ტექნიკის დანერგვამ (IMRT, SBRT, მოცულობითმოდულირებულიარკ-თერაპია (Volumetric Modulated

Arc Therapy, VMAT RapidArc), სუნთქვაზე სინქრონიზებული რადიოთერაპია 4D radiotherapy). მნიშვნელოვანდ შეამცირე რადიონდუცირებული პნევმონიტის სიხშირე (Fouillade C, et. al. 2020).

- ინდუქციური ანდა თანადროულ რეჟიმში გამოყენებულმა გარკვეული ჯგუფის სისტემური თერაპიის პრეპარატებმა (ქიმიოთერაპიული აგენტები, როგორცაა დოქსორუბიცინი, ტაქსანები, დაქტინომიცინი, ბლეომიცინი, ციკლოფოსფამიდი, ვინკრისტინი, მიტომიცინი, გემციტაბინი; აგრეთვე იმუნომოდულატორული=რეკომბინანტული ინტერფერონ-ალფა და თარგეტული პრეპარატი-ბევაციზუმაბი) რიგ შემთხვევებში 2-4-ჯერ შესაძლოა გაზარდოს დამაზიანებელი პროცესების განვითარების ალბათობა. ისინი დამოუკიდებლად იწვევენ ფილტვების ტოქსიკურობას და ამავდროულად ზრდიან რადიონდუცირებულ პნევმონიტის ინციდენტობას (Schoenfeld D, et. al. 2019).

იმუნოთერაპიით ინდუცირებული ძირითადი პროგრესი მიღწეულია ანტისიმსივნურ თერაპიაში იმუნური გამშვები მექანიზმის ტიპის ინჰიბიტორების (ICI) შემუშავებითა და გამოყენებით. ICI-თან ასოცირებული პნევმონიტი ახლა არის კარგად ცნობილი. განვითარების სიხშირე 19%-მდე გახლავთ აღწერილი ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (NSCLC) მქონე, იმუნოთერაპიით ნამკურნალებ პაციენტებში. ზუსტი პათოფიზიოლოგია გაურკვეველია, მაგრამ პრეკლინიკური მტკიცებულებები ვარაუდობენ, რომ რადიაციამ შეიძლება გაზარდოს ICI თერაპიის ეფექტურობა ფილტვის ქსოვილზე მისი იმუნომასტიმულირებელი ეფექტებით. ამან შეიძლება გაზარდოს ICI-ის ეფექტურობა, მაგრამ ასევე პოტენციურად გაზარდოს ტოქსიკურობა და პნევმონიტის განვითარების რისკი. ამის მტკიცებულება წინააღმდეგობრივია და შემოიფარგლება დაკვირვებითა და შემთხვევის მოხსენებებით. KEYNOTE-001 კვლევის მეორადი ანალიზი აჩვენებს ფილტვების ტოქსიკურობის განვითარების უფრო მაღალ რისკს იმ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ რადიკალური სხივური თერაპია და იღებდნენ პემბროლიზუმაბს, იმ საკვლევ ჯგუფთან

შედარებით, სადაც გაწევრიანებულ აკადემიკებს მკურნალობდნენ მხოლოდ რადიოთერაპიით (63% vs 40%) (Louvel G. et. al. 2018).

პაციენტთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორებია:

- ასაკი და სქესი, კერძოდ: რადიაციით გამოწვეული ფილტვის დაზიანება შეიძლება მოხდეს ყველა ასაკის პაციენტებში გენდერული უპირატესობის გარეშე. ხანდაზმულ პაციენტებს აქვთ უფრო მეტი თანმხლები დაავადებები, დაბალი ფუნქციური სტატუსი, დაბალი კარდიო-პულმონარული რეზერვი, ვიდრე ახალგაზრდა პაციენტებს, რამაც შეიძლება გაზარდოს მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების განვითარების რისკი ასაკთან ერთად.
- ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება: საწყისი სასუნთქი სისტემის პათოლოგიების არსებობა მნიშვნელოვანი რისკფაქტორია მე-4 და მე-5 ხარისხის რადიაციული პნევმონიტისთვის. არასპეციფიკური დაზიანება თავისთავად იწვევს პარენქიმული ანთებას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს რადიაციით გამოწვეული ფილტვის დაზიანება (RILI) (Bledsoe T.J, et al. 2017).
- სიგარეტის მწვეველობა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD). არსებობს უამრავი მტკიცებულება, რომლის მონაცემები ეწინააღმდეგება რეტროსპექტულ კვლევებს. აღნიშნული პრეკლინიკური და რანდომიზირებული კვლევის მონაცემები მიუთითებენ, რომდამაზიანებელი ფაქტორებისაგან ინტაქტურ, ჯანმრთელ ფილტვებთან შედარებით, მწვევი ადამიანის ფილტვებს შესაძლოა უფრო მეტად გააჩნდეთ მედეგობა/რეზისტენტობა მაიონებელი გამოხივების მიმართ. თუმცა, სხვა რეტროსპექტული კვლევები მიუთითებს რადიაციით გამოწვეული ფილტვის დაზიანების გაზრდილ რისკზე COPD-ის მქონე პაციენტებში, კონკრეტულად ფილტვის ემფიზემაზის შემთხვევაში. ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებს აქვთ COPD-ის გაზრდილი პრევალენტობა და საჭიროა შემდგომი პერსპექტიული კვლევა COPD-ის გავლენის გასაგებად რადიოინდუცირებული პნევმონიტის ჩამოყალიბების პროცესში (Paun A, et. al. 2017).

სიმსივნესთან დაკავშირებულ ფაქტორებს წარმოადგენს:

- ანტისიმსივნური ტერაპიის სედეგად წარმოქნილი პნევმონიტი ანდა ბმეორადი ინფიცირებით ჩამოყალიბებული პნევმონია გარკვეულ კორელაციაშია ფილტვის კიბოს წარმოქმნასთან. აღნიშნული მოვლენა აღწერილია ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ერთდროულად სხივური თერაპიითა და ჰორმონთერაპიით. ანალოგიურად, ტამოქსიფენის ერთდროული გამოყენება სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე ქალებში ზრდის ფილტვის ფიბროზის სიხშირეს.
- ფილტვის კიბო, რომელიც მოიცავს ფილტვის შუა-ქვედა ზონებს, უფრო მეტად ასოცირდება რადიონდუცირებულ პნევმონიტთან. შედარებით დიდი დასახივებელი სამიზნე მოცულობის მქონე პაციენტებს აქვთ ზემოთ აღნიშნული ტოქსიკურობის განვითარების გაცილებით მაღალი ალბათობა (He Y, et. al. 2019).

2.4.3 სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული საყლაპავის გართულებები.

საყლაპავის რადიონდუცირებული ტოქსიკურობის პრევალირებისათვის მოწოდებულია რამოდენიმე დოზა-მოცულობითი ფუნქციური მოდელი. ზოგადად, საყლაპავი მიეკუთვნება სერიულ ორგანოს, სადაც რადიობიოლოგიურ პრონციპებზე დაყრდნობით (ფილტვისაგან განსხვავებით), ორგანოზე ექსპოზირებული საშუალო მაჩვენებლის გარდა, უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი გახლავთ დასხივების მაქსიმალური დოზა. აღნიშნული პარამეტრები მჭიდრო კორელაციაშია კლინიკური სიმპტომატიკის მანიფესტირებასთან (Cruz-Topete D, et. al. 2018). საყლაპავის აქსიალური ჭრილის დიამეტრი, სიგრძე და ადაპტაციური დოზა აგრეთვე მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებების სიმძიმეს. QUANTEC ანალიზზე დაყრდნობით, სამიზნე მოცულობის 40-50 გრეიზე მაღალი ექსპოზირების შემთხვევაში, დადგენილია მჭიდრო კორელაცია მწვავე ეზოფაგიტის წარმოქმნასთან. რიგ შემთხვევებში საკმარისია თუნდაც მცირე არის პროცესში ჩართვა, რომ რადიონდუცირებული ანთება გავრცელდეს მთლიანი ორგანოს მასშტაბით (Chun, S.G, Hu c., et. al. 2017).. ადაპტაციური დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში შესაძლოა

წარმოიქმნას უფრო მძიმე ხარისხის დაზიანება, როგორცაა დაწყლულება და ფისტულის ფორმაცია (Chen H, Senan S, et. al. 2017) (Lawrence Berk, et. al. 2020).

გრეიდი 1	ასიმპტომური; კლინიკური ან მხოლოდ დიაგნოსტიკური დაკვირვება; რაიმე სახის ჩარევა არ არის აუცილებელი
გრეიდი 2	სიმპტომატიკის არსებობა; დისკომფორტი კვებისა და ყლაპვის დროს; ნაჩვენებია კონსერვატიული მეთოდების გამოყენება ლორწოვანის გაღიზიანების მოვლისათვის
გრეიდი 3	საკვების მიღებისა და ყლაპვის ძალზედ გაძნელება; ნაჩვენებია ნაზოგასტრალური ზონდით კვება, ტოტალური პარენტერალური კვება ანდა ჰოსპიტალიზაცია.
გრეიდი 4	სიცოცხლისათვის საშიში გართულება; ნაჩვენებია გადაუდებელი ოპერაციული/ინტრვენციული ჩარევა
გრეიდი 5	სიკვდილი

ცხრილი 2.10 მწვავე ეზოფაგიტის კლასიფიკაცია CTCAE v5.0 ვერსიაზე დაყრდნობით

მრავალი მკვლევარის მოსაზრებით, რადიოინდუცირებული ეზოფაგიტის სიხშირესა და სიმწვავეს მნიშვნელოვნად ზრდის თანმხლები ქიმიოთერაპია, აგრეთვე შუასაყრის ლიმფური კვანძების დასხივება, ასაკი (≥ 70 წ), სხეულისა და მასის ინდექსი, ანამნეზში არსებული პათოლოგიები (მაგ. გასტროეზოფაგური რეფლუქსი, მკურნალობამდე არსებული დისფაგია და ა.შ). ხშირად მწვავე ეზოფაგიტი ყველაზე თვალსაჩინო სიმპტომია გულმკერდის ავთვისებიანი სიმსივნეების ფრაქციული რადიოთერაპიის დროს, რაც შემთხვევათა არცთუ მცირე ნაწილში იწვევს ჰოსპიტალიზაციას, დეჰიდრატაციას, წონის კლებასა და მკურნალობის შეწყვეტას. მე-3 ხარისხის (გრეიდი 3) ეფექტები (შემთხვევები, რომლებიც საჭიროებენ ჰოსპიტალიზაციას, ენდოსკოპიური ჩარევას, ქირურგიულ ჩარევას ან მკურნალობის შეწყვეტას) ვლინდება პაციენტებთა

15%-დან 25%-მდე, ქიმო-სხივური თერაპიის პერიოდში ანდა მის შემდგომ. როგორც წესი აღნიშნული მოვლენის პიკი იწყება მკურნალობის დასრულებიდან ორი კვირის თავზე. მწვავე ეზოფაგატი შეიძლება თანაარსებობდეს და გამწვავდეს ისეთ კომორბიდულ მდგომარეობებთან, როგორცაა კანდიდოზი ან რეფლუქს დაავადება. მძიმე ხარისხის მოგვიანებითი ტიპის ტოქსიკურობა ნაკლებად ხშირია, გვხვდება პაციენტთა <50%-ში და ვლინდება სტენოზის, სტრიქტურის ან უფრო იშვიათად ფისტულის ფორმაციის სახით (Paun A, et. al. 2017) (Deek MP, et. al. 2018).

2.4.4 სხივურ თერაპიასთან დაკავშირებული კარდიოტოქსიკურობა

მწვავე ტოქსიკურობა მოიცავს პერიკარდიტს, რომელიც იშვიათ შემთხვევებში შესაძლოა გადაიზარდოს ქრონიკულ პერიკარდიულ ფიბროზში, პერიკარდიულ გამონაჟონში ან კიდევ უფრო იშვიათად კონსტრიქციულ პერიკარდიტში. გულის კუნთში იშემიური ცვლილებები როგორც წესი ვლინდება ხამგრძლივი პერიოდის შემდგომ და დასაბამს აძლევს გვიანი პერიოდის მოვლენებს. კლინიკური კვლევების საფუძველზე აღწერილია სარქვლოვანი პათოლოგიები, რომელიც სავარაუდოდ გამოწვეულია გვიანი ფიბროზული ცვლილებების გამო. პერიკარდიუმის მხრივ განვითარებული ტოქსიკურობის რისკი მჭიდროდ დაკავშირებულია გულის მოცულობის 50%-ზე მეტის ექსპოზიციასთან 2D სისტემის დაგეგმარების შემთხვევაში, ხოლო მნიშვნელოვანი კორელაციური მაჩვენებელი გახლავთ ($V \geq 30$ გრეი) 3D დაგეგმარებისას. NTCP მოდელზე დაყრდნობით შეფასდა, როგორც სარძევე ჯირკვლის, ასევე ლიმფომის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების დეტალური მონაცემები; მიღებული პარამეტრები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთამენთისგან, რაც ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ რადიოინდუცირებული მოვლენები მჭიდრო კორელაციაშია რადიოთერაპიის ტექნიკასთან (John J. Hufnagle, et. al. 2023)

QUANTEC-ის ძალისხმევის ფარგლებში მიღებული რეკომენდაციები ადასტურებს არსებული ლიტერატურის კონსერვატიულ ინტერპრეტაციას, კერძოდ: თუ V25 არის 10%-ზე ნაკლები, მაშინ იშემიური ცვლილებებით გამოწვეული გულის

სიკვდილიანობის რისკი არის ნაკლებია 1%-ზე, 15 წლიანი პერიოდის განმავლობაში. პერიკარდიტის რისკის მინიმუმამდე დაყვანა შესაძლებელია, როდესაც პერიკარდიუმის ექსპოზიციის საშუალო დოზა 26 გრეიზე ნაკლებია ანდა V30 მაჩვენებელი გახლავთ <46%-ზე ნაკლები. შესაძლებლობების ფარგლებში აუცილებელია კრიტიკულ სტრუქტურებზე დოზის შემცირება, თუმცა დაუშვებელია სამიზნე მოცულობის დაფარვის არაჰომოგენურობისა და ნაკლებად სრულყოფილების ხარჯზე გულის სიკვდილიანობის სხვა კლინიკური რისკ-ფაქტორები, რომლებიც ზრდის რადიონდუცირებულ კარდიოტოქსიკურობის ალბათობას, მოიცავს ჰიპერტენზიას, შაქრიან დიაბეტს, სიმსუქნესა და გენეტიკურ წინასწარგანწყობას. კარდიოლოგიური გართულებების ლეტალურ გამოსავლთან მჭიდრო კორელაციაშია ასაკი (>60 წ) და თამბაქოს მოხმარება (Niska JR., et. al. 2018) (Atkins KM, Chaunzwa TL, et. al. 2021).

2.4.5 რადიოთერაპიასთან დაკავშირებული ნეიროპათიული მოვლენები

რადიოთერაპიის მიერ გამოწვეული მხრის პლექსოპათია, კლინიკურ პრაქტიკაში დაბალი სიხშირით გამოვლენის გამო, შედარებით არასრულყოფილად გახლავთ შესწავლილი. ნამკურნალებ პაციენტთა დაბალ პროცენტში აღწერილია შემთხვევები ადრეული, გარდამავალი ხასიათის პლექსოპათიის შესახებ, რომელიც ვითარდება შედარებით დაბალი დოზით ექსპოზიციისას მკურნალობის პერიოდში, ანდა დასრულებიდან რამოდენიმე კვირის/თვის განმავლობაში და შეიძლება სპონტანურად გაქრეს (Bergom C, et. al. 2018). გვიანი რადიაციული პლექსოპათია უფრო მნიშვნელოვანი გახლავთ კლინიკური თვალსაზრისით. იგი ვლინდება ჩატარებულისხივური თერაპიიდან წლების შედგომ და მანიფესტირებს სუპრაკლავიკულურ მიდამოში ჰიპესთეზიით, პარესთეზიით და კიდურის გამოხატული სისუსტით. პროცესის საბოლოო გამოსავალი შეიძლება იყოს მხრის ტოტალური დამბლადა მორეციდივე ძლიერი ტკივილი. მხრის წნულის ტოლერანტული დოზა სხვა რისკ-ორგანოებთან შედარებით ნაკლები სიზუსტით გახლავთ განსაზღვრული. ამის მიზეზი გახლავთ ის რომ, აღნიშნული სტრუქტურის რადიოლოგიურად ვერიფიცირება და შემდგომ

კონტურირება გარკვეულ სირთულესთანაა ასოცირებული (Menezes KM, Wang H, et. al. 2018). რადიობიოლოგიური პრინციპების გათვალისწინებით, პერიფერიული ნერვი მაიონებელ გამოსხივებაზე რეაგირებს როგორც სერიული ორგანო. ამრიგად, ითვლებარომ სტრუქტურაზე ექსპოზირებული მაქსიმალური დოზის მაჩვენებელი უნდა იყოს პლექსოპათიის პროგნოზირების უმთავრესი ფაქტორი. გვიანი პლექსოპათია იშვიათია იმ პაციენტებში, რომლებმაც მიიღეს 60 გრეიზე ნაკლები (Boyle J, Ackerson B, et. al. 2017). სხვადასხვა მკვლევარის მიერ შემოთავაზებული მხრის წნულის ადაპტაციური დოზის ლიმიტები, განსაზღვრული სტანდარტული თუჰიპოფრაქციული რადიოთერაპიის დაგეგმარებისათვის, მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან. მულტიცენტრული, რადნომიზირებული კვლევის (RTOG 0617) მონაცემებზე დაყრდნობით, მხრის წნულზე დასაშვები სუმარული დოზის ლიმიტი, კლასიკური ჰიპერფრაქციული სხივური თერაპიისათვის, გახლავთ 66 გრეი (Kalapurakal JA, et. al. 2019).

კვლევის მეთოდები და მასალა

3.1 კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევის ფარგლებში, რომელიც მიმდინარეობდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის და ინგოროყვას მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების კლინიკის ბაზაზე 2019-2022წწ განმავლობაში, სპეციფიკური კრიტერიუმების მიხედვით აირჩა და შესწავლილ იქნა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებული IIIB და IIIC სტადიის 90 პაციენტი, რომელთაგანსრული რანდომიზაციის პრინციპის მიხედვით დაკომპლექტდა 3 საკვლევი ჯგუფი. 2019 წლის 8 ოქტომბრიდან 2021 წლის 11 ოქტომბრის ჩათვლით ჯამში განვიხილეთ 208 პაციენტი. ხოლო შესაბამისი კრიტერიუმების მიხედვით არჩეული 90 პაციენტისაგან დაკომპლექტებულ სამ ჯგუფს ვაკვირდებოდით ერთი სრული კალენდარული წლის განმავლობაში. უშუალოდ ძირითადი კვლევითი პროცესი მიმდინარეობდა 2022 წლის 8 ოქტომბრის ჩათვლით.

ჩვენი მიზანი გახლდათ მაქსიმალური სიზუსტით აღვეგწერა უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებები, რისთვისაც აუცილებელი იყო გაგვეთვალისწინა ყველა ის ნიუანსი (მაგ. თანხმლები დაავადება, ანამნეზში არსებული მძიმე პათოლოგია და ა.შ), რომელიც გამოიწვევდა სიმპტომატიკის, გვერდითი ეფექტების ურთიერთგადაფარვასა და მიღებული შედეგების ნაკლებდამაჯერებლობას. შესაბამისად უმნიშვნელოვანესი საკითხი გახლდათ ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმების ზუსტად განსაზღვრა. პაციენტების შერჩევის პროცესში დეტალურად შევისწავლეთ ანამნეზი, კომპლექსური კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევის შედეგები, ძირითად და თანმხლებ დაავადებებთან არსებული სუბიექტური და ობიექტური ნიშნები, ჯანმრთელობის მდგომარეობანი და სიცოცხლის ხარისხის შეფასების (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) ინდექსი.

ხარისხი ECOG ფუნქციური სტატუსი

- 0 სრულიად აქტიური, შეუფერხებლად ასრულებს ყველა იმ აქტივობას, რაც დაავადებამდე პერიოდში შეეძლო
- 1 შეზღუდულია მძიმე ფიზიკური აქტივობებში, თუმცა ამბულატორიულპირობებში შეუძლია განახორციელოს მსუბუქი ან „მჯდომარე“ ხასიათის საქმიანობა, მაგ., მსუბუქი სახლის ანდა საოფისე სამუშაოები.
- 2 ამბულატორია და სრულყოფილად შეუძლია თავის მოვლა, მაგრამ არ შეუძლია რაიმე სამუშაო აქტივობის განხორციელება; დაახლოებით დროის 50%-ზე მეტი შეუძლია გაატაროს აქტიურად
- 3 შეუძლია თავის მოვლა ოღონდ გარკვეული შეზღუდული პირობებით, დროის 50%-ზე მეტს ატარებს მჯდომარე ანდა მწოლიარე მდგომარეობაში
- 4 ავადმყოფი სრულიად უუნაროა, საერთოდ არ შეუძლია საკუთარი თავის მოვლა; მთლიანი დროის განმავლობაში მიჯაჭვულია საწოლს ან სავარძელს
- 5 ავადმყოფი გარდაცვლილია

ცხრილი 3.1 სიცოცხლის ხარისხის შეფასების ECOG (აღმოსავლეთ გაერთიანების ონკოლოგთა ჯგუფი) ინდექსი (Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649-655. PMID: 7165009).

ჩართვის კრიტერიუმები:

- ECOG \leq 1
- მორფოლოგიურად დადასტურებული ფილტვის არაწვრილუჯრედულიკიბო- (ბრტყელუჯრედვანი კარცინომა, ადენოკარცინომა,მსხვილუჯრედოვანი არანეიროენდოკრინული კარცინომა)
- ადგილობრივად გავრცელებული IIIB და IIIC სტადიის ფილტვის კიბოს მქონეპაციენტები
- პაციენტთა ასაკი >18
- ჰემტოლოგიური მაჩვენებლები:RBC ($\geq 3,5 \times 10^{12}$), HGB (≥ 11.0 g/dL), NEUT ($\geq 1.5 \times 10^9/L$), PLT ($\geq 100 \times 10^9/L$);
- სატურაცია >95%.
- ფილტვის ფუნქციური ტესტის (სპირომეტრია) მაჩვენებლები:ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა (FVC) $\sim \geq 90\%$ 3-5ლ (ასაკის, სქესისა და სიმაღლის მიხედვით), ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა პირველ წამში (FEV1) $\geq 80\%$, ტიფნოს ინდექსი(FEV1/FVC) $\geq 70\%$
- თირკმლის ფუნქციური პარამეტრი: კრეატინი (\leq ULN - $1.5 \times$ ULN),
- ღვიძლის ფუნქციები: ALT ($\leq 2,5 \times$ ULN), AST ($\leq 2,5 \times$ ULN), GGT ($\leq 2,5 \times$ ULN), T.BIL ($\leq 1,5 \times$ ULN)

- ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული სპექტრი: TSH(0.3 - 5.0 mU/L), FT4 (0,7 - 1,8) და FT3 (2,3 - 4,1 pg/mL)

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- ძირითად სიმსივნურ დაავადებასთან დაკავშირებით ჩატარებული რაიმე სახის მკურნალობა
- მაგისტრალურ სისხლძარღვში ინვაზირებული სიმსივნე
- ხერხემლის მალაში ინვაზირებული სიმსივნე
- გენეტიკური მუტაციების არსებობა შემდეგ მარკერებზე: EGFR, ALK, ROS1
- ანამნეზში სხვა გენეზის სიმსივნური დაავადების არსებობა
- რესპირაციული სისტემის დაავადებები: ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფქოდი), ბრონქული ასთმა, აზბესტოზი, ქრონიკული ბრონქიტი, ემფიზემა
- ანამნეზში გულმკერდის მძიმე ხარისხის ტრამვა, ფილტვის პარენქიმის დაზიანებით (მაგ. ავარია, ცეცხლსასროლი და ცივი იარაღით მიყენებული ჭრილობა)
- კვლევის ფარგლებში ანტი-სიმსივნური ტერაპიის დაწყებამდე ოთხ კვირაზე ნაკლებ პერიოდში სერიოზული ინტერვენციული ანდა ოპერაციული ჩარევა.
- გადატანილი ინფექციური დაავადებები ტუბერკულოზი და ექინოკოკოზი. ვირუსული ჰეპატიტი B, C (აქტიურ ან ქრონიკულ, ელიმინირებულ ფაზაში) AIDS-ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი; სიფილისი;
- სისტემური და აუტოიმუნური დაავადებები, მაგ: სისტემური წითელი მგლურა, შოგრენის სინდრომი, კრონის დაავადება, არასპეციური წყლულოვანი კოლიტი

- ჰორმონული პრეპარატის სისტემატიური მიღება (მაგ. მინიმუმ 10მგ პრედნიზოლონი) ანდა ჰორმონოთერაპია კვლევის ფარგლებში მკურნალობის დაწყებამდე 4 კვირაზე ნაკლებ ვადაში
- აბნორმალური მენტალური სტატუსი
- ადიქცია ალკოჰოლზე და ნარკოტიკულ პრეპარატებზე
- თირკმლის მწვავე/ქრონიკული უკმარისობა
- ორსულობა და ძუძუთი კვება
- პრემენოპაზის პერიოდში მყოფი აქტიური სქესობრივი ცხოვრების მქონე ქალები, რომლებიც იყენებენ კონტრაცეპტივებს

ზემოთაღნიშნული კრიტერიუმების მიხედვით 208 პაციენტიდან 118 პაციენტი გამოირიცხა. 89 შემთხვევაში ძირითადი ან/და თანმხლები დაავადების შედეგად პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა შეფასდა, როგორც ECOG \geq 2; 16 პაციენტის შემთხვევაში სიმსივნე ინვაზირებდა მაგისტრალურ სისხლძარღვში; 19 პაციენტს ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის დიაგნოზით ჰქონდათ უკვე ჩატარებული გარკვეული სახის ანტისიმსივნური მკურნალობა; გენეტიკური ტესტირებით მუტაცია გამოვლინდა 41 პაციენტთან (შესაბამისად EGFR მუტაცია 24 შემთხვევაში, ALK ტრანსლოკაცია 13 შემთხვევაში, ხოლო 4-ში ROS1 ფიუჟენი), 5 პაციენტს ანამნეზში აღენიშნებოდათ სხვა გენეზის სიმსივნური დაავადება; 4 პაციენტთან გამოვლინდა გადატანილი ტუბერკულოზი; 13 პაციენტთან სხვა სახის სასუნთქი სისტემის პათოლოგიები (მათ შორის ინფექციური და არაინფექციური, რომლებიც ეწინააღმდეგება ჩართვის კრიტერიუმებს); 6 პაციენტი იღებდა პროლონგირებულად ჰორმონულ პრეპარატს (მათ შორის სისტემური დაავადების გამო), ანამნეზში გადატანილი გუმკერდის მძიმე ხარისხის ტრამვა გამოვლინდა 2 პაციენტთან; 12 პაციენტთან დაფიქსირდა აქტიურ ან ქრონიკულ ფაზაში არსებული ინფექციური დაავადებები (9 შემთხვევაში C ჰეპატიტი, 3-ში B ჰეპატიტი, 2 შემთხვევაში AIDS-

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი და 2-ში სიფილისი); 2 შემთხვევაში გამოვლინდა პათოლოგიური ფსიქიკური სტატუსი (პაციენტი იმყოფებოდა ფსიქიატრის მეთვალყურეობის ქვეშ); 5 პაციენტი იყო ნარკომომხმარებელი, ხოლო 4-თან გამოვლინდა ადიქცია ალკოჰოლზე.

შეჩეული პაციენტების ასაკობრივი ზღვარი შედაგენდა 47,2-72,6 წწ, საშუალო ასაკი 61,4 წელი. უნდა აღინიშნოს რომ, 72 წელზე ხანდაზმულ პოპულაციაში (34 პაციენტი) გამორიცხვის მთავარი კრიტერიუმი გახლდათ თანმხლები დაავადებები და ცხოვრების ხარისხის (ECOG & Karnofsky შკალა) შედარებით დაბალი ინდექსი. ხოლო, რაც შეეხება 47 წელზე ახალგაზრდა პოპულაციას (5 პაციენტი) აქ გამორიცხვის მთავარი კრიტერიუმების გახლდათ ადიქცია ნარკოტიკზე ანდა ალკოჰოლზე, ვენერიული დაავადებები, გადატანილი ტუბერკულოზი და გულმკერდის მძიმე ხარისხის ტრამვა.

კვლევის ფარგლებში დიაგნოზის ვერიფიცირების მიზნით პაციენტებს ჩაუტარდათ შემდგომი კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევები: გულმკერდის, მუცლისა და მცირე მენჯის კომპიუტერული ტომოგრაფია ინტრავენური კონტრასტით, თავის ტვინის მაგნიტო-რეზონანსული კვლევა ინტრავენური კონტრასტით (თავის ტვინში მეტასტაზების გამორიცხვის მიზნით), პოზიტრონულ-ემისიური კვლევა (მხოლოდ პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში), ბრონქოსკოპია პირველადი წარმონაქმნიდან ბიოფსიით ან ტრანს-თორაკალური პუნქციური ბიოფსია, ბიოპტატის ჰისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა; აგრეთვე განისაზღვრა PD-L1 ექსპრესიის ხარისხი და გენეტიკური მარკერები: EGFR, ALK, ROS1. პაციენტებს აგრეთვე ჩაუტარდათ ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევა, ფილტვის ფუნქციური ტესტები, სისხლის საერთო ანალიზი, გაშლილი კოაგულოგრამა, ბიოქიმიური ანალიზი (მათ შორის ღვიძლისა და თირკმლის ფუნქციური სინჯები), ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური ანალიზი, სეროლოგიური და ბაქტერიული კვლევა, აგრეთვე განისაზღვრა სისხლის ჯგუფი და რეზუსი. უნდა აღინიშნოს, რომ უკლებლივ ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ზემოთ ჩამოთვლილი სადიაგნოსტიკო კვლევები, გარდა პოზიტრონულ-ემისიური კვლევისა, რადგანაც ის საკმაოდ ძვირადღირებული კვლევა

გახლავთ, არ ფინანსდება საყოველთაო ჯანდაცვის პროგრამის ფარგლებში და შესაბამისად მხოლოდ გარკვეულმა ნაწილმა მოახერხა მისი ჩატარება. რაც შეეხება PD-L1 ექსპრესიას ის ფუნდამენტური კვლევა გახლავთ იმუნოთერაპიული მურნალობის დაგეგმვის თვალსაზრისით. PD-1/PD-L1 ინჰიბიტორი, ჩვენს შემთხვევაში ცემიპლიმაბი, სისტემური თერაპიის მთავარი საშუალება გახლავთ, როდესაც არ ვლინდება გენეტიკური აბერაციები, პირველ რიგში იგლისხმება: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) მუტაცია, ანაპლასტიური ლიმფომის კინაზას (ALK) ტრანსლოკაცია და/ან ROS პროტო-ონკოგენის (ROS1) ფიუჟენი (შერწყმა). კვლევაში მონაწილე არცერთ პაციენტთან აღნიშნული გენეტიკური მუტაციები არ გამოვლინდა.

მიზნობრივად არჩეული, საკვლევი პოპულაციის საშუალო ასაკი (როგორც ზემოთ ავლიშნეთ) იყო 61,4 წელი, ასაკობრივი ზღვარი შეადგენდა 47,2-72,6 წწ. პაციენტთაგან 12 (13,3%) იყო ქალბატონი, ხოლო 78 (86,7%) მამაკაცი, სქესთა შორისი თანაფარდობა შეადგენდა: მდედრობითი : მამრობითი = 1 : 6,5; თამბაქოს მოხმარების თვალსაზრისით (აშშ-ს დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის მიხედვით მწვევლად ითვლება ის პიროვნება, ვისაც სიცოცხლის განმავლობაში 100 ღერი მაინც აქვს მოწეული) 52 (57,8%) გახლდათ აქტიური მწვეველი, 31 (34,4%) ყოფილი მწვეველი, ხოლო 7 (7,8%) არამწვეველი; სიცოცხლის ხარისხის შეფასების ინდექსის მიხედვით ECOG-0 ქულა გახლდათ 52 (57,8%) პაციენტთან, ხოლო ECOG-1 ქულა 38 (42,2%) პაციენტთან. შერჩეულთაგან 68 (75,6 %) პაციენტს დადასტურებული ჰქონდათ IIIB სტადია, ხოლო 22-ს (24,4%) IIIC სტადია. ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით ბრტყელუჯრედული კარცინომა გამოვლინდა 39 (42,2%) შემთხვევაში, ადენოკარცინომა 43 (47,8%) შემთხვევაში, მსხვილუჯრედული კარცინომა 8 (8,9%) შემთხვევაში, ხოლო 1 (1,1%) შემთხვევაში ადენოსქვამოზური კარცინომა. რაც შეეხება PDL-1 -ის ექსპრესიას, 22 (24,4%) პაციენტთან PD-L1 <1%; 37 (41,1%) პაციენტთან PD-L1 გახლდათ 1%-49%, ხოლო 31 (34,4%) პაციენტთან PD-L1 ≥ 50%. უნდა აღინიშნოს, რომ კვლევა ჩატარდა აბსოლუტური რანდომიზაციის პრინციპით, შესაბამისად 3 ჯგუფი დაკომპლექტდა PD-L1-ის ექსპრესიის ხარისხის გათვალისწინების გარეშე, რათა თავიდან აგვერიდებინა მიზანმიმართული შერჩევითი

გადანაწილება, რაც კითხვის ნიშნისქვეშ დააყენებდა სტატისტიკური შედეგების კორექტულობას. თუმცა მისი კლინიკური პოტენციალი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი გახლდათ პაციენტთა მართვის შემთხვევაში. კერძოდ, დაკვირვების ერთწლიან პერიოდში, დაავადების პროგრესირების გამოვლენისას ავადმყოფი ეთიშებოდა მიმდინარე კვლევას, ხოლო მისი შემდგომი მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრისას უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი გახლდათ PD-L1-ის მაჩვენებელი. მკურნალობის დაწყებიდან, ჩატარებული თერაპიული სქემის შემდგომ, ერთი სრული კალენდარული წლის ბოლომდე ჩვენ ვაკვირდებოდით პაციენტებს. შემდეგში კი დაავადების დინამიკის, კლინიკური ასპექტების გათვალისწინებით იგეგმებოდა მკურნალობის ტაქტიკა, სადაც ერთ-ერთი ფუნდამენტური როლი ენიჭებოდა PD-L1-ის ექსპრესიის ხარისხს, რომელიც მთავარი ფაქტორია იმუნოთერაპიის ჩატარებისა. თავისთავად, ჩვენ ერთი სრული კალენდარული წლის შემდგომი მონაცემები ამ კვლევაში არ განგვიხილავს.

ჩვენი მიზანი გახლდათ შეგვეჩია საკვლევი პოპულაციის 90 პაციენტი, რომლებიც აბსოლუტური რანდომიზაციის პრინციპით თანაბრად გადავანაწილეთ 3 ჯგუფში:

I ჯგუფის პაციენტები რომელთაც უტარდებოდათ სტანდარტული ქიმიოთერაპია, სქემით: კარბოპლატინი+პაკლიტაქსელი 6 კურსი;

II ჯგუფის პაციენტები რომელთაც უტარდებოდათ ქიმიო - სხივური თერაპია, რადიკალური სხივური თერაპია და ქიმიოთერაპია სქემით: პაკლიტაქსელი+ კარბოპლატინი 4 კურსი

III ჯგუფის პაციენტები რომელთაც უტარდებოდათ ქიმიო-იმუნო თერაპია, იმუნოთერაპია PD-L1 ინჰიბიტორით+ქიმიოთერაპია სქემით: პაკლიტაქსელი+ კარბოპლატინი 6 კურსი.

კვლევის პროცესში ჩვენი უმთავრესი ამოცანა გახლდათ პაციენტთა დინამიკაში დაკვირვება, მკურნალობის პერიოდში და უშუალოდ მასთან ასოცირებული გართულებების შეფასება საერთაშორისო კლასიფიკაციაზე (CTCAE Version 5.0),

პერფომანს შკალაზე (ECOG), EORTC QLQ-C30 (version 3) დადამატებით კითხვარებზე (QLQ-L13, QLQ-LC29, QLQ-OES18, QLQ-OG25, QLQ-HDC29, QLQ-FA12, QLQ-CIPN20, QLQ-CAX24) დაყრდნობით.

რუტინული საკონტროლო რადიოლოგიური კვლევები (ყოველ სამ თვეში ერთხელ) მოიცავდა გუმკერდის, მუცლისა და მცირე მენჯის კტ კვლევას ი/ვ კონტრასტით, ობიექტურ ნიშნებზე დაფუძნებული აუცილებლობის მიხედვით ტარდებოდა თავის ტვინის მრტ კვლევა (თავის ტვინში დაავადების პროგრესირების გამოსარიცხად), ხოლო რაც შეეხება პეტ-კტ კვლევას ის მხოლოდ პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში ჩატარდა (ფინანსური პრობლემების გამო). ჩვენ აბსოლიტური რანდომიზაციის პრინციპით დავაკომპლექტეთ 3 ძირითადი ჯგუფი, ამიტომაც პაციენტთა შესწავლის პროცესში, ობიექტურობისათვის აუცილებელი იყო ძირითადად დაყრდნობით იმ დიაგნოსტიკების მეთოდებს, რომლებიც უკლებლივ ყველას თანაბარ პირობებში ჩაუტარდა. შესაბამისად პოზიტრონულ ემისიური ტომოგრაფიის მონაცემები არ იქნება განხილული და სტატისტიკურად ინტერპრეტირებული ჩვენს კვლევაში.

3.2 მკურნალობის სქემებისა და კვლევის ჯგუფების განხილვა

კვლევის ფარგლებში შესაბამისი კრიტერიუმების მიხედვით არჩეული პოპულაცია აბსოლიტური რანდომიზაციის პრინციპით გადანაწილდა 3 ძირითად ჯგუფში, თითოეულში იყო თანაბარი რაოდენობის 30 პაციენტი.

I ჯგუფის პაციენტებს უტარდებოდათ ქიმიოთერაპიის 6 კურსი სქემით: პაკლიტაქსელი 200მგ/მ²ყოველ 21-ე დღეს და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველ 21-ე დღეს. ამ ჯგუფში გაწევრიანებული პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 60,9 წელი, ასაკობრივი ზღვარი- 48,6-70,5წწ. 5 (16,7%) პაციენტი იყო ქალბატონი, ხოლო 25 (83,3%) მამაკაცი, თანაფარდობა: 1:5. 19 (63,3%) პაციენტი იყო თამბაქოს აქტიური მომხმარებელი, 8 (26,7%) ყოფილი მომხმარებელი, ხოლო 3 (10%) არამწეველი. ცხოვრების ხარისხის შეფასების შკალის მიხედვით, 18 (60%) პაციენტის ECOG ინდექსი შეადგენდა 0 ქულას,

ხოლო 12 (40%) ინდივიდისა კი ECOG- 1 ქულას. ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIB სტადიითდაავადებულების რაოდენობა შეადგენდა 23 (76,7%) ავადმყოფს, საიდანაც 2 (6,7%) პაციენტს ჰქონდა cT2N3M0, 12 (40%) პაციენტს cT3N2M0, ხოლო 9 (30%) პაციენტს cT4N2M0 ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტი. 7 (23,3%) პაციენტთან დიაგნოზირებული იყო IIIC სტადია, საიდანაც 4 (13,3%) შემთხვევაში გახლდათ cT3N3M0, ხოლო 3 (10%) შემთხვევაში cT4N3M0 ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტი. ჰისტოპათოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით: 12 (40%) პაციენტს დადასტურებული ჰქონდა ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, 14 (46,7%) პაციენტს ადენოკარცინომა, ხოლო 4 (13,3%) ინდივიდს მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა. PD-L1-ის ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით: PD-L1<1% დაფიქსირდა 10 (33,3%) პაციენტთან, PD-L11%-49% 16 (53,3%) ავადმყოფთან, ხოლო PD-L1 ≥50% კი გამოვლინდა 4 (13,3%) ინდივიდთან.

II ჯგუფის პაციენტებს უტარდებოდათ ქიმიო-იმუნო თერაპია, იმუნოთერაპია PD-L1 ინჰიბიტორი ცემიპლიმაბით 350 მგ ყოველ 21-ე დღეს და ქიმიოთერაპიის 6 კურსი სქემით: პაკლიტაქსელი 200მგ/მ² ყოველ 21-ე დღეს და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველ 21-ე დღეს. აღნიშნულ ჯგუფში გაწევრიანებული პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 62,1 წელი, ასაკობრივი ზღვარი- 47,2-71,8წწ. 4 (13,3%) პაციენტი იყო ქალბატონი, ხოლო 26 (86,7%) მამაკაცი, თანაფარდობა: 1:6,5. 17 (56,7%) პაციენტი იყო თამბაქოს აქტიური მომხმარებელი, 11 (36,7%) პაციენტი ყოფილი მომხმარებელი, ხოლო 2 (6,7%) პაციენტი არამწეველი. ცხოვრების ხარისხის შეფასების შკალის მიხედვით, 19 (63,3%) პაციენტის ECOG ინდექსი შეადგენდა 0 ქულას, ხოლო 11 (36,7%) ინდივიდისა კი ECOG- 1 ქულას. ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIB სტადიის დიაგნოზი გამოვლინდა 22 (73,3%) ავადმყოფთან, საიდანაც 2 (6,7%) პაციენტს ჰქონდა cT2N3M0, 13 (43,3%) პაციენტს cT3N2M0, ხოლო 7 (23,3%) ინდივიდს cT4N2M0 ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტი. 7 (23,3%) პაციენტთან დიაგნოზირებული იყო IIIC სტადია: 8 (26,7%) შემთხვევაში გახლდათ cT3N3M0, ხოლო 8 (10%) შემთხვევაში cT4N3M0 ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტი.

ჰისტოპათოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით: 11 (36,7%) პაციენტს დადასტურებული ჰქონდა ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, 15 (50%) ავადმყოფს ადენოკარცინომა, 3 (10%) ინდივიდს მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა, ხოლო 1 (3,3%) პაციენტს ადენოსქვამოზური კარცინომა.

PD-L1-ის ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით: PD-L1<1% დაფიქსირდა 7 (23,3%) პაციენტთან, PD-L11%-49% 9 (30%) პაციენტთან, ხოლო PD-L1 ≥50% კი გამოვლინდა 14 (46,7%) ინდივიდთან.

III ჯგუფის პაციენტებს უტარდებოდათ ქიმიო-სხვიური თერაპია გეგმით: რადიკალური სხვიური თერაპია ჯამური დოზით 66 გრეი და ქიმიოთერაპიის 4 კურსი – პაკლიტაქსელი 200მგ/მ² ყოველ 21-ე დღეს და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველ 21-ე დღეს. პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 61,2 წელი, ასაკობრივი ზღვარი- 48,5-72,6წწ. აღნიშნულ ჯგუფში გაწვევრიანებული საკვლევი პოპულაციიდან 3 (10%) პაციენტი იყო ქალბატონი, ხოლო 27 (90%) მამაკაცი, სქესთა შორის თანაფარდობა: 1:9. 16 (53,3%) პაციენტი იყო თამბაქოს აქტიური მომხმარებელი, 12 (40%) ყოფილი მომხმარებელი, ხოლო 2 (6,7%) არამწეველი. ცხოვრების ხარისხის შეფასების შკალის მიხედვით, 19 (63,3%) პაციენტის ECOG ინდექსი შეადგენდა 0 ქულას, ხოლო 11 (36,7%) ინდივიდისა კი ECOG- 1 ქულას.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIB სტადიით დაავადებულების რაოდენობა შეადგენდა 24 (80%) ავადმყოფს, საიდანაც 4-ს (13,3%) ჰქონდა cT2N3M0, 14-ს (46,7%) cT3N2M0, ხოლო 6-ს (30%) cT4N2M0 ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტი. 6 (23,3%) პაციენტთან დიაგნოზირებული იყო IIIC სტადია, საიდანაც 5 (16,7%) შემთხვევაში გახლდათ cT3N3M0, ხოლო 1 (3,3%) შემთხვევაში cT4N3M0 ლოკალურად გავრცელებული ვარიანტი.

ჰისტოპათოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით: 16 (53,3%) პაციენტს დადასტურებული ჰქონდა ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, 13-ს (43,3%) ადენოკარცინომა, ხოლო 1 (13,3%) პაციენტს მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა. PD-L1-ის ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით: PD-L1<1% დაფიქსირდა 5 (16,7%)

პაციენტთან, PD-L1⁺ 49% 12 (40%), ხოლო PD-L1 \geq 50% კი გამოვლინდა 13 (43,3%) ინდივიდთან.

	ქიმო	ქიმო- იმუნო	ქიმო- სბივური	ჯამი
მახასიათებლები (n,%)	n=30	n=30	n=30	n=90
ასაკი	60,9(48,6-70,5)	62,1(47,2-71,8)	61,2(48,5-72,6)	61,4(47,2-72,6)
სქესი :				
ქალი	5(16,7%)	4(13,3%)	3(10%)	12(13,3%)
კაცი	25(83,3%)	26(86,7%)	27(90%)	78(86,7%)
მწველობა:				
აქტიური	19(63,3%)	17(56,7%)	16(53,3%)	52(57,8%)
ყოფილი	8(26,7%)	11(36,7%)	12(40%)	31(34,4%)
არამწვევლი	3(10%)	2(6,7%)	2(6,7%)	7(7,8%)
ECOG ინდექსი				
0	18(60%)	19(63,3%)	19(63,3%)	56(62,2%)
1	12(40%)	11(36,7%)	11(36,7%)	34(38,8%)

სტადიურობა:				
IIIB სტადია	23(76,7%)	22(73,3%)	24(80%)	69(76,7%)
T2N3M0	2(6,7%)	2(6,7%)	4(13,3%)	8(8,9%)
T3N2M0	12(40%)	13(43,3%)	14(46,7%)	39(43,3%)
T4N2M0	9(30%)	7(23,3%)	6(20%)	22(24,4%)
IIIC სტადია	7(23,3%)	8(26,7%)	6(20%)	21(23,3%)
T3N3M0	4(13,3%)	6(20%)	5(16,7)	15(16,7%)
T4N3M0	3(10%)	2(6,7%)	1(3,3%)	6(6,7%)
ჰისტოლოგია:				
ბრტყელუჯრედული	12(40%)	11(36,7%)	16(53,3%)	39(43,3%)
ადენოკარცინომა	14(46,7%)	15(50%)	13(43,3%)	42(46,7%)
მსხვილუჯრედული	4(13,3%)	3(10%)	1(3,3%)	8(8,9%)
ადენოსქვამოზური	-	1(3,3%)	-	1(1,1%)
PD-L1-ექსპრესია				
<1%	10(33,3%)	7(23,3%)	9(30%)	26(46,7%)
1-49%	16(53,3%)	5(16,7%)	12(40%)	33(43,3%)
≥50%	4(13,3%)	18(60%)	9(30%)	31(34,4%)

ცხრილი 3.2 საკვლევი პოპულაციის შეფასების კრიტერიუმები

კვლევის ფარგლებში გაწევრიანებულ ყველა პაციენტს უტარდებოდა პაკლიტაქსელის ინფუზია- 200მგ/მ², ყოველ 21-ე დღეს. სხეულის ზედაპირის ფართობის გამოსათვლელად და შესაბამისად მედიკამენტის დოზის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით მოსტელერის ფორმულას.

სხეულის ზედაპირის ფართობი =√ სიმაღლე (სმ) x წონა (კგ)/ 3600

პაციენტის ინფუზიამდე 1 საათით ადრე ყველა პაციენტს უტარდებოდა პრემედიკაცია: დექსამეტაზონი 20მგ ი/ვ; დიფენჰიდრამინი 25 მგ ი/ვ; რანიტიდინი 50 მგ ი/ვ.

თითოეულ პაციენტს ყოველ 21 დღეს უტარდებოდათ კარბოპლატინის AUC 6 ინფუზია. ოპტიმალური დოზის გამოსათვლელად ვიყენებდით გლომერალურ ფილტრაციაზე (GFR) დაფუძნებულ კალვერტის ფორმულას:

$$\text{დოზა (მგ)} = \text{სამიზნე AUC (მგ} \cdot \text{წთ/მლ)} \times (\text{GFR მლ/წთ} + 25)$$

AUC(Area Under the Curve) - ფუნქციის გრაფიკის ქვეს არსებული ფიგურის ფართობი, რომელიც მათემატიკურად წარმოადგენს პლაზმაში კარბოპლატინის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებული ფუნქციის ინტეგრალს. გლომერულური ფილტრაციის გამოსათვლელად ვიყენებდით CKD-EPI (თირკმლის ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგიის კოლაბორაცია) ფორმულას:

$$\text{eGFR}_{\text{cr}} = 142 \times \text{მინ}(S_{\text{cr}}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{მაქს}(S_{\text{cr}}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{ასაკო}} \times 1.012 \text{ [მდედრ. სქესის შემთხვევაში]}$$

S_{cr} = პლაზმის კრეატინინი გაზომილი მგ/დლ ერთეულის მიხედვით

κ = 0.7 (მდედრ) or 0.9 (მამრ)

α = -0.241 (მდედრ) or -0.302 (მამრ)

ქიმიო-იმუნოთერაპიულ ჯგუფში გაწევრიანებულ პაციენტებს უტარდებოდათ ცემიპლიმაბის ინექცია ყოველ 21 დღეს, დოზით: 350მგ/7მლ.

ქიმიო-სხივურის ჯგუფის პაციენტებთან დაგეგმილი იყო რადიკალური სხივური თერაპია პირველად წარმონაქმნსა და მეტასტაზურად დაზიანებულ ლიმფურ კვანძებზე ჯამურად 60-66 გრეი, დღიური დოზით 2 გრეი, 30-33 ფრაქცია. მკურნალობის დროს გამოყენებული იქნა მოცულობით მოდულირებული არკ-თერაპიის (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT RapidArc) მეთოდი, ხოლო კრიტიკულ ორგანოებთან (მაგ. გული, ღვიძლი) ახლოს მდებარე სამიზნე მოცულობის დასასხივებლად კი-სუნთქვაზე სინქრონიზებული რადიოთერაპია 4D radiotherapy.

OAR	Constraints in 30–35 fractions
Spinal cord	Max ≤50 Gy
Lung	V20 ≤35%–40%; [§] MLD ≤20 Gy
Heart	V50 ≤25%; Mean ≤20 Gy
Esophagus	Mean ≤34 Gy; Max ≤105% of prescription dose; V60 ≤17%; contralateral sparing is desirable
Brachial plexus	Median dose ≤69 Gy

ცხრილი 3.3 ქიმიო-სხივური თერაპიის დროს ჯანმრთელ ქსოვილებსა და რისკ ორგანოებზე მაქსიმალური/საშუალო დოზისა და ექსპოზირებული მოცულობის ზღვრული მაჩვენებლები (NCCN Guidelines, 2023)

შენიშვნა: გამოიყენეთ V20 <35%, განსაკუთრებით შემდეგი მდგომარეობებისათვის: პაციენტები ≥70 წლის, ქიმიოთერაპია ტაქსანის ჯგუფის პრეპარატებით და ფილტვის ფუნქციური მაჩვენებლების მნიშვნელოვნად შემცირება (როგორცაა FEV1 ან DLCO <50% ნორმასთან შედარებით). გამოიყენეთ უფრო კონსერვატიული ლიმიტირებული მეთოდები ანდა რადიოლოგიური გამოკვლევები ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის (IDP)/ჩვეულებრივი ინტერსტიციული პნევმონიის (UIP) დიაგნოსტირებისათვის (ტოლერანტობა ასეთი პაციენტების დაბალია, თუმცა კარგად არ არის შესწავლილი).

ფუნდამენტური მნიშვნელობა ენიჭება ლიმან-კუჩერ-ბურმანის (LKB) მოდელს, რომელიც აფასებს გარშემომყოფი ინტაქტური ქსოვილების რადიოინდუცირებულ გართულებათა ალბათობას (NTCP) დოზა-მოცულობის ჰისტოგრამის (DVH) საფუძველზე. არსებობს სიგმიდური დამოკიდებულება რადიოთერაპიის ჰომოგენური დოზის რისკ-ორგანოების (OARs) ექსპოზირებისა და ნორმალური ქსოვილის გართულებათა რისკს შორის.

მკურნალობის პროცესში პაციენტებს უტარდებოდათ კომპლექსურ კლინიკო-ლაბორატორიული გამოკვლევები: კარდიოლოგიური კვლევები, ნევროლოგიური და სასუნთქი სისტემის ფუნქციური ტესტები (სპირომეტრიის მაჩვენებლები: ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა (FVC) ~≥ 90% 3-5ლ (ასაკის, სქესისა და სიმაღლის მიხედვით), ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა პირველ წამში (FEV1)

80%-120%, ტიფნოს ინდექსი (FEV1/FVC) 70%-80%), სისხლის საერთო ანალიზი, გაშლილი კოაგულოგრამა, ბიოქიმიური ანალიზი (მათ შორის ღვიძლისა და თირკმლის ფუნქციური სინჯები), ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული სპექტრი: TSH, fT4, და T3. ყოველ სამ თვეში ერთხელ რუტინული საკონტროლო რადიოგრაფიული კვლევები, რომელიც მოიცავდა გუმკერდის, მუცლისა და მცირე მენჯის კტ კვლევას ი/ვ კონტრასტით, ხოლო რაც შეეხება თავის ტვინის მრტ კვლევას ის ტარდებოდა საჭიროების შემთხვევაში, კერძოდ დინამიკაში გამოვლენილი კლინიკური სიმპტომატიკის გამოვლენის შემთხვევაში, რათა გამოგვერიცხა თავის ტვინში დაავადების პროგრესირება.

მიღებული კვლევებისა და კლინიკური სიმპტომატიკის გათვალისწინებით, საერთაშორისო კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით (Common Terminology Criteria for Adverse Events- CTCAE 5.0) ჩვენ ვაფასებდით მკურნალობის პერიოდში გამოვლენილ, უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებულადრეული და გვიანი პერიოდის გართულებებს. აგრეთვე სათანადო ყურადღებას ვუთმობდით პაციენტების მიერ შევსებულ სპეციფიკურ კითხვარებს (EORTC QLQ-C30 (version 3), QLQ-LC13, QLQ-LC29, QLQ-OES18, QLQ-OG25, QLQ-HDC29, QLQ-FA12, QLQ-CIPN20, QLQ-CAX24) დაზოგადი სტატუსის შეფასების (ECOG) შკალის მონაცემებს. შესავალში და ლიტერატურული მიმოხილვის ნაწილში ჩვენ უკვე დეტალურად განვიხილეთ ECOG და CTCAE 5.0 კლასიფიკაციის ძირითადი ასპექტები. ამ თავში განხილული იქნება EORTC QLQ-C30 (version 3) და QLQ-LC13 კითხვარები. პაციენტებს ვაკვირდებოდით ერთი სრული კალენდარული წლის განმავლობაში, ხოლო ამ პერიოდში გამოვლენილი, განსაზღვრული კრიტერიუმებისათვის შეუთავსებელი სერიოზული გვერდითი მოვლენების შემთხვევაში- SAEs (მაგ. დაავადების რეციდივი, პროგრესირება, გარკვეული მიზეზით მკურნალობის შეწყვეტა) ავადმყოფი ეთიშებოდა კვლევას. შესაბამისად ამ პაციენტთა კლინიკური მონაცემები შემდგომში აღარ განიხილებოდა ჩვენი კვლევის ფარგლებში.

სხვა თავისუფალი აქტივობის შესრულებაში?	1	2	3	4
8. გქონდათ თუ არა კომინი?	1	2	3	4
9. გქონდათ თუ არა ტკივილი?	1	2	3	4
10. გჭირდებოდათ დასვენება?	1	2	3	4
11. გქონდათ თუ არა ძილის პრობლემები?	1	2	3	4
12. გქონდათ თუ არა სისუსტე?	1	2	3	4
13. გქონდათ თუ არა უმადობა?	1	2	3	4
14. გქონდათ თუ არა გულისრევის შეგრძნება?	1	2	3	4
15. გქონდათ თუ არა ღებინება?	1	2	3	4
16. გქონდათ თუ არა კონსტიპაცია?				
ბოლო კვირის განმავლობაში	1	2	3	4
17. გქონდათ თუ არა დიარეა	1	2	3	4
18. გქონდათ თუ არა დაღლილობის შეგრძნება?				
19. ტკივილმა ხელი შეუშალა თქვენს ყოველდღიურ საქმიანობას?	1	2	3	4
20. გქონდათ თუ არა კონცენტრაციის პრობლემები, მაგ. გაზეთის კითხვის დროს ან ტელევიზორის ყურებისას?	1	2	3	4
21. გქონდათ დაძაბულობის შეგრძნება?	1	2	3	4
22. წუხდით რაიმეზე?	1	2	3	4
23. იყავით გაღიზიანებული?	1	2	3	4
24. გქონდათ დეპრესიულობის შეგრძნება?				

25. გქონდათ თუ არა მაქსიმალური პრობლემები? 1 2 3 4
26. თქვენმა ფიზიკური კონდიციებმა ან მკურნალობის მეთოდებმა შეგიშალათ ხელი ოჯახურ ცხოვრებაში? 1 2 3 4
27. თქვენმა ფიზიკური კონდიციებმა ან მკურნალობის მეთოდებმა შეგიშალათ ხელი სოციალურ აქტივობებში? 1 2 3 4
28. თქვენმა ფიზიკური კონდიციებმა ან მკურნალობის მეთოდებმა შეგიქმნათ ფინანსური პრობლემები? 1 2 3 4

შემდეგი კითხვებისათვის გთხოვთ შემოხაზოთ რომელიმე ის რიცხვი 1-დან 7-მდე, რომელიც ყველაზე უკეთ ასახავს თქვენს მდგომარეობას.

29. როგორ შეაფასებდით თქვენი ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობას გასული კვირის მანძილზე?

1 2 3 4 5 6 7

30. საერთოდ როგორ შეაფასებდით თქვენის სიცოცხლის ხარისხს საერთოდ ბოლო გასული კვირის განმავლობაში?

1 2 3 4 5 6 7

EORTC QLQ - LC13

პაციენტები ზოგჯერ აღნიშნავენ ქვემოთ ჩამოთვლილ რომელიმე სიმპტომისა თუ ჯანმრთელობის პრობლემის შესახებ. გთხოვთ მიუთითოთ, თუ რამდენად გქონდათ რომელიმე აღნიშნული სიმპტომი ან პრობლემა. გთხოვთ შემოხაზოთ ის რიცხვი, რომელიც ყველაზე უკეთ შეესაბამება თქვენს მდგომარეობას

ბოლო კვირის განმავლობაში

31. რამდენად ხშირად გქონდათ ხველა?	1	2	3	4
32. გქონდათ თუ არა სისხლიანი ნახველი?	1	2	3	4
33. გქონდათ თუ არა ქოშინი მოსვენებულ მდგომარეობაში?	1	2	3	4
34. გქონდათ თუ არა ქოშინი სიარულის დროს?	1	2	3	4
35. გქონდათ თუ არა ქოშინ კიბეებზე ასვლის დროს?	1	2	3	4
36. გქონდათ თუ არა პირის ღრუს ლორწოვანის ანდა ენის წყლულავანი დაზიანება/ტკივილი?	1	2	3	4
37. გქონდათ თუ არა ყლაპვის გაძნელება?	1	2	3	4
38. გქონდათ თუ არა ჩხვლეტის შეგრძნება კიდურებში?	1	2	3	4
39. გქონდათ თუ არა კომის ცვენა?	1	2	3	4
40. გქონდათ თუ არა ტკივილი მკერდის არეში	1	2	3	4
41. გქონდათ თუ არა მკლავის ან მხრის ტკივილი?	1	2	3	4
42. გქონდათ თუ არა ტკივილი სხეულის რომელიმე სხვა ნაწილში?	1	2	3	4

თუკი გქონდათ, მაშინ სად?

43. იღებთ რაიმე მედიკამენტს ტკივილისათვის?

1 დიახ 2 არა

თუკი დიახ, მაშინ რამდენად გეხმარებათ ის?

4 სტატისტიკური კვლევის მეთოდები

სტატისტიკური მეთოდოლოგიით დეტალურად აღწერეთ უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული ადრეული და გვიანი პერიოდის გართულებათა ინციდენტობა, აგრეთვე დაავადების პროგრესირების სიხშირე. თითოეული ჯგუფისათვის განისაზღვრა უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი ეფექტები (CTCAE 5.0) საერთაშორისო კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით. დამატებით ჩავატარეთ მონაცემთა სტატისტიკური ანალიზი ფუნქციური თვალსაზრისით დაჯგუფებულ გვერდით მოვლენებსა და მანიფესტირების სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.

სპეციალური მათემატიკური ფორმულებისა და მათემატიკური ანალიზის პინციპების მიხედვით რუტინულად შეფასდა ორმხრივ შემოსაზღვრული სანდოობის ინტერვალები (95% CI) და p-მნიშვნელობა (აღნიშნული მაჩვენებელი სამიზნე მონაცემებისათვის გახლდათ თვალსაჩინოდ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი- $p < 0,05$). Logrank test და კაპლან-მაიერის საშუალებით შეფასდა მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი. სამ ჯგუფს შორის ჯვარედინი სელექციურობის პრინციპით განისაზღვრა „რისკების შეფასება“ - Hazard ratio (HR). კვლევის ფარგლებში მიღებული სტატისტიკური მონაცემები გადამოწმდა და ინტერპრეტირდა SPSS v28 და MedCalc 22.001 პროგრამების ფარგლებში.

თითოეულ ჯგუფში, ცხოვრების ხარისხისა და სიმპტომური შკალის განსაზღვრის მიზნით, მკურნალობის საწყის ეტაპზე, მკურნალობის დასრულების პერიოდში და მკურნალობის დასრულებიდან რამოდენიმე თვეში (3-6 თვე) EORTC QLQ - C30 კითხვარზე დაყრდნობით, შეფასდა ჯანმრთელობის გლობალური სტატუსი, ფუნქციური და სიმპტომური შკალა. ხოლო, ფილტვის კიბოს სპეციფიკური სიმპტომატიკა შეფასებულ იქნა EORTC QLQ - C13 კითხვარის მიხედვით. აღნიშნული მაჩვენებლები რუტინულად გამოვთვალეთ „EORTC QLQ-C30 Scoring Manual“ მეთოდოლოგიით მოწოდებული სპეციალური მათემატიკური ფორმულების

გამოყენებით. სტატისტიკური ანალიზის გადამოწმების, სრულყოფისა და ინტერპრტაციისათვის კი, მონაცემთა კალკულაცია დამატებით ჩატარდა „Awell Score Browser“-ის საშუალებით.

5 კვლევის შედეგები

საკვლევ პოპულაციაში დეტალურად განვიხილეთ მწვავე და მოგვიანებით პერიოდში გამოვლენილი გართულებები, რომლებიც თითოეული ჯგუფისათვის სტატისტიკურად დავამუშავეთ და ერთმანეთს შევადარეთ. აგრეთვე განვსაზღვრეთ 1 წლიანი გადარჩენადობა და 1წლის განმავლობაში გამოვლენილი დაავადების ლოკალური/შორეული პროგრესირება. ის პაციენტები, რომლებსაც განუვითარდა დაავადების რეციდივი და პროგრესირება, გამოეთიშნენ კვლევას, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ყველაზე ადრე პროგრესირება დაფიქსირდა 6 თვის შემდგომ. შესაბამისად 90-ვე პაციენტის მონაცემები განხილულ იქნა მწვავე გართულებების კუთხით, ხოლო რაც შეეხება მოგვიანებითი გვერდითი მოვლენების პერიოდს, 11 პაციენტი გამოეთიშა კვლევას (5 პაციენტთან დაფიქსირდა ადგილობრივი პროგრესირება, ხოლო 6 პაციენტთან კი გაჩნდა ახალი კერა ფილტვსა და შორეულ სტრუქტურებში). მათი დეტალური მონაცემები ქვემოთ ცალკე იქნება განხილული. მკურნალობასთან ასოცირებული Grade 5 ხარისხის გართულება (ლეტალობა) არ დაფიქსირებულა. თითოეული ჯგუფისათვის განისაზღვრა უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი ეფექტები სიმძიმის ხარისხის მიხედვით (CTCAE 5.0). უნდა აღინიშნოს რომ, საკვლევ პოპულაციის ყველა წევრთან დაფიქსირდა თუნდაც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის (Grade I ან Grade II) მკურნალობასთან ასოცირებული გართულება. მაღალი ხარისხის (Grade 3-4) გართულებები ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში აღინიშნა 11 (36,7%) პაციენტთან, 13 (43,3%) პაციენტთან ქიმიო/იმუნოთერაპიულ ჯგუფში, ხოლო ქიმიო-სხივურის ჯგუფში 16 (53,3%) პაციენტთან.

I ჯგუფში (ქიმიოთერაპია, პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი) გამოვლენილია დრეული პერიოდის, მწვავე ჰემატოლოგიური გართულებებიდან აღსანიშნავია: ანემია ჯამში 15 (50%) პაციენტთან, მათ შორის 10 (33,3%) პაციენტთან მსუბუქი და საშუალო სიმწვავის გვერდითი ეფექტი - ხარისხი 1-2, 4 (13,3%) პაციენტთან მე-3 ხარისხის, ხოლო მე-4 ხარისხის გამოვლინდა 1 (3,3%) შემთხვევაში; ლეიკოციტოპენია დაფიქსირდა 11 (36,7%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 8 (26,7%) პაციენტთან, ხარისხი 3 3 (10%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 4 არცერთ პაციენტთან; ნეიტროპენია აღინიშნა 12 (40%) პაციენტთან, შეაბამისად ხარისხი 1-2 8 (26,7%) პაციენტთან, ხარისხი 3 3 (10%) პაციენტთან, გრეიდი 4 გართულება კი 1 (3,3%) პაციენტთან; ფებრილური ნეიტროპენია დაფიქსირდა 1 (3,3%) პაციენტთან და კლასიფიცირდა როგორც მესამე ხარისხის მოვლენა. თრომბოციტოპენია ჯამში გამოვლინდა 9 (20%) პაციენტთან, მათ შორის შედარებით დაბალი ხარისხის გართულება (გრეიდი 1-2) 6 (20%) პაციენტთან, ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 4 კი გამოვლინდა 1 (3,3%) შემთხვევაში; ლიმფოციტოპენია სულ დაფიქსირდა 5 (13,3%) პაციენტთან, რომელთაგანაც ხარისხი 1-2 დაფიქსირდა 4 (13,3%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 1 (3,3%) პაციენტთან, მე-4 ხარისხის გვერდითი ეფექტი არ გამოვლენილა. არცერთ შემთხვევაში ფებრილური თრომბოციტოპენია არ დაფიქსირებულა.

რაც შეეხება არაჰემატოლოგიური ტიპის გართულებებს, პერიფერიული ნეიროპათია გამოვლინდა 13 (43,3%) პაციენტთან, მათგან ხარისხი 1-2 მოვლენა 11 (36,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან; პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია დაფიქსირდა 4 (13,3%) შემთხვევაში, ართრალგია 3 (10%) შემთხვევაში, მიალგია 2 (6,7%) შემთხვევაში და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც I-II ხარისხის გართულება; ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივი გვერდითი ეფექტები, კერძოდ შფოთი და უძილობა დაფიქსირდა შესაბამისად 4 (13,3%) და 3 (10%) პაციენტთან; კარდიოლოგიური გართულებებიდან აღსანიშნავია ძირითადად დისრითმული ბრადიკარდია, რომელიც 5 (16,7%) პაციენტთან გამოვლინდა; სასუნთქი სისტემის მხრივ პნევმონიტი გამოვლინდა 1 (3,3%) პაციენტთან, პნევმონია 1 (3,3%) პაციენტთან, ხოლო დისპნეა 2 (6,7%)

პაციენტთან, რომელთაგანაც ყველა კლასიფიცირდა როგორც მკურნალობასთან ასოცირებული I-II ხარისხის გვერდითი მოვლენა. საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ დაფიქსირდა მხოლოდ დაბალი დასაშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) მოვლენები: ეზოფაგაგითი 1 (3,3%) პაციენტთან, დისფაგია აგრეთვე 1 (3,3%) პაციენტთან, მუკოზიტი 4 (13,3%) პაციენტთან, დიარეა 7 (23,3%) პაციენტთან, კონსტიპაცია 4 (13,3%) პაციენტთან, ხოლო გენერალიზებულ ინტოქსიციასთან ასოცირებული - გულისრევა და ღებინება, შესაბამისად 7 (23,3%) და 6 (20%) პაციენტთან. ზოგადი მოვლენებიდან: ხარისხი 1-2 უმადობა 3 (10%) პაციენტთან, I-II ხარისხის წონაში კლება 5 (16,7%) პაციენტთან და საერთო სისუსტე აღინიშნა ჯამში 12 (40%) პაციენტთან, მათგან ხარისხი 1-2 9 (30%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 3 (10%) პაციენტთან. ღვიძლის მიერი მოვლენებიდან აღსანიშნავია მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) გართულებები: ღვიძლის ფერმენტების დონის მატება (ასპარტატამინოტრანსფერაზა 3 (10%) შემთხვევაში, ალანიამინოტრანსფერაზა 4 (13,3%) შემთხვევაში, გამაგლუტამინტრანსფერაზა 2 (6,7%) შემთხვევაში), ჰიპოალბუმინემია 2 (6,7%) პაციენტთან. მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) ნეფროტოქსიკური მოვლენებიდან: კრეატინინის დონის ელევაცია დაფიქსირდა 4 (13,3%) პაციენტთან, ხოლო ჰიპომაგნეზემია 2 (6,7%) პაციენტთან. გრეიდი 1-2 დერმატოლოგიური გვერდითი ეფექტებიდან საყურადღებო გახლდათ: ალოპეცია 21 (70%) პაციენტთან, გამონაყარი 3 (10%) პაციენტთან, ხოლო ქავილი 2 (6,7%) პაციენტთან.

მოვლენები (n,%)	გართულებათა სიმძიმე			
	ხარისხი 1-2	ხარისხი 3	ხარისხი 4	ჯამი
ანემია	10(33,3%)	4(13,3%)	1(3,3%)	15(50%)
ლეიკოციტოპენია	8(26,7%)	3(13,3%)	0	11(36,7%)
ნეიტროპენია	8(26,7%)	3(10%)	1(3,3%)	12(40%)
თრომბოციტოპენია	6(20%)	2(6,7%)	1(3,3%)	9(30%)

ლიმფოციტოპენია	4(13,3%)	1(3,3%)	0	5(16,7%)
ნეიროპათია	11(36,7%)	2(6,7%)	0	13(43,3%)
სენს. ნეიროპათია	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
ართრალგია	3(10%)	0	0	3(10%)
მიალგია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
უძილობა	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
შფოთვა	3(10%)	0	0	3(10%)
კარდიოტოქსიკურობა	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
პნევმონიტი	1(3,3%)	0	0	1(3,3%)
პნევმონია	1(3,3%)	0	0	1(3,3%)
დისპნეა	1(3,3%)	0	0	1(3,3%)
ეზოფაგაიტი	1(3,3%)	0	0	1(3,3%)
დისფაგია	1(3,3%)	0	0	1(3,3%)
მუკოზიტი*	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
გულისრევა	7(23,3%)	0	0	7(23,3%)
ღებინება	6(20%)	0	0	6(20%)
დიარეა	7(23,3%)	0	0	7(23,7%)
კონსტიპაცია	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
კოლიტი	0	0	0	0
უმადლობა	3(10%)	0	0	3(10%)

წონაში კლება	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
სისუსტე	9(30%)	3(10%)	0	12(40%)
AST>	3(10%)	0	0	3(10%)
ALT >	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
GGT >	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ჰიპოალბუმინემია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ჰიპოთიროიდიზმი	0	0	0	0
ჰიპერგლიკემია	0	0	0	0
AKI	4(6,7%)	0	0	4(13,3%)
ჰიპომაგნეზემია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ალოპეცია	21(70%)	0	0	21(46,7%)
გამონაყარი	3(10%)	0	0	3(10%)
ქავილი	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)

ცხრილი 4.1 ქიმიოთერაპიულ (I) ჯგუფში განვითარებული მკურნალობასთან ასოცირებული მწვავე გართულებები *იგულისხმება ორალური მუკოზიტი

II ჯგუფში (იმუნო/ქიმიოთერაპია, გამოვლენილი გართულებები, ქიმიო-სხივურისმსგავსად, მეტად კომპლექსურია, რაც განპირობებულია ქიმიოთერაპიულიპრეპარატებისა და ცემიპლიმაბის ეფექტების თანდართულობით. ყველა ის მოვლენარაც დაფიქსირდა I ჯგუფში განმეორდა იმუნო/ქიმიოთერაპიის ჯგუფში, ხოლოზოგიერთი შემთხვევაში გარკვეული გართულებების მანიფესტირების ხარისხიგახლდათ უფრო მაღალი და ინტენსიური. ადრეული გართულებებიდანაღსანიშნავია ჰემატოლოგიური გართულებები, კერძოდ: ანემია 17

(56,7%)პაციენტთან, მათ შორის 11 (36,7%) პაციენტთან ხარისხი 1-2, 5 (16,7%) პაციენტთან ხარისხი 3, ხოლო ხარისხი 4 გამოვლინდა 1 (3,3%) შემთხვევაში; ლეიკოციტოპენია დაფიქსირდა 12 (40%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 9 (30%) პაციენტთან, ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 4 1 (3,3%) პაციენტთან; ნეიტროპენია აღინიშნა 13 (43,3%) პაციენტთან, შეაბამისად ხარისხი 1-2 8 (26,7%) პაციენტთან, ხარისხი 3 4 (13,3%) პაციენტთან, ხარისხი 4 გართულება კი 1 (3,3%) პაციენტთან; თრომბოციტოპენია ჯამში გამოვლინდა 9 (30%) პაციენტთან, მათ შორის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის გართულება (გრეიდი 1-2) 6 (20%) პაციენტთან, ხარისხი 3 3 (10%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 4 კი არ დაფიქსირებულა; ლიმფოციტოპენია სულ გამოვლინდა 6 (20%) პაციენტთან, მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) გვერდითი მოვლენა აღინიშნა 5 (16,6%) პაციენტთან, ხოლო III ხარისხის 1 (3,3%) პაციენტთან. არცერთ შემთხვევაში ფებრილური ნეიტროპენია ან თრომბოციტოპენია არ დაფიქსირებულა.

არაჰემატოლოგიური ტიპის გართულებებიდან აღსანიშნავი გახლდათ პერიფერიული ნეიროპათია, რომელიც ჯამში გამოვლინდა 14 (46,7%) პაციენტთან, მათგან ხარისხი 1-2 მოვლენა 14 (3%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან; პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია დაფიქსირდა 5 (16,7%) შემთხვევაში, ათრაღია 8 (26,7%) შემთხვევაში, მიაღვან (20%) შემთხვევაში და ყველა მათგანი კლასიფიცირდაროგორც ხარისხი 1-2; ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივი გვერდითი ეფექტები, კერძოდ შფოთი და უძილობა დაფიქსირდა შესაბამისად 3 (10%) და 5 (16,7%) პაციენტთან; I ჯგუფის მსაგავსად კარდიოლოგიური გართულებებიდან გამოსარჩევი გახლდათ სინუსური ბრადიკარდია, რომელიც 5 (16,7%) პაციენტთან გამოვლინდა; სასუნთქი სისტემის მხრივი მოვლენებიდან: პნევმონიტი 3 (10%) პაციენტთან, პნევმონია 1 (3,3%) პაციენტთან, ხოლო დისპნეა 2 (6,7%) პაციენტთან გამოვლინდა, რომელთაგანაც ყველა კლასიფიცირდა როგორც მკურნალობასთან ასოცირებული I-II ხარისხის გვერდითი მოვლენა. საკვლევი პოპულაციის სხვა ჯგუფებთან (ქიმიოთერაპიული და ქიმიო-სხივური) შედარებით საკმაოდ საინტერესო და უფრო მაღალი ინციდენტობა დაფიქსირდა საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ,

სადაც არ იგულისხმება საყლაპავისმიერი მოვლენები: დაბალი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) ეზოფაგიტი 2 (6,7%) შემთხვევა და დისფაგია აგრეთვე 2 (6,7%) შემთხვევა. ოდნავ უფრო მაღალსიხშირით აღინიშნა (თუმცა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავების გარეშე) გულისრევა 9 (30%) პაციენტთან, ლებინება 8 (23,3%) პაციენტთან, მუკოზიტი 5(16,7%) შემთხვევაში და კონსტიპაცია 5 (16,7%) პაციენტთან, ყველა კლასიფიცირდაროგორც გრეიდი 1-2 მოვლენა. გაცილებით მაღალი ინციდენტობით გამოვლინდა:დიარეა ჯამში 11 (%) პაციენტთან, მათ შორის გრეიდი 1-2 10 (33,3%) პაციენტთან,ხოლო გრეიდი 3 1 (3,3%) პაციენტთან; ექსკლუზიურად II ჯგუფში 4 (13,3%)პაციენტთან დაფიქსირდა იმუნოთერაპიით გამოწვეული I-II ხარისხისკოლიტი(„იმუნური კოლიტი“); აგრეთვე უფრო მაღალი სიხშირით გამოვლინდა უმადობა- 6(20%) შემთხვევა და წონაში კლება- 8 (26,7%) შემთხვევა. ორივე მათგანი შეფასდაროგორც ხარისხის 1-2 მოვლენა. ზოგადი საერთო სისუსტე(თითქმის I ჯგუფის ანალოგიური სიხშირით) ჯამში გამოვლინდა 13 (43,3%) პაციენტთან, მათგან ხარისხი 1-2 10 (33,3%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 3 (10%) პაციენტთან. ღვიძლისმიერი მოვლენები (ფერმენტების დონის მატება) მკვეთრად მაღალი გახლდათ დანარჩენ ორ ჯგუფთან შედარებით, კერძოდ: ხარისხი 1-2 ასპარტატამინოტრანსფერაზას დონის ელევაცია 7 (23,3%) შემთხვევაში; ალანინამინოტრანსფერაზას დონის ელევაცია ჯამში 7 (23,3%) შემთხვევაში, მათგან ხარისხი 1-2 6 (20%) შემთხვევაში და ხარისხი 3 1 (3,3%) შემთხვევაში; 6 (20%) შემთხვევაში ხარისხი 1-2 გამაგლუტამინტრანსფერაზას დონის ელევაცია; 5 (16,7%)პაციენტთან დაფიქსირდა ხარისხი 1-2 ჰიპოალბუმინემია. უნდა აღინიშნოს რომ არცადრეულ და არც მოგვიანებით პერიოდში იმუნოთერაპიასთან ასოცირებულიჰეპატიტი კვლევის ერთ წლიანი ხანგრძლივობის პერიოდში არ გამოვლენილა.ორივე ჯგუფთან შედარებით მკურნალობასთან ასოცირებული ენდოკრინოლოგიური გართულებები გამოვლინდა უფრო მაღალი სიხშირით, ხარისხი 1-2 ჰიპერგლიკემია 6 (20%) პაციენტთან და ჰიპოთირეოზი 5 (16,7%)შემთხვევაში.I-II ხარისხისნეფროტოქსიკური მოვლენებიდან: კრეატინინის დონის ელევაცია დაფიქსირდა 5 (13,3%) პაციენტთან, ხოლო ჰიპომაგნეზემია 2 (6,7%) პაციენტთან. დერმატოლოგიური გვერდითი ეფექტებიდან

გახლდათ ოდნავ მეტი სიხშირით დაფიქსირდა ალოპეცია 23 (76,7%) პაციენტთან, ხოლო გამონაყარი 8 (26,7%) დაქავილი 6 (20%), საგრძნობლად მაღალი ინციდენტობით გამოავლინდა იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში, თუმცა ყველა დერმატოლოგიური გვერდითი მოვლენა შეფასდა როგორც მსუბუქი და საშუალო ხარისხის(გრეიდი 1-2) ეფექტი.

მოვლენები(n,%)	გართულებათა ხარისხი			
	ხარისხი1-2	ხარისხი 3	ხარისხი 4	ჯამი
ანემია	11(33,3%)	5(13,3%)	1(3,3%)	17(56,7%)
ლეიკოციტოპენია	9(30%)	2(6,7%)	1(3,3%)	12(40%)
ნეიტროპენია	8(23,3%)	4(13,3%)	1(3,3%)	13(43,3%)
თრომბოციტოპენია	6(20%)	3(10%)	0	9(30%)
ლიმფოციტოპენია	5(16,7%)	1(3,3%)	0	6(20%)
ნეიროპათია	12(36,7%)	2(10%)	0	14(46,7%)
სენს. ნეიროპათია	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
ართრალგია	8(26,7%)	0	0	8(26,7%)
მიალგია	6(20%)	0	0	6(20%)
უძილობა	3(10%)	0	0	3(10%)
შფოთვა	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
კარდიოტოქსიკურობა	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
პნევმონიტი	3(10%)	0	0	3(10%)

პნევმონია	1(3,3%)	0	0	1(3,3%)
დისპნეა	2(6,7%)	0	0	1(3,3%)
ეზოფაგატი	1(3,3%)	0	0	2(6,7%)
დისფაგია	1(3,3%)	0	0	4(13,3%)
მუკოზიტი*	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
გულისრევა	9(30%)	0	0	9(30%)
ღებინება	8(26,7%)	0	0	8(26,7%)
დიარეა	10(33,3%)	1(3,3%)	0	11(36,7%)
კონსტიპაცია	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
კოლიტი**	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
უმადობა	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
წონაში კლება	7(23,3%)	0	0	7(23,3%)
სისუსტე	10(30%)	3(10%)	-	13(43,3%)
AST >	7(23,3%)	0	0	7(23,3%)
ALT >	6(13,3%)	1(3,3%)	0	7(23,3%)
GGT >	6(20%)	0	0	6(20%)
ჰიპოალბუმინემია	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
ჰიპოთიროიდიზმი	4(16,7%)	0	0	4(16,7%)
ჰიპერგლიკემია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
კრეატინინი >	5(16,7%)	0	0	5(13,3%)

ჰიპომაგნეზემია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ალოპეცია	23(76,7%)	0	0	23(76,7%)
გამონაყარი	8(26,7%)	0	0	8(26,7%)
ქავილი	6(20%)	0	0	6(20%)

ცხრილი 4.2 იმუნო/ქიმიოთერაპიულ (II) ჯგუფში განვითარებული მკურნალობასთან ასოცირებული ადრეული/მწვავე გართულებები.

* იგულისხმება ორალური მუკოზიტი

** კოლიტის მოვლენებში მოიაზრება უშუალოდ იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული „იმუნური კოლიტი“

III ჯგუფში, სადაც პაციენტებს უტარდებოდათ რადიკალური ქიმიო-სხვიური თერაპია, მკურნალობასთან ასოცირებული გვერდითი ეფექტები მეტად მარავალფეროვანი და კომპლექსური გახლდათ. ჰემატოლოგიური ტიპის გართულებებიდან აღსანიშნავია: ანემია 13 (43,3%) პაციენტთან, მათ შორის 10 (33,3%) პაციენტთან ხარისხი 1-2, 3 (10%) პაციენტთან ხარისხი 3, ხოლო ხარისხი 4 არ გამოვლენილა; ლეიკოციტოპენია დაფიქსირდა 10 (33,3%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 2 (6,7%) პაციენტთან, ხარისხი 3 კი - 2 (6,7%) პაციენტთან; ნეიტროპენია ჯამში აღინიშნა 11 (36,7%) პაციენტთან, შეაბამისად ხარისხი 1-2 8 (26,7%) პაციენტთან, ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან, ხარისხი 4 გართულება კი 1 (3,3%) პაციენტთან; ფებრილური ნეიტროპენია ჯამში გამოვლინდა 2 (6,7%) პაციენტთან, მათ შორის 1 (3,3%) იყო მესამე ხარისხის, ხოლო 1 (3,3%) შემთხვევა კლასიფიცირდა რგორც მეოთხე ხარისხის გვერდითი ეფექტი.

თრომბოციტოპენია ჯამში გამოვლინდა 8 (26,7%) პაციენტთან, მათ შორის შედარებით მსუბუქი და საშუალო ხარისხის გართულება (გრეიდი 1-2) 7 (23,3%) პაციენტთან,

ხარისხი 3 კი - 1 (3,3%) პაციენტთან; ლიმფოციტოპენია სულ გამოვლინდა 6 (20%) პაციენტთან, მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) გვერდითი მოვლენა აღინიშნა 4 (13,3%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3(6,7%) პაციენტთან. დანარჩენი ჯგუფების მსგავსად, ფებრილური თრომბოციტოპენიის შემთხვევა არ დაფიქსირებულა.

რაც შეეხება არაჰემატოლოგიური ტიპის გართულებებს, პერიფერიული ნეიროპათია განვითარდა 12 (40%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 11 (36,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი -3 მხოლოდ 1 (3,3%) პაციენტთან. აღსანიშნავია რომ, მხრის წნულის გარდამავალი, შედარებით მსუბუქი ხასიათის (გრეიდი 1-2) ნეიროპათია გამოვლინდა 2 (6,7%) პაციენტთან და არ გახლდათ კლინიკურად განსაკუთრებით საყურადღებო. ართრალგია 3 (10%) შემთხვევაში, აგრეთვე მიაღვია 3 (10%) შემთხვევაში და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2; ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივი გვერდითი ეფექტები, კერძოდ შფოთი და უძილობა დაფიქსირდა შესაბამისად 3(10%) და 4(10%) პაციენტთან; დანარჩენ ჯგუფებთან შედარებით გაცილებით მაღალ პროცენტში დაფიქსირდა კარდიოლოგიური, სასუნთქი სისტემისა და საყლაპავისმიერი სიმპტომები.

კარდიოტოქსიკური გართულებები ჯამში გამოვლინდა 8 (26,7%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 5 (16,7%) პაციენტთან, ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 4 1 (3,3%) პაციენტთან. უმთავრესი კარდიოლოგიური ეფექტი გახლდათ პერიკარდიტი 6 (20%) შემთხვევაში და სინუსური ბრადიკარდია 2 (6,7%) შემთხვევაში. სასუნთქი სისტემის მხრივ პნევმონიტი აღინიშნა 13 (43,3%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 11 (36,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან; დისპნეა ჯამში 7 (23,3%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 5 (16,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან; შედარებით ნაკლები ინციდენტობით გახლდათ პნევმონია -2 (6,7%) პაციენტთან და კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2.

ეზოფაგიტი ჯამში დაფიქსირდა 10 (33,3%) პაციენტთან, საიდანაც ხარისხი 1-2 6 (20%) პაციენტთან, ხარისხი 3 (10%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 4 1 (3,3%) პაციენტთან.

დისფაგია აღინიშნა 6 (20%) პაციენტთან, ხარისხი 1-2 4 (13,3%) პაციენტთან, ხარისხი 3 2 (6,7%) პაციენტთან. საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ მსუბუქი დასაშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) მოვლენებიდან აღსანიშნავია: მუკოზიტი 2 (6,7%) პაციენტთან, დიარეა 5 (16,7%) პაციენტთან, კონსტიპაცია 3 (10%). რაც შეეხება გენერალიზებულ ინტოქსიკაციურ მოვლენებს, გულისრევა და ღებინება თანაბარი რაოდენობით, კერძოდ 7-7 (23,3%) შემთხვევაში დაფიქსირდა. ზოგადი ხასიათის მოვლენებიდან საყურადღებო გახლდათ: ხარისხი 1-2 უმადობა 4 (10%) პაციენტთან; წონაში კლება 6 (16,7%) პაციენტთან, მათ შორის ხარისხი 1-2 5 (16,7%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 1 (3,3%) პაციენტთან; საერთო სისუსტე აღინიშნა ჯამში 14 (46,7%) პაციენტთან, მათგან ხარისხი 1-2 10 (33,3%) პაციენტთან, ხოლო ხარისხი 3 4 (13,3%) პაციენტთან. ღვიძლისმიერი მოვლენებიდან აღსანიშნავია მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) გართულებები: ღვიძლის ფერმენტების დონის მატება (ასპარტატამინოტრანსფერაზა 3 (10%) შემთხვევაში, ალანინამინოტრანსფერაზა 3 (10%) შემთხვევაში, გამაგლუტამინტრანსფერაზა 2 (6,7%) შემთხვევაში), ჰიპოალბუმინემია 2 (6,7%) პაციენტთან. მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) ნეფროტოქსიკური მოვლენებიდან: კრეატინინის დონის ელევაცია დაფიქსირდა 3 (10%) პაციენტთან, ხოლო ჰიპომაგნეზემია 2 (6,7%) პაციენტთან. ხარისხი 1-2 დერმატოლოგიური გვერდითი ეფექტებიდან საყურადღებო გახლდათ: ალოპეცია 20 (66,7%) პაციენტთან, გამონაყარი 2 (6,7%) პაციენტთან, ხოლო ქავილი აგრეთვე 2 (6,7%) პაციენტთან.

მოვლენები (n,%)	გართულებათა ხარისხი			
	ხარისხი 1-2	ხარისხი 3	ხარისხი 4	ჯამი
ანემია	10(33,3%)	3(10%)	0	13(43,3%)
ლეიკოციტოპენია	8(26,7%)	2(6,7%)	0	10(33,3%)
ნეიტროპენია	8(26,7%)	2(6,7%)	1(3,3%)	11(36,7%)

თრომბოციტოპენია	7(23,3%)	1(3,3%)	0	8(26,7%)
ლიმფოციტოპენია	4(13,3%)	2(6,7%)	0	6(20%)
ნეიროპათია	11(33,3%)	1(3,3%)	0	12(40%)
სენსორული ნეიროპათია	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
ართრალგია	3(10%)	0	0	3(10%)
მიალგია	3(10%)	0	0	3(10%)
უძილობა	3(10%)	0	0	3(10%)
შფოთვა	4(13,3%)	0	0	4(13,3%)
კარდიოტოქსიკურობა	5(16,7%)	2(6,7%)	1(3,3%)	8(26,7%)
პნევმონიტი	11(33,3%)	2(6,7%)	0	13(43,3%)
პნევმონია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
დისპნეა	5(16,7%)	2(6,7%)	0	7(23,3%)
ეზოფაგიტი	6(20%)	3(10%)	1(3,3%)	10(33,3%)
დისფაგია	4(13,3%)	2(6,7%)	0	6(20%)
მუკოზიტი *	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
გულისრევა	7(23,3%)	0	0	7(23,3%)
ღებინება	7(16,7%)	0	0	7(23,3%)
დიარეა	5(16,7%)	0	0	5(16,7%)
კონსტიპაცია	3(10%)	0	0	3(10%)
კოლიტი	0	0	0	0

უმადობა	4(10%)	0	0	4(13,3%)
წონაში კლება	5(16,7%)	1(3,3%)	0	6(20%)
სისუსტე	10(33,3%)	4(13,3%)	0	14(46,7%)
AST >	3(10%)	0	0	3(10%)
ALT >	3(10%)	0	0	3(10%)
GGT >	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ჰიპოალბუმინემია	2(6,7%)	0	0	3(10%)
ჰიპოთიროიდიზმი	0	0	0	0
ჰიპერგლიკემია	0	0	0	0
კრეატინინი >	3(10%)	0	0	3(10%)
ჰიპომაგნეზემია	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ალოპეცია	20(66,7%)	0	0	20(66,7%)
გამონაყარი	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)
ქავილი	2(6,7%)	0	0	2(6,7%)

ცხრილი 4.3 ქიმიო-სხივურის (III) ჯგუფში განვითარებული მკურნალობასთან ასოცირებული მწვავე გართულები.

* იგულისხმება ორალური მუკოზიტი

შევაჯამოთ ადრეული პერიოდისკლინიკური თვალსაზრისითა და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გართულებები, კერძოდ: ანემია I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში გამოვლინდა ჯამში 15 (50%) პაციენტთან (95% CI, 9.088 - 15.045), II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში) 17 (56,7%) პაციენტთან (95% CI, 12.112 - 18.124), III

(ქიმიო-სხივურის ჯგუფში) 13 (43,3%) პაციენტთან(95% CI, 5.291 to 9.632), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {10.047 to 13.731}; p=0.0008); ლეიკოციტოპენია I ჯგუფში დაფიქსირდა 11 (36,7%) პაციენტთან(95% CI, 7.454 - 13.879), II ჯგუფში 12 (40%) პაციენტთან(95% CI, 12.183 - 19.356), III ჯგუფში 10 (33,3%) პაციენტთან (95% CI, 5.249 - 9.551) , ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {9.327 to 13.673};p=0.0037); I ჯგუფში ნეიტროპენია აღინიშნა 12 (40%) პაციენტთან(95% CI, 7.454 - 13.879), II ჯგუფში 13 (43,3%) პაციენტთან (95% CI, 10.081 to 17.611), III ჯგუფში 11 (36,7%) პაციენტთან (95% CI, 5.853 - 10.874), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {9.788 - 14.039};p=0.0178); I ჯგუფში თრომბოციტოპენია გამოვლინდა 9 (30%)პაციენტთან (95% CI,5.482 - 13.185) II ჯგუფში 9 (30%) პაციენტთან(95% CI, 9.719 - 19.836), III ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან(95% CI, 5.516 - 11.817), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {8.422 - 13.430} p = 0.0866);

I ჯგუფში ლიმფოციტოპენია დაფიქსირდა 5 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 13.202 to 19.198), II ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან (95% CI, 13.100 - 20.233) , III ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან(95% CI, 7.871 - 12.795),ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI,{12.104 - 16.484} p=0.0162);

I ჯგუფში ნეიროპათია აღინიშნა 13 (43,3%) პაციენტთან(95% CI, 12.327 - 18.134), , მათ შორის გრეიდი 3 2 (6,7%) პაციენტთან;II ჯგუფში 14 (46,7%) პაციენტთან(95% CI, 12.771 - 19.229), მათ შორის გრეიდი 3 2 (6,7%) პაციენტთან; III ჯგუფში 12 (40%) პაციენტთან(95% CI, 7.837 - 12.163), მათ შორის გრეიდი 3 1 (3,3%) პაციენტთან;ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {12.173- 15.827}, p = 0.0022);

კარდიოტოქსიკურობა I ჯგუფში გამოვლინდა 5 (16,7%) შემთხვევაში(95% CI, 16.107 - 20.293), ყველა მათგანი გახლდათ სინუსური ბრადიკარდია და მიეკუთვნებოდა მსუბუქ ან საშუალო სიმძიმის გრეიდი 1-2 გართულებას; თითქმის ანალოგიური მაჩვენებელი დაფიქსირდა II ჯგუფში, სადაც გრეიდი 1-2 სინუსური ბრადიკარდია დაფიქსირდა 4 (13,3%) შემთხვევაში (95% CI, 14.320 - 21.180), III ჯგუფში კარდიოტოქსიკურობა, დანარჩენ ჯგუფებთან შედარებით, გაცილებით მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა. ჯამში

აღინიშნა 8 (26,7%) შემთხვევა (95% CI, 8.563 - 12.187) , საიდანაც 5 (16,7%) კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის ეფექტი (გრეიდი 1-2), ხოლო 3 (10%) მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) მოვლენა; ზოგადად სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {12.175 - 16.678} p = 0.0028).

I ჯგუფში პნევმონიტი დაფიქსირდა 1 (3,3%) შემთხვევაში (95% CI, 20.000 - 20.000), II ჯგუფში 3 (10%) შემთხვევაში (95% CI, 18.486 - 24.181) ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2; III ჯგუფში პნევმონიტი გაცილებით მაღალი ინციდენტობით დაფიქსირდა, ჯამში 13 (43,3%) პაციენტთან, საიდანაც გრეიდი 3 აღინიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 10.984 - 16.246), ზოგადად სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {12.799 - 17.907} p = 0.0782).

დისპნეა I ჯგუფში გამოვლინდა 1 (3,3%) შემთხვევაში (95% CI, 20.000 - 20.000), II ჯგუფში 2 (6,7%) შემთხვევაში (95% CI, 18.040 - 21.960) და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც I/II ხარისხის მოვლენა; III ჯგუფში დაფიქსირდა 7 (23,3%) პაციენტთან, საიდანაც ხარისხი 3 აღინიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 10.644 - 16.499), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {12.709 - 18.291} p = 0.1105).

ეზოფაგატი I ჯგუფში დაფიქსირდა 1 (3,3%) შემთხვევაში (95% CI, 18.000 - 18.000), II ჯგუფში 2 (6,7%) შემთხვევაში (95% CI, 14.560 - 20.440) და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2 მოვლენა; III ჯგუფში აღნიშნული ეფექტი (პნევმონიტისა და დისპნეას მსგავსად) მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირით გამოვლინდა ჯამში 10 (33,3%) პაციენტთან, საიდანაც ხარისხი 3-4 აღინიშნა 4 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 8.461 - 11.739), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {9.629 - 14.064} p = 0.0853).

I ჯგუფში დისფაგია დაფიქსირდა 1 (3,3%) პაციენტთან (95% CI, 17.000 - 17.000), II ჯგუფშიც აგრეთვე 1 (3,3%) პაციენტთან (95% CI, 19.000-19.000) ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც გრეიდი 1-2 მოვლენა; III ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან, საიდანაც ხარისხი 3 აღინიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 9.987 - 17.286), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {12.359 - 18.104} p = 0.1212).

ართრალგია I ჯგუფში გამოვლინდა 3 (10%) პაციენტთან(95% CI, 11.043 - 18.816),II ჯგუფში დანარჩენ პოპულაციასთან შედარებით ყველაზე მაღალი ინციდენტობით, ჯამში 8 (26,7%) პაციენტთან (95% CI, 12.209 - 21.774), ხოლო III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, 9.253 - 14.311), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {13.742 - 18.864} p = 0.03837). აღნიშნული ეფექტი ყველა შემთხვევაში იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმწვავის.

ართრალგიის მსგავსად გასტროინტესტინური და ღვიძლისმიერი გვერდითი ეფექტების უმრავლესობა გაცილებით მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში, კერძოდ: I ჯგუფში დიარეა აღინიშნა 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 8.067 - 15.361), II ჯგუფში 11 (33,3%) პაციენტთან (95% CI, 12.630-19.551), მათ შორის ხარისხი 3 1 (3,3%) პაციენტთან, III ჯგუფში 5 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 5.165 - 12.435), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {10.770 - 15.578} p = 0.0282). რაც შეეხება, ზოგადად გასტროინტესტინური მოვლენების ჯამურ ინციდენტობას (დიარეა, კონსტიპაცია, კოლიტი), I ჯგუფში გამოვლინდა 11 შემთხვევა (95% CI, 10.633 - 16.822), II ჯგუფში 20 (3,3%) შემთხვევა (95% CI, 12.894-18.806); III ჯგუფში 11 შემთხვევა (95% CI, 9.458 - 13.633), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {12.401 - 15.933} p = 0.0355). აღსანიშნავია, რომ კოლიტი დაფიქსირდა მხოლოდ II ჯგუფში.

ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) დონის მატება I ჯგუფში აღინიშნა 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, 13.486 - 19.181), II ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 17.039 - 22.676), III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, 11.938 - 15.395), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {15.446 - 19.785} p = 0.0290).

ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT) დონის მატება I ჯგუფში დაფიქსირდა 4 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 14.913 - 19.587), II ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 17.053 - 22.376), III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, 12.605 - 16.062), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {16.060 - 20.083} p = 0.0578).

ზოგადი ღვიძლისმიერი მოვლენების (AST>, ALT>, GGT>, ჰიპოალბუმინემია) ჯამური სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით: I ჯგუფში გამოვლინდა 11 შემთხვევა (95% CI, 14.914 - 18.541), II ჯგუფში 20 (3,3%) შემთხვევა (95% CI, 17.704-20.776); III ჯგუფში

11შემთხვევა (95% CI, 13.813 - 16.550), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {16.623 - 18.782} p = 0.0040).

ნეფროტოქსიკურობის მხრივ აღსანიშნავი გახლდათ კრეატინინის მატება, რომელიც მეტნაკლებად თანაბარი სიხშირით დაფიქსირდა პოპულაციაში და კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2 მოვლენა. I ჯგუფში გამოვლინდა 4 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 13.324 - 19.176), II ჯგუფში 5 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 14.228 - 20.972), III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, 8.486 - 14.181), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {13.327 - 17.840} p = 0.0276).

ზოგადი ინტოქსიკაციის კუთხით, გულისრევის შეგრძნება და ღებინება ოდნავ მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა II ჯგუფში, თუმცა დანარჩენ პოპულაციასთან შედარებით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლენილა. გულისრევის შეგრძნება I ჯგუფში გამოვლინდა 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 11.913 - 19.107), II ჯგუფში 9 (30%) პაციენტთან (95% CI, 9.033 - 20.316), III ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 8.565 - 15.241), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {10.968 - 17.183} p = 0.0417). ღებინება I ჯგუფში გამოვლინდა 6 (20%) პაციენტთან (95% CI, 10.867 - 18.032), II ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან (95% CI, 9.788 - 18.796), III ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 7.605 - 15.011), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {10.068 - 16.135} p = 0.0487).

ზოგადი ხასიათის მოვლენებიდან გამოსარჩევი გახლდათ წონაში კლება და სისუსტე. ჯამური ინციდენტობა თითქმის თანაბრად გამოვლინდა მთლიან პოპულაციაში, თუმცა შედარებით უფრო მწვავე ხასიათით აღინიშნა ქიმიო-სხივურის პაციენტებში. წონაში კლება I ჯგუფში დაფიქსირდა 5 (16,7%) შემთხვევაში (95% CI, 14.582 - 18.218), II ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 16.344 - 21.085), III ჯგუფში 6 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, 7.643 - 14.357), მათ შორის ხარისხ 3 1 (3,3%) პაციენტთან; სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {13.361 - 17.639} p = 0.0055). ზოგადი საერთო სისუსტე I ჯგუფში გამოვლინდა ჯამში 12 (40%) პაციენტთან (95% CI, 14.723 - 17.277), მათ შორის ხარისხი 3 (10%) აციენტთან; II ჯგუფში ჯამში 13 (43,3%) პაციენტთან (95% CI, 17.437 - 20.871), მესამე ხარისხის კი 3 (10%) პაციენტთან; III ჯგუფში ჯამში 14 (46,7%) პაციენტთან (95% CI, 8.198 -

11.230), მათ შორის ხარისხი 3 4 (16,7%) პაციენტთან; სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {13.259 - 16.331} $p < 0.0001$).

დერმატოლოგიური ეფექტებიდან, ხარისხი 1-2 ზუდობრივი ალოპეცია მეტნაკლებად თანაბარი სიხშირით გამოვლინდა, კერძოდ: I ჯგუფში 21 (70%) პაციენტთან (95% CI, 12.227 - 15.583), II ჯგუფში 23 (76,7%) პაციენტთან (95% CI, 13.694 - 17.089), III ჯგუფში 20 (66,7%) პაციენტთან (95% CI, 10.226 - 12.974), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {12.729 - 14.709} $p = 0.0018$). რაც შეეხება გამონაყარსა და ქავილს, მნიშვნელოვნად მაღალი ინციდენტობით გამოვლინდა II ჯგუფში, ხოლო სიმძიმის მიხედვით ყველა შემთხვევა კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2. გამონაყარი: I ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, 15.982 - 19.756), II ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან (95% CI, 16.882 - 21.043), III ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 11.033 - 14.220), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {15.814 - 20.011} $p = 0.04931$). ქავილი: I ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 16.032 - 18.796, II ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან (95% CI, 17.179 - 20.994), III ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 10.639 - 13.844), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {15.730 - 20.355} $p = 0.0874$). მათი ჯამური ინციდენტობის სტატისტიკური ანალიზით მივიღეთ: I ჯგუფში 5 შემთხვევა (95% CI, 16.614 - 19.386), II ჯგუფში 14 შემთხვევა (95% CI, 17.286 - 21.571), III ჯგუფში 4 შემთხვევა (95% CI, 10.780 - 13.720), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {16.139 - 19.600} $p = 0.0001$).

I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) ჰემატოლოგიური გართულებებიდან აღსანიშნავია: ანემია 5 (16,7%) პაციენტთან, ლეიკოციტოპენია 3 (10%) პაციენტთან; ნეიტროპენია 4 (13,3%) პაციენტთან და თრომბოციტოპენია 3 (10%) პაციენტთან. არაჰემატოლოგიური მძიმე ხარისხის ეფექტებიდან პერიფერიული ნეიროპათია დაფიქსირდა 2 (10%) პაციენტთან, ზოგადი საერთო სისუსტე კი 3 (10%) ინდივიდთან; რაც შეეხება მეოთხე ხარისხის გართულებებს, გამოვლინდა 3 პაციენტთან და ყველა მათგანი გახლდათ ჰემატოლოგიური ტიპის, კერძოდ: ანემია 1 (3,3%) შემთხვევაში. ნეიტროპენია 1 (3,3%) შემთხვევაში და თრომბოციტოპენია 1 (3,3%) შემთხვევაში.

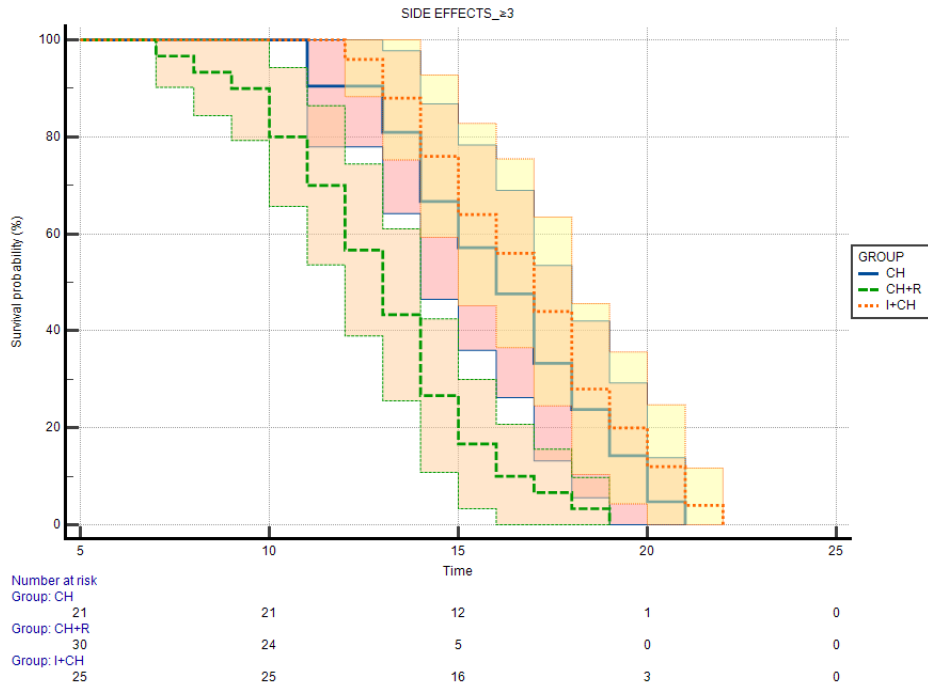
II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) მიელოტოქსიკური მოვლენებიდან აღსანიშნავია: ანემია 6 (16,7%) პაციენტთან, ლეიკოციტოპენია 3 (10%) პაციენტთან; ნეიტროპენია 5 (16,7%) პაციენტთან და თრომბოციტოპენია 3 (10%) პაციენტთან. სამივე ჯგუფის მსგავსად არაჰემატოლოგიური ტიპის მძიმე ხარისხის ეფექტებიდან აღსანიშნავია პერიფერიული ნეიროპათია 2 (10%) პაციენტთან და ზოგადი საერთო სისუსტე 3 (10%) შემთხვევაში; მხოლოდ ამ ჯგუფში გამოვლენილი მძიმე ხარისხის, გრეიდი 3 გართულება გახლდათ დიარეა 1 (3,3%) პაციენტთან და ალანინამინოტრანსფერაზას დონის მომატება აგრეთვე 1 (3,3%) შემთხვევაში. რაც შეეხება მეოთხე ხარისხის გართულებებს, გამოვლინდა 3 პაციენტთან და ყველა მათგანი გახლდათ ჰემატოლოგიური ტიპის, კერძოდ: ანემია 1 (3,3%) შემთხვევაში. ლეიკოციტოპენია 1(3,3%) შემთხვევაში და ნეიტროპენია 1 (3,3%) შემთხვევაში.

III (ქიმიო-სხივური) ჯგუფში მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) ჰემატოლოგიური გართულებები შედარებით დაბალი ინციდენტობით გამოვლინდა, კერძოდ: ანემია 3 (10%) პაციენტთან, ლეიკოციტოპენია 2 (6,7%) პაციენტთან; ნეიტროპენია 4 (13,3%) პაციენტთან და თრომბოციტოპენია 3 (10%) პაციენტთან. არაჰემატოლოგიური მძიმე ხარისხის ეფექტებიდან პერიფერიული ნეიროპათია დაფიქსირდა 1 (3,3%) პაციენტთან, ზოგადი საერთო სისუსტე კი 4 (13,3%) ინდივიდთან; უშუალოდ ამ ჯგუფში გამოვლენილი მძიმე ხარისხის გართულებებიდან აღსანიშნავია: პნევმონიტი 2 (6,7%) პაციენტთან, დისპნეა 2 (6,7%) პაციენტთან, კარდიოტოქსიკურობა 3 (16,7%) შემთხვევაში, ეზოფაგიტი 4 (13,3%) შემთხვევაში, დისფაგია 2 (6,7%) შემთხვევაში და წონაში კლება 1 (3,3%) შემთხვევაში. რაც შეეხება მეოთხე ხარისხის გართულებებს, გამოვლინდა 3 პაციენტთან, რომელთაგან ჰემატოლოგიური ტიპის იყო მხოლოდ 1 (3,3%) - ნეიტროპენია, ხოლო დანარჩენი 2 მოვლენა გახლდათ: კარდიოტოქსიკურობა 1 (3,3%) შემთხვევაში და ეზოფაგიტი აგრეთვე 1 (3,3%) შემთხვევაში.

ხარისხი ≥ 3 მოვლენა (n,%)	საკვლევი ჯგუფები			p-value
	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	
ანემია	5(16,7%)	6(20%)	3(10%)	0,0124
ლეიკოციტოპენია	3(10%)	3(10%)	2(6,7%)	0,0382
ნეიტროპენია	4(13,3%)	5(16,7%)	3(10%)	0,0227
თრომბოციტოპენია	3(10%)	3(10%)	1(3,3%)	0,0639
ლიმფოციტოპენია	1(3,3%)	1(3,3%)	2(6,7%)	0,3324
ნეიროპათია	2(6,7%)	2(6,7%)	1(3,3%)	0,1643
სისუსტე	3(10%)	3(10%)	4(13,3%)	0,0134
დიარეა	0	1(3,3%)	0	-
ALT >	0	1(3,3%)	0	-
კარდიოტოქსიკურობა	0	0	3(10%)	-
პნევმონიტი	0	0	2(6,7%)	-
დისპნეა	0	0	2(6,7%)	-
ეზოფაგიტი	0	0	4(13,3%)	-
დისფაგია	0	0	2(6,7%)	-
წონაში კლება	0	0	1(3,3%)	-

ცხრილი 4.4 მთლიან პოპულაციაში გამოვლენილი მკურნალობასთან ასოცირებული მძიმე ხარისხის გართულებები

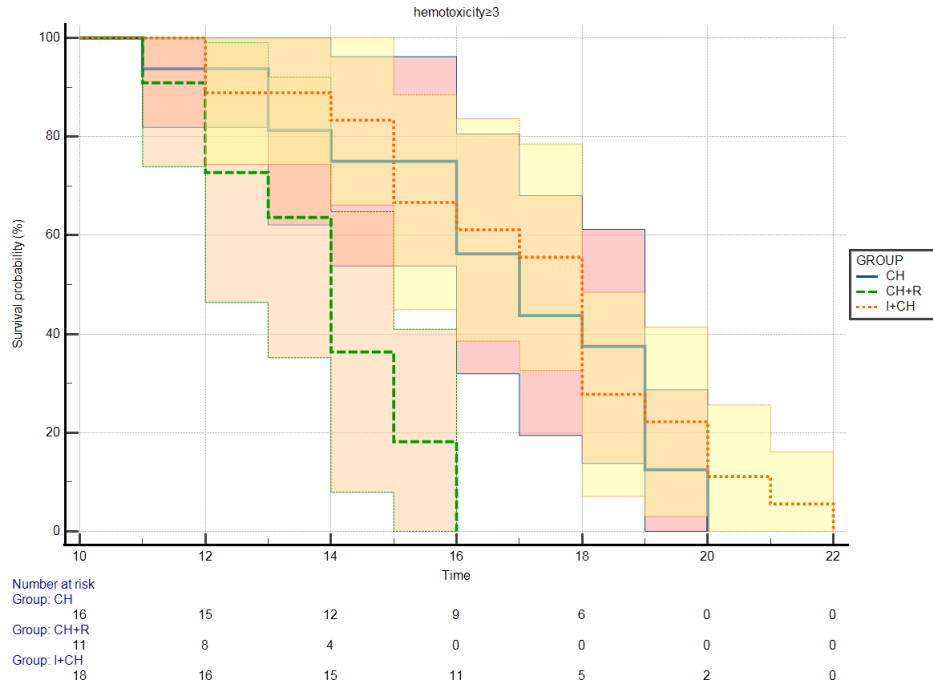
მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულებათა ყველაზე დაბალი სიხშირე დაფიქსირდა I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში - ჯამში 21 მოვლენა (95% CI, 14.856 - 17.334), II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში აღინიშნა შედარებით მაღალი მაჩვენებელი - 25 მოვლენა (95% CI, 15.793 - 17.967), ხოლო ყველა ზემოთი ინციდენტობით გამოვლინდა III (ქიმიო-სხივურის) ჯგუფში - სულ 30 მოვლენა (95% CI, 11.921 - 13.945); ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {14.360 - 15.851}, p =0.0001)



<i>Factor</i>	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
<i>CH</i>	16.095	0.632	14.856 to 17.334	16.000	14.000 to 18.000
<i>CH+R</i>	12.933	0.516	11.921 to 13.945	13.000	12.000 to 14.000
<i>I+CH</i>	16.880	0.555	15.793 to 17.967	17.000	15.000 to 18.000
<i>Overall</i>	15.105	0.380	14.360 to 15.851	15.000	14.000 to 16.000

გრაფიკი 1 მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი

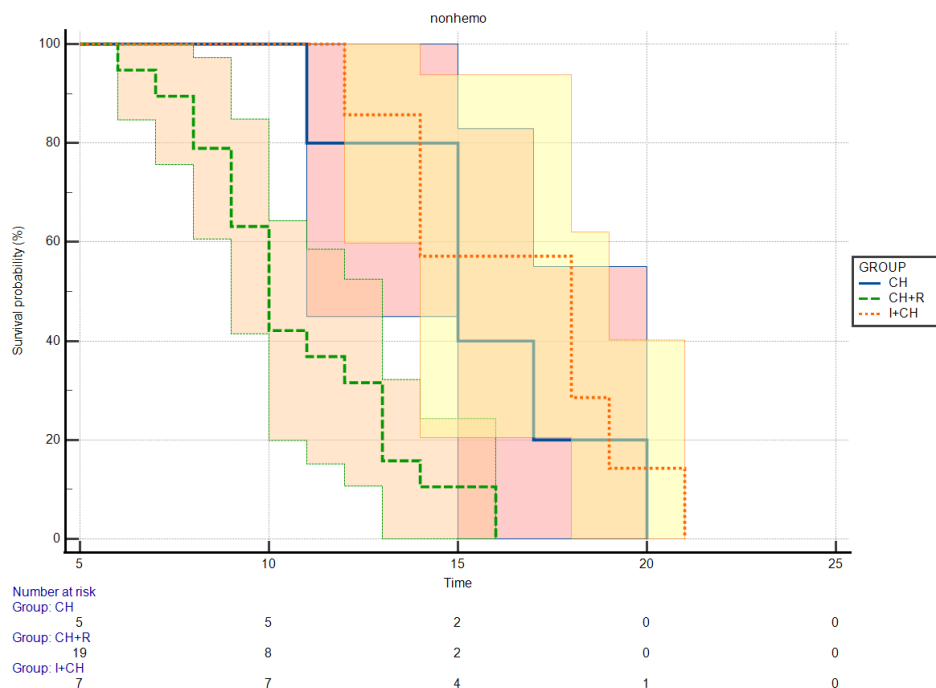
მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) ჰემატოლოგიური გართულებების სტატისტიკური მონაცემების შეჯამებით მივიღეთ: I ჯგუფში დაფიქსირდა 16 მოვლენა (95% CI, 15.340 - 18.035), II ჯგუფში 18 მოვლენა (95% CI, 15.786 - 18.436), III ჯგუფში 11 მოვლენა (95% CI, 12.836 - 14.801), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {15.318 - 16.994}, p=0.0016).



Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
CH	16.687	0.688	15.340 to 18.035	17.000	14.000 to 19.000
CH+R	13.818	0.501	12.836 to 14.801	14.000	12.000 to 15.000
I+CH	17.111	0.676	15.786 to 18.436	18.000	
Overall	16.156	0.428	15.318 to 16.994	16.000	15.000 to 18.000

გრაფიკი 2 მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4)ჰემატოლოგიურ გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი

რაც შეეხება არაჰემატოლოგიური ტიპის მძიმე ხარისხის გართულებებს: Iჯგუფში გამოვლინდა 5 შემთხვევა (95% CI, 12.719 - 18.481),II ჯგუფში 7 შემთხვევა (95% CI, 14.157 to 18.985), III ჯგუფში 19 შემთხვევა (95% CI, 9.458 - 12.016), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {11.442 - 14.235},p=0.0042).



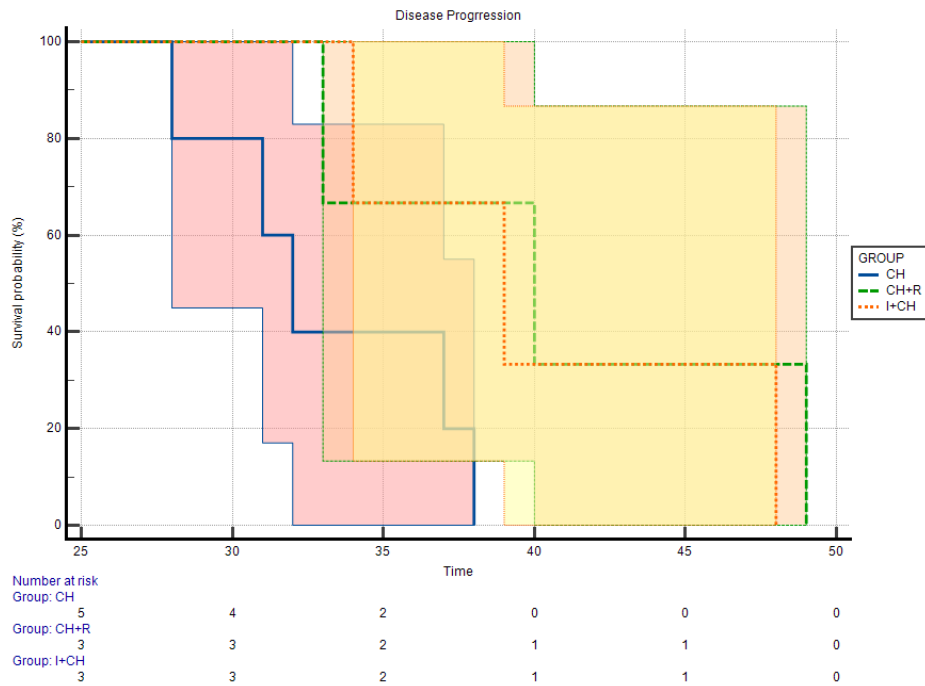
Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
CH	15.600	1.470	12.719 to 18.481	15.000	11.000 to 20.000
CH+R	10.737	0.653	9.458 to 12.016	10.000	9.000 to 13.000
I+CH	16.571	1.232	14.157 to 18.985	18.000	12.000 to 19.000
Overall	12.839	0.713	11.442 to 14.235	13.000	10.000 to 14.000

გრაფიკი 3 გრეიდი 3-4 არაჰემატოლოგიურ გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი

დაკვირვების პერიოდში დაავადების პროგრესირების გამო 11პაციენტი გამოეთიშა კვლევას (5 პაციენტთან დაფიქსირდა ადგილობრივი პროგრესირება, ხოლო 6 პაციენტთან კი გაჩნდა ახალი კერა კონტრალატერალურად ფილტვში და შორეულ სტრუქტურებში).² შემთხვევაში ახალი კერა გამოვლინდა ფილტვში, 3 - თავის ტვინში, 2 - ღვიძლში და 3 შემთხვევაში მეტასტაზები ძვლებში. I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში აღნიშნული მოვლენა მანიფესტირდა 5 (13,3) შემთხვევაში, II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში 3 (10%) შემთხვევაში, ხოლო III (ქიმიო-სხივურის) ჯგუფში 4 (13,3%) შემთხვევაში. დაკვირვების 1 წლიან პერიოდში კვლევაში მონაწილე 6 პაციენტი გარდაიცვალა, თუმცა ლეტალობის მიზეზიყველა შემთხვევაში გახლდათ დაავადების პროგრესირება. 3 (10%) პაციენტი გარდაიცვალა I ჯგუფიდან, 1 (3,3%) II ჯგუფიდან, ხოლო 2 (6,7%) პაციენტი III ჯგუფიდან.

	საკვლევი ჯგუფები			
	I n=30	II n=30	III n=30	ჯამი n=90
მოვლენა n, %				
პროგრესირება	5 (16,7%)	3 (10%)	3 (10%)	11 (12,2%)
ლოკალური	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	5 (5,6%)
შორეული	3 (10%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	6 (6,7%)
ლეტალობა	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	6 (6,7%)

ცხრილი 4.5 1 წლიანი დაკვირვების პერიოდში პროგრესირებისა და ლეტალობის სიხშირე



Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
CH	33.200	1.881	29.512 to 36.888	32.000	28.000 to 38.000
CH+R	40.667	4.631	31.590 to 49.743	40.000	33.000 to 49.000
I+CH	40.333	4.096	32.305 to 48.362	39.000	34.000 to 48.000
Overall	37.182	2.013	33.237 to 41.127	37.000	31.000 to 40.000

გრაფიკი 4 დაავადების პროგრესირების სტატისტიკური ანალიზი

მკურნალობასთან ასოცირებული გვიანი გართულებებიდან, რომელიც სამივე საკვლევ ჯგუფში დაფიქსირდა, აღსანიშნავი გახლდათ:

- თირკმლის ქრონიკული დაზიანება, შესაბამისად I ჯგუფში 2 (8%) მოვლენა (95% CI, 31.600 - 41.400), II ჯგუფში 2 (7,4%) მოვლენა (95% CI, 28.680 -

46.320), ხოლო III ჯგუფში 1 (3,7%) მოვლენა (95% CI, 32.000 - 32.000), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {32.230 - 39.770}, $p=0.1828$);

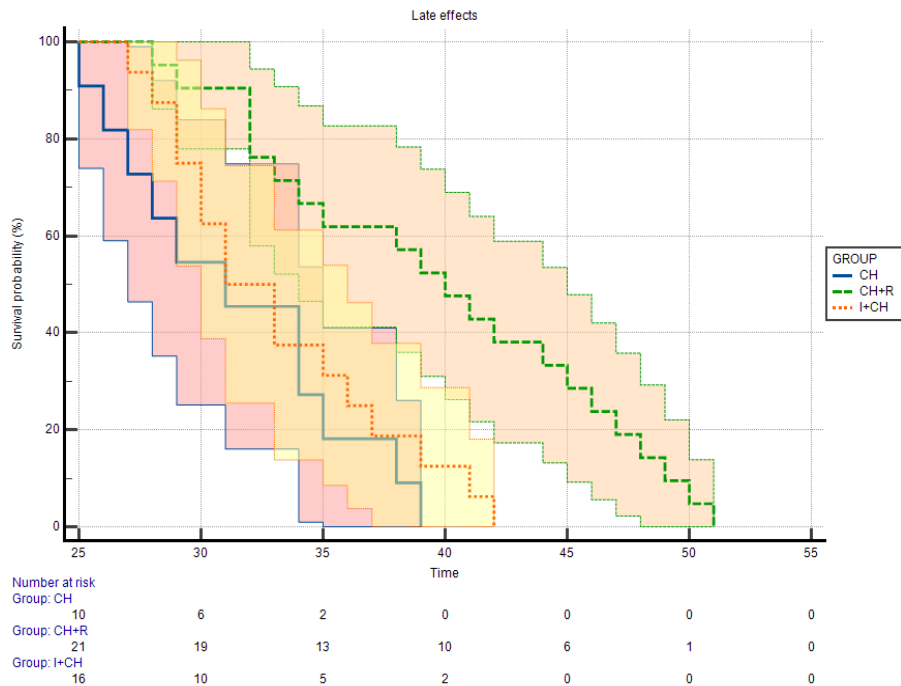
- პერიფერიული ნეიროპათია, I ჯგუფში 5 (20%) მოვლენა (95% CI, 29.333 - 36.667), II ჯგუფში 5 (18,5%) მოვლენა (95% CI, 29.355 - 37.445), III ჯგუფში 4 (14,8%) მოვლენა (95% CI, 39.059 - 48.441), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {32.831 - 39.598}, $p=0.0646$);
- ავტონომიურ ნერვულ სისტემასთან (ანს) ასოცირებული კარდიოვასკულური გვერდითი მოვლენები, განსაკუთრებით საყურადღებოა ორთოსტატული ჰიპოტენზია, რომელიც I ჯგუფში დაფიქსირდა 4 (16%) პაციენტთან (95% CI, 25.211 - 28.789), II ჯგუფში 5 (18,5%) პაციენტთან (95% CI, 27.576 - 30.924), III ჯგუფში 7 (25,9%) პაციენტთან (95% CI, 29.972 - 33.742), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {28.387 - 31.347}, $p=0.0187$);

ყველა ზემოაღნიშნული გვერდითი ეფექტი სიმძიმის მიხედვით, კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2).

მხოლოდ II ჯგუფში, იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული, გამოვლენილი გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია: ჰიპოთირეოზი 2 (7,4%) პაციენტთან, ართრალგია 2 (7,4%) პაციენტთან და კოლიტი 1 (3,7%) პაციენტთან.

III ჯგუფში, ქიმიო-სხივურ თერაპიასთან დაკავშირებული, მოგვიანებითი პერიოდის გართულებებიდან გამოსარჩევია: საყლაპავისმიერი 3 (11,1%), კარდიოლოგიური 3 (11,1%) და ფილტვისმიერი 4 (14,8%) მოვლენები.

დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში, ჩვენს საკვლევ პოპულაციაში გამოვლენილი გვიანი გართულებების ჯამური ინციდენტობის სტატისტიკური ანალიზით დადგინდა რომ: I ჯგუფში აღინიშნა 11 მოვლენა პაციენტთან (95% CI, 28.591 - 34.318), II ჯგუფში 16 მოვლენა (95% CI, 30.895 - 35.480), ხოლო III ჯგუფში ყველაზე მეტი, 21 მოვლენა (95% CI, 36.637 - 42.887), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {33.698 - 37.636}, $p=0.0019$).



Mean and median survival

Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
CH	31.455	1.461	28.591 to 34.318	31.000	26.000 to 35.000
CH+R	39.762	1.594	36.637 to 42.887	40.000	33.000 to 45.000
I+CH	33.188	1.170	30.895 to 35.480	31.000	29.000 to 36.000
Overall	35.667	1.005	33.698 to 37.636	34.000	32.000 to 38.000

გრაფიკი 5 გვიანი პერიოდის გართულებათა სტატისტიკური ანალიზი

EORTC QLQ - C30 და EORTC QLQ – C13 კითხვართა შედეგები

თითოეულ ჯგუფში, ცხოვრების ხარისხისა და სიმპტომური შკალის განსაზღვრის მიზნით, მკურნალობის საწყის ეტაპზე, მკურნალობის დასრულების პერიოდში და მკურნალობის დასრულებიდან რამოდენიმე თვეში (3-6 თვე) პაციენტები ავსებდნენ

სპეციალურ კითხვარებს, რომელთა შედეგებს, CTCAE 5.0 კლასიფიკაციასთან ერთად, უდიდეს მნიშვნელობას ვანიჭებდით საერთო კლინიკური სურათის აღქმისათვის და მიღებული კონაცემების სტატისტიკური ინტერპრეტირებისათვის. მკურნალობის საწყის ეტაპზე, EORTC QLQ - C30 კითხვარზე დაყრდნობით, შეფასდა ჯანმრთელობის გლობალური სტატუსი, ფუნქციური და სიმპტომური შკალა. ხოლო, ფილტვის კიბოს სპეციფიკური სიმპტომატიკა შეფასებულ იქნა EORTC QLQ – C13 კითხვარის მიხედვით.

მკურნალობის საწყის ეტაპზე მივიღეთ შემდეგი სურათი:

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	P-value
ჯანმრთელობის გლობალური სტატუსი	91,67-100	91,67-100	83,33-100	0,0032
ფიზიკური ფუნქცია	93,33-100	86,67-100	86,67-100	0,0014
პროფესიული აქტივობა	83,33-100	83,33-100	83,33-100	0,0076
ემოციური სტატუსი	75-91,67	66,67-83,33	83,33-91,67	0,0219
კოგნიტური ფუნქცია	83,33-100	83,33-100	83,33-100	0,0433
სოციალური სტატუსი	66,67-100	83,33-100	66,67-100	0,0178
სისუსტე	0-33,33	0-33,33	0	0,0414
გულისრევა/ღებინება	0-16,67	0-33,33	0	0,0302
ტკივილი	0-33,33	0-16,67	0-16,67	0,0063
დისპნეა	0-33,33	0	0-33,33	0,0056
უძილობა	0-33,33	0-33,33	0	0,0013

უმაღობა	0	0-33,33	0-33,33	0,0284
კონსტიპაცია	0	0-33,33	0	0,0072
დიარეა	0-33,33	0-33,33	0	0,0059
ფინანსური პრობლემები	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0418

ცხრილი 4.6 მკურნალობის საწყის ეტაპზე EORTC QLQ - C30 კითხვარის მონაცემები

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	p-value
დისპნეა	0	0	0-33,33	0,0322
ხველა	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0045
ჰემოპტიზი	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0089
პირის სიმშრალე	0	0-33,33	0	0,0027
დისფაგია	0	0	0	-
ნეიროპათია	0-33,33	0-33,33	0	0.0066
ალოპეცია	0	0	0	-
ტკივილის მკერდის არეში	0-33,33	0	0	0,0462
ბეჭის/მხრის ტკივილი	0	0	0	-
სხვა ლოკალიზაციის ტკივილი	0	0	0	

ცხრილი 4.7 მკურნალობის საწყის ეტაპზე EORTC QLQ – C13 კითხვარის მონაცემები

მკურნალობის დასრულების შემდგომ შევსებული კთხვარების დეტალური ანალიზით მივიღეთ:

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	P-value
ჯანმრთელობის გლობალური სტატუსი	66,67-91,67	58,33-91,67	50-83,33	0,0001
ფიზიკური ფუნქცია	66,67-86,67	66,67-83,33	53,33-80,00	0,0014
პროფესიული აქტივობა	73,33-83,33	66,67-83,33	66,67-73,33	0,0035
ემოციური სტატუსი	75-91,67	66,67-83,33	66,67-83,33	0,0477
კოგნიტური ფუნქცია	83,33-100	83,33-93,33	83,33-93,33	0,0389
სოციალური სტატუსი	66,67-93,33	73,33-86,67	66,67-93,33	0,0118
სისუსტე	11,11-44,44	11,11-55,56	11,11-66,67	0,0002
გულისრევა/ღებინება	16,67-50	16,67-66,67	0-33,33	0,0302
ტკივილი	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0309
დისპნეა	0-33,33	0	0-33,33	0,0056
უძილობა	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0013
უმადობა	0-33,33	0-50	0-33,33	0,0290
კონსტიპაცია	0-33,33	0-50	0-33,33	0,0011
დიარეა	0-33,33	0-66,67	0-33,33	0,0041
ფინანსური პრობლემები	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0334

ცხრილი 4.8 მკურნალობის დასასრულს EORTC QLQ - C30 კითხვარის მონაცემები

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	p-value
დისპნეა	0-11,11	11,11-22,22	33,33-77,78	0,0024
ხველა	0-33,33	0-33,33	11,11-44,44	0,0045
ჰემოპტიზი	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0089
პირის სიმშრალე	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0273
დისფაგია	0-33,33	0-33,33	0-66,67	0,0061
ნეიროპათია	0-66,67	0-66,67	0-66,67	0.0055
ალოპეცია	0-66,67	0-66,67	0-66,67	0,0317
ტკივილის მკერდის არეში	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0462
ბეჭის/მხრის ტკივილი	0-33,33	0-33,33	0-33,3	0,0454
სხვა ლოკალიზაციის ტკივილი	0-33,33	0-66,7	0-33,33	0,0033

ცხრილი 4.9 მკურნალობის დასასრულს EORTC QLQ – C13 კითხვარის მონაცემები

მკურნალობის დასრულებიდან რამოდენიმე თვის (3-6 თვე) შემდგომ გამოვლინდა შემდეგი კლინიკური და სტატისტიკური რეზულტატი:

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	P-value
ჯანმრთელობის გლობალური სტატუსი	91,67-100	91,67-100	83,33-100	0,0032
ფიზიკური ფუნქცია	93,33-100	86,67-100	86,67-100	0,0014

პროფესიული აქტივობა	83,33-100	83,33-100	83,33-100	0,0076
ემოციური სტატუსი	75-91,67	66,67-83,33	83,33-91,67	0,0219
კოგნიტური ფუნქცია	83,33-100	83,33-100	83,33-100	0,0433
სოციალური სტატუსი	66,67-100	83,33-100	66,67-100	0,0178
სისუსტე	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0074
გულისრევა/ღებინება	0-16,67	0-33,33	0	0,0302
ტკივილი	0-33,33	0-16,67	0-33,33	0,0063
დისპნეა	0	0-33,33	0-33,33	0,0056
უძილობა	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0013
უმაღობა	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0284
კონსტიპაცია	0-33,33	0-33,33	0	0,0072
დიარეა	0-33,33	0-33,33	0	0,0059
ფინანსური პრობლემები	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0,0418

ცხრილი 4.10 მკურნალობის დასრულებიდან 3-6 თვის შემდგომ EORTC QLQ - C30 კითხვარის მონაცემები

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	III ჯგუფი	p-value
დისპნეა	0	0	0-33,33	0,0192
ხველა	0	0	0-33,33	0,0448
ჰემოპტიზი	0	0	0	-

პირის სიმშრალე	0-33,33	0-33,33	0	0,0056
დისფაგია	0	0	0-33,33	0,0331
ნეიროპათია	0-33,33	0-33,33	0-33,33	0.0001
ალოპეცია	0-33,33	0-33,33	0-33,33	-
ტკივილის მკერდის არეში	0	0	0-33,33	0,0492
ბეჭის/მხრის ტკივილი	0	0	0	-
სხვა ლოკალიზაციის ტკივილი	0	0	0-16,67	0,0477

ცხრილი 4.11 მკურნალობის დასრულებიდან 3-6 თვის შემდგომ EORTC QLQ – C13 კითხვარის მონაცემები

სპეციალური კითხვარების შევსებისას მიღებული მონაცემების დამუშავების შედეგად გამოვლინდა, რომ ფიზიკური და სიმპტომური მახასიათებლების გაუარესების ყველაზე მაღალი ინციდენტობა მჭიდრო კორელაციაში გახლდათ ქიმიო-სხივურ თერაპიასთან. განსაკუთრებით გამოსარჩევია სუნთქვის გამწვანება, დისფაგია, ზოგადი საერთო სისუსტე და შრომის უნარის დაქვეითება. გასტროინტესტინური სისტემის მხრივი ჩივილები შედარებით მაღალი სიხშირით გამოვლინდა II ჯგუფში, ცემიპლიმბით ნამკურნალებ პაციენტებთან. მკაცრი შერჩევის კრიტერიუმებიდან გამომდინარე, საკვლევი პოპულაციის პაციენტებთან მინიმალური გახლდათ ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან ასოცირებული ჩივილები, შესაბამისად გართულებათა პიკი ზუსტად დაემთხვა მკურნალობის დასასრულს. რაც შეეხება ანტისიმსივნური თერაპიიდან 3-6 თვის შემდგომ შევსებული კითხვარის მონაცემებს, სტატისტიკური თვალსაზრისით ისინი თითქმის იდენტური გახლდათ თავდაპირველი რეზულტატებისა. კოგნიტური ფუნქციების, ემოციური, სოციალური, პროფესიული და ეკონომიკური სფეროს მხრივ

დაფიქსირდა გარკვეული უარყოფითი დინამიკა, თუმცა განსაკუთრებით საყურადღებო შემთხვევები არ გამოვლინდა. შესაბამისად, ყველა სხვა მაჩვენებლის მსგავსად, მკურნალობის დასრულებიდან რამოდენიმე თვის შემდგომ აღნიშნული მახასიათებლებიც უმრავლეს შემთხვევაში დაუბრუნდა საწყის მდგომარეობას.

6 მიღებული შედეგების განხილვა და შედარებითი ანალიზი

აბსოლიტური რანდომიზაციის პრინციპით, მკაცრი შერჩევისა და გამორიცხვის კრიტერიუმების გათვალისწინებით ჩვენ დავაკომპლექტეთ 3 თანაბარი რაოდენობის ჯგუფი, თითოეულში გაწევრიანებული იყო 30 პაციენტი. კვლევის ფარგლებში მაქსიმალური სიზუსტით აღვწერეთ უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული ადრეული და გვიანი პერიოდის გართულებები. ჩვენი უმთავრესი მიზანი გახლდათ მაქსიმალურად აგვერიდებინა ყველა ის ხელისშემშლელი ფაქტორი (მაგ. თანხმლები დაავადება, ანამნეზში არსებული მძიმე პათოლოგია დაა.შ), რომელიც გამოიწვევდა გვერდითი მოვლენების ურთიერთგადაფარვასა დამიღებული შედეგების ნაკლებ კორექტულობას. ზოგადად მკურნალობის დროს გამოვლენილ გვერდითი მოვლენები (Treatment Emergent Adverse Events -TEAEs) იყოფა 3 ძირითად ვარიანტად, კერძოდ: არადამახასიათებელი, შესაძლო ან სავარაუდო. გვერდითი ეფექტი შეიძლება ჩაითვალოს მკურნალობასთან დაკავშირებულად (Treatment-Related Adverse Event- TRAE), თუკი ის ასოცირებულია შესაძლო ანდა სავარაუდო მოვლენებთან (Aaron Lisberg, Cancer Immunol Res. 2018March). ქვემოთ მოცემულია ჩვენს მიერ შედგენილი 3 საკვლევი ჯგუფი:

I ჯგუფის პაციენტები რომელთაც უტარდებოდათ სტანდარტული ქიმიოთერაპია,სქემით: კარბოპლატინი + პაკლიტაქსელი 6 კურსი;

II ჯგუფის პაციენტები რომელთაც უტარდებოდათ ქიმიო-იმუნო თერაპია, სქემით: ცემიპლიმაბი + პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი 6 კურსი.

III ჯგუფის პაციენტები რომელთაც უტარდებოდათ ქიმო - სხივური თერაპია, რადიკალური სხივური თერაპია ჯამური დოზით 60-66 გრეი, დღიური დოზით 2 გრეი, 30-33 ფრაქცია და ქიმოთერაპია სქემით: პაკლიტაქსელი+ კარბოპლატინი 4 კურსი

დაკვირვების 1 წლიან პერიოდში 11 პაციენტი გამოეთიშა კვლევას (5 პაციენტთან დაფიქსირდა ადგილობრივი პროგრესირება, ხოლო 6 პაციენტთან კი გაჩნდა ახალი კერა ფილტვსა და შორეულ სტრუქტურებში).

I (ქიმოთერაპია) ჯგუფში პროგრესირება განიცადა 5 პაციენტთან, II (ქიმო/იმუნოთერაპია) ჯგუფში 3 პაციენტთან, ხოლო III (ქიმო-სხივური) ჯგუფში კი 3 პაციენტთან. 1 წლის განმავლობაში კვლევაში მონაწილე 6 პაციენტი გარდაიცვალა, I ჯგუფში 3 პაციენტი, II ჯგუფში 2 პაციენტი, ხოლო III ჯგუფში კი 1 პაციენტი. ყველა შემთხვევაში ლეტალობის მიზეზი გახლდათ დაავადების პროგრესირება, ხოლო მკურნალობასთან ასოცირებული V ხარისხის გართულება არ დაფიქსირებულა. პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდა სერიოზული გვერდითი მოვლენა - SAEs (მაგ. დაავადების რეციდივი, პროგრესირება) გამოეთიშნენ კვლევას. ყველაზე ადრეული პროგრესირება დაფიქსირდა 6 თვის შემდგომ. შესაბამისად 90-ვე პაციენტის მონაცემები განხილულ იქნა მწვავე გართულებების კუთხით. რაც შეეხება მოგვიანებითი პერიოდის გვერდით ეფექტებს, აღწერეთ მხოლოდ დაავადების არაპროგრესირებული, სტაბილური ფორმის მქონე პოპულაციასთან, ჯამში 79 პაციენტთან.

თითოეული ჯგუფისათვის განისაზღვრა უშუალოდ მკურნალობასთან ასოცირებული ადრეული და გვიანი პერიოდის გართულებები, საერთაშორისო კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით (Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE 5.0) აგრეთვე საკმაოდ დიდ ყურადღებას ვუთმობდით პაციენტების მიერ შევსებულ სპეციფიკურ კითხვარებს (EORTC QLQ-C30 (version 3), QLQ-LC13, QLQ-LC29, QLQ-OES18, QLQ-OG25, QLQ-HDC29, QLQ-FA12, QLQ-CIPN20, QLQ-CAX24) და ზოგადი სტატუსის შეფასების (ECOG) შკალის მონაცემებს.

საკვლევი პოპულაციის ყველა წევრთან დაფიქსირდა თუნდაც მსუბუქი ხარისხის (Grade I ან Grade II) მკურნალობასთან ასოცირებული გართულება. მაღალი ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულებები ყველაზე ნაკლები სიშხირით გამოვლინდა ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში - 11 (36,7%) პაციენტი, შედარებით დიდ ნაწილში იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში-13 (43,3%) პაციენტი, ხოლო ყველაზე მაღალი ინციდენტობით ქიმიო-სხივურის ჯგუფში - 16 (53,3%) პაციენტთან. III ჯგუფის პოპულაციას ჩაუტარდა ორი კურსით ნაკლები ქიმიოთერაპიული მკურნალობა, შედეგად სისტემურ თერაპიასთან ასოცირებული გენერალიზებული სიმპტომატიკა, უმეტეს შემთხვევაში ნაკლები ინტენსივობით გამოვლინდა. უნდა აღინიშნოს რომ, დაკვირვების პერიოდში მთლიანი პოპულაციის გათვალისწინებით, I ჯგუფში მესამე ხარისხის ფებრილური ნეიტროპენია გამოვლინდა 1 პაციენტთან, ხოლო III ჯგუფში კი 2პაციენტთან, რომელთაგან ერთთან დაიფიქსირდა მესამე ხარისხის, ხოლო მეორესთან მეოთხე ხარისხის გვერდითი მოვლენა. ფებრილური თრომბოციტოპენია არცერთ პაციენტთან არ დაფიქსირებულა.

ადრეული პერიოდის გართულებებიდან გამოსარჩევი გახლდათ ჰემატოლოგიური ტიპის გვერდითი ეფექტები. კვლევის ფარგლებში მიღებულ მონაცემთა დამუშავების, ინტერპრეტირებისა და სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით: ანემია I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში გამოვლინდა ჯამში 15 (50%) პაციენტთან (95% CI, 9.088 - 15.045), II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში) 17 (56,7%) პაციენტთან (95% CI, 12.112 - 18.124), III (ქიმიო-სხივურის ჯგუფში) 13 (43,3%) პაციენტთან (95% CI, 5.291 to 9.632), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {10.047 to 13.731}; p = 0.0008); ლეიკოციტოპენია I ჯგუფში 11 (36,7%) პაციენტთან (95% CI, 7.454 - 13.879), II ჯგუფში 12 (40%) პაციენტთან (95% CI, 12.183 - 19.356), III ჯგუფში 10 (33,3%) პაციენტთან (95% CI, 5.249 - 9.551) , ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {9.327 to 13.673}; p = 0.0037); ნეიტროპენია I ჯგუფში 12 (40%) პაციენტთან (95% CI, 7.454 - 13.879), II ჯგუფში 13 (43,3%) პაციენტთან (95% CI, 10.081 to 17.611), III ჯგუფში 11 (36,7%) პაციენტთან (95% CI, 5.853 - 10.874), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {9.788 - 14.039} p = 0.0178); თრომბოციტოპენია I ჯგუფში 9 (30%) პაციენტთან (95% CI, 5.482 - 13.185) II ჯგუფში 9 (30%) პაციენტთან (95% CI, 9.719 -

19.836), III ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან (95% CI, 5.516 - 11.817), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {8.422 - 13.430} p = 0.0866);

ლიმფოციტოპენია I ჯგუფში 5 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, 10.870 to 21.930), II ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან (95% CI, 12.352 - 21.315) , III ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან (95% CI, 10.787 - 16.213), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {13.116 - 17.942} p=0.1312); ხოლო რაც შეეხება მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) ჰემატოლოგიური გართულებების სტატისტიკურ ანალიზს, I ჯგუფში დაფიქსირდა 16 მოვლენა (95% CI, 15.340 - 18.035), II ჯგუფში 18 მოვლენა (95% CI, 15.786 - 18.436), III ჯგუფში 11 მოვლენა (95% CI, 12.836 - 14.801), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {15.318 - 16.994}, p = 0.0016).

I და II ჯგუფის პაციენტებთან გამოვლენილი. როგორც მსუბუქი და საშუალო (გრეიდი 1-2), ისე მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გვერდითი ეფექტები, თუ არ ჩავთვლით იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში რიგ შემთხვევებში ოდნავ უფრო მაღალ ინციდენტობას, სტატისტიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან. ამის მიზეზად შეგვიძლია მივიჩნიოთ ის რომ, იმუნოთერაპია (ჩვენს შემთხვევაში ცემიპლიმაბი) არ გამოირჩევა განსაკუთრებული მიელოტოქსიკური ფენომენით. ჩატარებული რანდომიზირებული კვლევის ფარგლებში, სადაც გაწევრიანებული იყო ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIB/IIIC ანდა IV სტადიის 697 პაციენტი, ერთმანეთს შედარდა ორ ძირითად ჯგუფში გამოვლენილი მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებები. პოპულაციის ერთ ნაწილს (355 პაციენტი) მკურნალობის პირველი ხაზით უტარდებოდა იმუნოთერაპია ცემიპლიმაბით, ხოლო მეორე ნაწილს ქიმიოთერაპია (342 პაციენტი, შესაბამისად: 127- პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი, 98 -პემეტრექსიდი + კარბოპლატინი, 40 - გემციტაბინი + კარბოპლატინი, 35 -პემეტრექსიდი + ცისპლატინი, 26 - გემციტაბინი + ცისპლატინი, 9 - პაკლიტაქსელი+ ცისპლატინი, 7 შემთხვევაში კი პლატინის პრეპარატებზე დაფუძნებული სხვატიპის სქემა). ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში ანემია გამოვლინდა 152 (45%) პაციენტთან, ხოლო იმუნოთერაპიულ ჯგუფში კი 39%-ით ნაკლებ შემთხვევაში, კერძოდ 18 (6%) პაციენტთან. მათ შორის, პირველ შემთხვევაში მძიმე

ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულება დაფიქსირდა 51 (15%) პაციენტთან, რაც 14%-ით აღემატებოდა ცემიპლიმაბით ნამკურნალებ პოპულაციაში (2 (1%) შემთხვევა) აღწერილ მოვლენას. უფრო თვალსაჩინო განსხვავება აღინიშნა სხვა ტიპის მიელოტოქსიკური ეფექტების, კერძოდ ლეიკოპენიის, ნეიტროპენიისა და თრომბოციტოპენიის მხრივ. ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში იმუნოთერაპიულთან შედარებით ნეიტროპენია 18%-ით მაღალი ინციდენტობით დაფიქსირდა, მათ შორის 10%-ში აღინიშნა მძიმე ხარისხის გართულება, რაც ცემიპლიმაბით ნამკურნალები ჯგუფის შემთხვევაში 1%-ს არ აღემატებოდა. პირველ საკვლევ ჯგუფში თრომბოციტოპენია 14%-ით, ხოლო ლეიკოპენია კი 7%-ით აღემატებოდა იმუნოთერაპიულ ჯგუფში აღწერილ შემთხვევათა რაოდენობას. ზოგადად, ცემიპლიმაბით ნამკურნალებ პოპულაციაში მინიმალური გახლდათ ხარისხი 3 ჰემატოლოგიური გართულებების სიხშირე, ხოლო გრეიდი კი 4 არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. აღსანიშნავია, რომ ორივე ჯგუფში შედარებით ნაკლები ინციდენტობით დაფიქსირდა ლიმფოციტოპენია და მათ შორის მნიშვნელოვანი სტატისტიკური განსხვავება არ გამოვლენილა (Sezer, Gogishvili et al.2021). EMPOWER-Lung 3 რანდომიზირებული კვლევის ფარგლებში მონაწილეობდა III და IV სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებული 466 პაციენტი, რომლებთანაც გენეტიკური კვლევის საფუძველზე EGFR, ALK ან ROS1 აბერაციები არ ვლინდებოდა. პოპულაციის ერთნაწილს (312 პაციენტი) ჩაუტარდა იმუნო/ქიმიოთერაპია (117-ცემიპლიმაბი +პემეტრექსიდი + კარბოპლატინი, 24 - ცემიპლიმაბი + პემეტრექსიდი + ცისპლატინი, 154 ცემიპლიმაბი + პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი, 17 - ცემიპლიმაბი +პაკლიტაქსელი + ცისპლატინი), ხოლო მეორე ნაწილს კი მხოლოდ ქიმიოთერაპია (46- პემეტრექსიდი + კარბოპლატინი, 17 - პემეტრექსიდი + ცისპლატინი, 83პაკლიტაქსელი + კარბოპლატინი, 8 პაკლიტაქსელი + ცისპლატინი). გამოვლენილი ჰემატოლოგიური გართულებების მხრივ იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში ანემია გამოვლინდა პაციენტთა 43,6%-ში, მათ შორის გრეიდი 3-4 გვერდითი ეფექტი კი 9,9%-ში; ნეიტროპენია 15,4%-ში, მათ შორის გრეიდი 3-4 ეფექტი 5,8%-ში, თრომბოციტოპენია 13,1%-ში, მათ შორის გრეიდი 3-4 გართულება 2,6%-ში. ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში აღნიშნული მაჩვენებლები დაფიქსირდა: ანემია

39,9%-ში, გრეიდი 3-4 6,5%-ში; ნეიტროპენია 15,4%-ში, გრეიდი 3-4 5,9%-ში, თრომბოციტოპენია 13,1%-ში, გრეიდი 3-4 კი 1,3%-ში. ჰემატოლოგიური გართულებების სიხშირე ოდნავ მაღალია იმ პოპულაციაში, სადაც პაციენტებს ჩაუტარდათ მკურნალობა ცემიპლიმაბითა და ქიმიოთერაპიით. თუმცა როგორც ვხედავთ, აღნიშნულ ორ ჯგუფს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება მიელოტოქსიკურობის კუთხით არ ვლინდება (Gogishvili et al. 2022).

III ჯგუფში ჰემატოლოგიური მოვლენების საერთო რაოდენობა მნიშვნელოვნად არ ჩამოუვარდებოდა I და II ჯგუფის პოპულაციას, თუმცა მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გართულებები შედარებით დაბალი სიხშირით გამოვლინდა. თუმცა ეს არ ეხება ლიმფოციტოპენიას, რომელმაც რიგ შემთხვევაში მცირედით გადააჭარბა კიდევ დანარჩენ ჯგუფებს. აღნიშნული შედეგის მიზეზი პირველ რიგში სავარაუდოთ გახლავთ ჩატარებული 2 კურსით ნაკლები ქიმიოთერაპია და საკმაოდ საინტერესო რადიონდუცირებული მიელოტოქსიკურობის ფენომენი.

მასობრივი კვლევის ფარგლებში ჯამში განიხილეს 461 პაციენტის კლინიკური მონაცემები, რომლებსაც დადასტურებული ჰქონდათ IIIA (N2) სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის დიაგნოზი. პაციენტთა ერთ ნაწილს ნეოადიუვანტურ რეჟიმში ჩაუტარდა ქიმიოთერაპია (უმთავრესად პლატინისა დატაქსანის ჯგუფის პრეპარატებით), ხოლო მეორე ნაწილს ქიმიო-სხივური თერაპია. აღსანიშნავია, რომ თითოეულ ალტერნატიულ ქვეჯგუფში ქიმიოთერაპიის დოზირება და ციკლების რაოდენობა თანაბარი გახლდათ. ერთმანეთს შედარდა მკურნალობასთან ასოცირებული მძიმე ხარისხის გვერდითი ეფექტების ინციდენტობა. გრეიდი 3-4 ლეიკოპენიის მხრივ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება აღნიშნულ ორ ძირითად საკვლევ პოპულაციას შორის არ გამოვლენილა (RR =1.50, 95% CI: 0.84–2.67, P=0.17). აგრეთვე თანაბარი სიხშირით აღინიშნა ხარისხი 3-4 ანემია, ორ ჯგუფს შორის რაიმე თვალსაჩინო სტატისტიკური განსხვავების გარეშე (RR =0.72, 95% CI: 0.14–3.62, P=0.69). აღწერილი კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ჩატარებული რადიოთერაპია არ იყო დაკავშირებული მიელოიდური რიგის მძიმე

ხარისხის ჰემატოლოგიური გართულებების გაზრდის სიხშირისთან (S Tong et al. 2018) .რადიოთერაპიასთან ასოცირებული მიელოსუპრესიული მოვლენები ძირითადად გამოწვეულია ბრტყელი ძვლების დასხივებასთან, სადაც განთავსებულია ძვლისწითელი ტვინი. გულმკერდის არის შემთხვევაში უმთავრესია მკერდის ძვლის, ხერხემლის მალეებისა და ნეკნების ექსპოზიცია. III ჯგუფში გაწევრიანებულ პაციენტებში, ეკლიფსის სისტემაში გამოთვლილ ალგორითმზე დაყრდნობით (DVHმოდელი, OAR), აღნიშნული სტრუქტურების მნიშვნელოვანი მოცულობითა დასუმარული დოზით დასხივება არ დაფიქსირებულა. მიუხედავად ამისა, სამიზნე მოცულობის არეში, აგრეთვე გარშემომყოფ ქსოვილებში მოცირკულირე სისხლის ფორმიანი ელემენტების არცთუ ისე მცირე ნაწილი, მაინც განიცდის გარკვეულ ექსპოზიციას. მაიონებელი გამოსხივებით ინდუცირებული ლეიკოციტოპენიის მექანიზმების შესაწავლა მათემატიკური მოდელირების საშუალებით საკმაოდ კომპლექსური საკითხია. ძალზედ რთული აღმოჩნდა აღნიშნული პროცესების NTCP (ნორმალური ქსოვილების გართულებათა ალბათობა)მოდელის საშუალებით აღწერა. ზოგადად, ლიმფოიდური რიგის უჯრედები უფრო რადიოსენსიტიური გახლავთ ვიდრე მიელოიდური რიგი, შესაბამისად რადიო-ინდუცირებული ლიმფოპენია უფრო ხშირად ვლინდება ვიდრე მიელოსუპრესიული მოვლენები. მიელოიდური რიგის უჯრედები უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ პროგნოზისა და ანტიბიოტიკური პასუხის თვალსაზრისით, თუმცა მაიონებელი გამოსხივების ზემოქმედება ჰეტეროგენულია და ორივე ხაზის მხრივ განვითარებული პროცესები ფუნდამენტურ როლს ასრულებენ გამოსავლის თვალსაზრისით, მათ შორის აგრეთვე მოიაზრება მკურნალობის შემდგომ ეტაპზე ჩატარებული იმუნოთერაპიის ეფექტურობა (Pham et al. 2023). ჩატარებული რანდომიზირებული კვლევის ფარგლებში სადაც მონაწილეობდა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის IIIA და IIIB სტადიით დაავადებული პაციენტები, შეფასდა მკურნალობასთან ასოცირებული ლიმფოპენიის ინციდენტობა და სიმძიმე. პაციენტთა 57%-ს ჩაუტარდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ორი კურსი, შემდგომ ქირურგიული ოპერაცია და ადიუვანტური ქიმიო-სხივური თერაპია, ხოლო პოპულაციის 43%-ს მხოლოდ ქიმიო-

სხივური თერაპია. პაციენტთა პირველ ნაწილთან, ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიამდე და მის შემდგომ ჩატარებულ ლაბორატორიულ კვლევებში, ლიმფოციტების რაოდენობრივი მაჩვენებელი სტატისტიკურად ფაქტობრივად არ შეცვლილა. ხოლო ქიმიო-სხივური თერაპიის დაწყებიდან ორი თვის შემდგომ, პოპულაციის 68%-ში დაფიქსირდა ლიმფოციტოპენია (131–1300/მმ³; $p < 0.00001$). რაც შეეხება მეორე ჯგუფს, ლიმფოციტოპენია თითქმის იდენტური სიხშირით, პაციენტთა 67%-ში დაფიქსირდა (196– 2040//მმ³; $p < 0.00001$). საყურადღებოა რომ, აღნიშნული მოვლენის ინციდენტობა არ იყო დაკავშირებული ქიმიოთერაპიულ რეჟიმთან და საგრძნობლად იყო ასოცირებული სხივურ თერაპიასთან (L. Campian. et al. 2013). მრავალი რანდომიზირებული კვლევის ფარგლებში მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, მკურნალობის პერიოდში გამოვლენი ლიმფოციტოპენია არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან გახლავთ დაკავშირებული (Dirk Tomsitz, et al. 2022)(Tianwen Yin, et al. 2022) (François de Kermenguy, et al. 2023).

ჩვენს კვლევაში, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჯამში 4 პაციენტთან გამოვლინდა გრეიდი-3 ლიმფოციტოპენია (I ჯგუფში 1 შემთხვევა, II ჯგუფშიც 1 შემთხვევა და III ჯგუფში 2 შემთხვევა). საყურადღებო ფაქტი გახლავთ რომ, დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში ყველა მათგანთან დაფიქსირდა დაავადების პროგრესირება, თუმცა მონაცემების სიმცირიდან გამომდინარე რთულია განვსაზღვროთ ლიმფოციტოპენიის ინციდენტობის/ სიმძიმის ხარისხის დამოკიდებულება გამოსავალთან. მომავალში შესაძლებელია აღნიშნული საკითხის უფრო მრავალრიცხოვან პოპულაციაში განხილვა, დეტალურად შესწავლა და მიღებული მონაცემების კორექტულად ინტერპრეტირება.

არაჰემატოლოგიური ტიპის გართულებებიდან აღსანიშნავი გახლდათ პერიფერიული ნეიროპათია, რომელიც I ჯგუფში აღინიშნა ჯამში 13 (43,3%) პაციენტთან (95% CI, 12.013 - 18.320), II ჯგუფში 14 (46,7%) პაციენტთან (95% CI, 11.877 - 18.123) და III ჯგუფში 12 (40%) პაციენტთან (95% CI, 7.124 - 11.626), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {11.815- 15.655}, $p = 0.0091$); რაც შეეხება მიმე ხარისხის (გრეიდი 3) მოვლენებს: I ჯგუფში 2 (6,7%) შემთხვევაში, II ჯგუფში 2 (6,7%) შემთხვევაში და III ჯგუფში 1 (3,3%) შემთხვევაში.

როგორც ხედავთ, I და II ჯგუფში თითქმის იდენტური მონაცემები მივიღეთ. აღნიშნულის მიზეზი გახლავთ ის რომ, იმუნოთერაპია არ გამოირჩევა მაღალი სიხშირის ნეიროპათიული სიმპტომატიკით და უმთავრესად გახლავთ ხარისხი 1-2 (Benxia Zhang, et al. 2022). მოგეხსენებათ, რომ III ჯგუფს ჩაუტარდა ორი კურსით ნაკლები ქიმიოთერაპია, შესაბამისად სისტემურ მკურნალობასთან ასოცირებული მოვლენები (ამ შემთხვევაში უმთავრესად პაკლიტაქსელისაგან გამოწვეული) შედარებით დაბალი ინციდენტობით გამოვლინდა. აღსანიშნავია რომ, მხრის წნულის გარდამავალი, შედარებით მსუბუქი ხასიათის (გრეიდი 1) ნეიროპათია გამოვლინდა 2 (6,7%) პაციენტთან და არ გახლდათ კლინიკურად განსაკუთრებით საყურადღებო. ზოგადად, მხრის წნულის მხრივ ადრეული გართულებები არცთუ ისე ხშირია და ხასიათდება ტრანზიტორული ხასიათითა და შედარებით მსუბუქი მიმდინარეობით (Gregory Mittl, et al. 2017). რანდომიზირებულ კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის III და IV სტადიით დაავადებული 365 პაციენტი, ერთმანეთს შედარდა ორ საკვლევ ჯგუფს შორის გამოვლენილი მკურნალობასთან ასოცირებული ნეიროპათიული მოვლენები. პოპულაციის პირველ ნაწილს ჩაუტარდა სტანდარტული ქიმიოთერაპიის 6 კურსი სქემით: პაკლიტაქსელი 200მგ/მ² ყოველ 21-ე დღეს და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველ 21-ე დღეს ან შედარებით მცირე ნაწილში ცისპლატინი 80მგ/მ². მეორე ჯგუფს კი უტარდებოდა მკურნალობა თითქმის ანალოგიური სქემით, ოღონდ ერთი პრინციპული განსხვავებით, კერძოდ პაკლიტაქსელის დოზირების გამოთვლა ხდებოდა არა სხეულის ფართობზე დაყრდნობით (მოისტლერის ფორმულა), არამედ ფარმაკოკინეტიკური (PK) ალგორითმის გამოყენებით. თავდაპირველად, პაკლიტაქსელის საწყისი დოზა განისაზღვრებოდა სხეულის ზედაპირის ფართობით, ასაკითა და სქესით, ხოლო შემდგომი დოზების გამოთვლის დროს ითვალისწინებდნენ ნეიტროპენიის ხარისხს და წინამორბედი ციკლის ზემოქმედებას (იგულისხმება დრო, როდესაც პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაცია აღემატება ზღვრულ მაჩვენებელს- 0,05 μ M ($T_c > 0,05$)). პაკლიტაქსელის ექსპოზიცია-ტოქსიკურობის ფუნქციის დამოკიდებულება აღწერილია ზღვრული მოდელებით, სადაც პაკლიტაქსელის პლაზმური კონცენტრაციის 0.05

მკმოლ/ლ (TC>0.05) ელევაციის დრო კორელაციაშია ჰემატოლოგიური და არაჰემატოლოგიური ტიპისგვერდით ეფექტებთან. მკურნალობის პერიოდში პაკლიტაქსელის საშუალო დოზა მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო მეორე ჯგუფში (199 vs 150 მგ/მ², p < 0.001). PK მოდელით განსაზღვრული პაკლიტაქსელით ნამკურნალებ პოპულაციაში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო გრეიდი ≥ 2 (38% vs 23%, P < 0.001) და შესაბამისად გრეიდი ≥ 3 (9% vs 2%, p < 0.001) ნეიროპათიის ინციდენტობა. კუმულაციური HR კოეფიციენტი გრეიდი ≥ 2 ეფექტებისათვის შედაგენდა 0.59 (95% CI 0.43–0.80, p = 0.001). რადნომიზირებული კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, აღნიშნული გვერდითი მოვლენა სტატისტიკური თვალსაზრისით, ფაქტიურად არ კორელირებდა პლატინის პრეპარატების ექსპოზიციასთან (M. Joerger, et al. 2017).

I ჯგუფში კარდიოტოქსიკურობა გამოვლინდა 5 (16,7%) შემთხვევაში, ყველა მათგანი გახლდათ სინუსური ბრადიკარდია და მიეკუთვნებოდა მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის (გრეიდი 1-2) გართულებას; თითქმის ანალოგიური მაჩვენებელი დაფიქსირდა II ჯგუფში, სადაც გრეიდი 1-2 სინუსური ბრადიკარდია დაფიქსირდა 4 (13,3%) შემთხვევაში. აღნიშნული ფაქტი მეტყველებს იმაზე, რომ ჩვენს შემთხვევაში, ქიმიოთერაპიამ არ გამოიწვია განსაკუთრებით საყურადღებო კარდიოლოგიური გვერდითი ეფექტები, ხოლო იმუნოთერაპიას ფაქტობრივად გავლენა არ მოუხდენია აღნიშნული მოვლენის ინციდენტობაზე.

ზოგადად არამაღალდოზირებული სისტემური თერაპია ნაკლებად გახლავთ ასოცირებული მძიმე ხარისხის გულსისხლძარღვთა სისტემის გართულებებთან. ჩატარებულ რანდომიზირებულ კვლევაში სადაც ჯამში მონაწილეობდა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებული 61 პაციენტი, ერთ ნაწილს (39 პაციენტი) უტარდებოდა ქიმიოთერაპია კარბოპლატინითა და პაკლიტაქსელით, ხოლო მეორე ნაწილს (32 პაციენტი) ცისპლატინითა და ვინორელბინით. კვლევაში მონაწილე პოპულაციის ყველა წევრთან ჩატარდა რუტინული სადიაგნოსტიკო და საკონტროლო კარდიოგრაფიული კვლევები. მკურნალობის პერიოდში და მის შემდგომ არცერთ პაციენტთან განსაკუთრებით საყურადღებო კარდიოლოგიური ცვლილებები არ

გამოვლენილა. შესაბამისად ყველა მათგანთან ნორმაში გახლდათ როგორც ეკგ სურათი, აგრეთვე მარცხენა პარკუჭის (LV) სისტოლური ფუნქცია (Batur Gonenc Kanar, et al. 2021). III ჯგუფში კარდიოტოქსიკურობა, დანარჩენ პოპულაციასთან შედარებით, გაცილებით მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა. ჯამში აღინიშნა 8 (26,7%) პაციენტთან, საიდანაც 5 (16,7%) კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის ეფექტი (გრეიდი 1-2), ხოლო 3 (10%) მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) მოვლენა. ადრეული პერიოდის გართულებათა უმრავლესობა გახლდათ პერიკარდიტი, რომელიც 6 (20%) შემთხვევაში დაფიქსირდა, მათ შორის ხარისხი 1-2 3 (10%) შემთხვევაში, ხარისხი 3 2 (6,7%) შემთხვევაში და ხარისხი 4 1 (3,3%) შემთხვევაში. პერიკარდიული გამონაჟონი გამოვლინდა 4 (13,3%) შემთხვევაში, საიდანაც ყველა მათგანი კლასიფიცირდაროგორცხარისხი 2. სინუსური ბრადიკარდია დაფიქსირდა 2 (6,7%) პაციენტთან და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) მოვლენა.

რადიონდუცირებული პერიკარდიტის დიაგნოსტიკებისა და დინამიკაში კონტროლისათვის ვიყენებდით კომპლექსურ კლინიკურ კვლევებს: გულმკერდის კომპიუტრული ტომოგრაფია (გარკვეულ შემთხვევაში გულმკერდის რენტგენი), ექოკარდიოგრაფია (ფუნქციური მაჩვენებლებისა და პერიკარდიული გამონაჟონის შეფასებისათვის), ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევა, სისხლის ლაბორატორიული ანალიზი (ანთებითი მარკერების შეფასებისათვის), აგრეთვე კლინიკურად მანიფესტირებული სიმპტომატიკა. აღსანიშნავია, რომ ჩივილები და მანიფესტირებული სიმპტომატიკა ძირითად ნაწილში მჭიდრო კორელაციაში გახლდათ მაღალი ხარისხის პერიკარდიტთან. ხოლო მსუბუქი და საშუალო ხარისხის მოვლენა კი ძირითადად ასიმპტომური მიმდინარეობით ანდა მინიმალური პაციენტისმხრივი ჩივილებით იყო წარმოდგენილი.

ადრეული პერიოდის, მწვავე პერიკარდიტის შემთხვევები დაფიქსირდა უშუალოდ მკურნალობის პერიოდიდან (ქიმიო-სხივური თერაპიის ინდუქციიდან V-VI კვირაზე), რადიოთერაპიის დასრულებიდან 3 თვემდე დროის შუალედში. ხოლო, რაც შეეხება

ქრონიკული პერიკარდიტის შემთხვევებს ის ძირითადად დაფიქსირდა მკურნალობის დასრულებიდან 4 თვის შემდგომ, კერძოდ დაკვირვების VIII-XI თვეების განმავლობაში. ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევით T კბილის აბნორმალური ეკგ სურათი 4 (20%) პაციენტთან აღინიშნა, რაც სავარაუდოდ კორელაციაშია რადიონდუცირებული პერიკარდიტის ინციდენტობასთან. გასადავებული T კბილი (გრეიდი 1) გამოვლინდა 2 (6,7%) შემთხვევაში, ხოლო არასფეციფიკური ST სეგმენტის ცვლილება მძიმე ხარისხის პერიკარდიტით დაავადებულ 2 (6,7%) პაციენტთან. საინტერესოა იფსილატერალური (N2) ანდა ბილატერალური (N3) ვარიანტების სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული მოვლენების სიმძიმის კორელაცია კარდიოტოქსიკურობასთან. III ჯგუფში შუასაყრის ლიმფური კვანძების ბილატერალური დაზიანება დიაგნოსტირდა 10 (33,3%) პაციენტთან, მათ შორის: cT2N3M0 4 (13,3%) პაციენტთან, cT3N3M0 5 (16,7%) პაციენტთან და cT4N3M0 1 (3,3%) პაციენტთან. უნდა აღინიშნოს, რომ კარდიოტოქსიკურობის 8 (26,7%) შემთხვევიდან 6 (20%) გახლდათ N3 დაზიანების მქონე პაციენტებში და მხოლოდ 2 (6,7%) შემთხვევა N2-ით შეფასებულ პაციენტებში. ზოგადი კარდიოტოქსიკურობის მსგავსად, შედარებით მაღალი ინციდენტობით/სიმწვაავით გამოვლინდა პერიკარდიტი (ჯამური 6 შემთხვევიდან - 5) და პერიკარდიული გამონაჟონი (ჯამური 4 შემთხვევიდან - 3) N3-ით დიაგნოსტირებულ პაციენტებში. ლოგიკურია რომ, აღნიშნულ პოპულაციაში გამოვლინდა მძიმე ხარისხის კარდიოტოქსიკური გვერდითი ეფექტების სამივე შემთხვევა. სხივურ თერაპიასთან დაკავშირებული კარდიოტოქსიკურობის განვითარების რისკ-ფაქტორები, კლინიკური მანიფესტირების თავისებურებები, ინციდენტობა/სიმძიმე საკმაოდ რთული და ფართოდ განხილვადი საკითხი გახლავთ. რანდომიზირებულ კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა ლოკალურად გავრცელებული ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებული, ინოპერაბელური ვარიანტის მქონე 125 პაციენტი, განხილული იყო რადიოთერაპიასთან ასოცირებული კარდიოტოქსიკური მოვლენები. მიღებული სუმარული დოზა საშუალოდ შეადგენდა 70 გრეის, პაციენტთა 84%-ს ჩაუტარდა ქიმიო-სხივური თერაპია, ხოლო 27 %-ს ანამნეზში აღინიშნებოდა კარდიოლოგიური პრობლემები. მონაცემთა ანალიზის შედეგად

დადგინდა, რომ მძიმე ხარისხის (გრეიდი ≥ 3) გართულებები უმთავრესად დაკავშირებული იყო გულის ექსპოზირების საშუალო მაჩვენებელთან (mean heart dose) (HR, 1.07/Gy; 95% CI, 1.02 to 1.13/Gy; $p = .01$) და ანამნეზში, მკურნალობამდე არსებულ გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიებთან (HR, 2.96; 95% CI, 1.07 to 8.21; $p = .04$) (Robert T. Dess, et al. 2017). რაც შეეხება მაქსიმალური სუმა რულის დოზის გავლენას, საკმაოდ საინტერესო სურათი მივიღეთ რადიაციოთერაპიის ონკოლოგიურ ჯგუფის (RTOG 0617) ეგიდით ჩატარებულ კვლევაში, სადაც პაციენტთა ერთ ნაწილს ჩატარდა სტანდარტული (ჯამურად 60 გრეი), ხოლო მეორე ნაწილს მაღალდოზირებული (სუმა რულად 74 გრეი) რადიოთერაპია, ქიმიო-სხივურის რეჟიმში. ლოგიკურია, რომ გულზე მნიშვნელოვნად მაღალი დოზა აღინიშნა II (მაღალდოზირებულ) ჯგუფში, თუმცა მძიმე ხარისხის (გრეიდი ≥ 3) გართულებათა უფრო მაღალი სიხშირე დაფიქსირდა სტანდარტულ ჯგუფში (Bradley JD, et al. 2015). აღწერილი თითქოსდა პარადოქსული ეფექტი შეიძლება აიხსნას იმითაც, რომ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობისას გამოყენებული დოზირება, მნიშვნელოვნად აღემატება მაღალი ხარისხის კარდიოტოქსიკურობის განმსაზღვრელ მაქსიმალურ ტოლერანტულ დოზას გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გვერდითი ეფექტების განვითარებაში, აგრეთვე უმნიშვნელოვანესია სიმსივნური წარმონაქმნის მდებარეობა და დასახივებელ არეში ჩართული შუასაყრის მეტასტაზური ლიმფური კვანძების სამიზნე მოცულობა (Xin Ming, et al. 2016). მაღალ კომპლექსურია რადიოინდუცირებული კარდიოტოქსიკურობის რადიობიოლოგიური საფუძვლები. კერძოდ, დაბალი დოზით ექსპოზირებისას შესაძლოა მივიღოთ გარდამავალი ელექტროკარდიოგრაფიული ცვლილებები, რაც ნაკლებადაა დამახასიათებელი გვიანი ეფექტებისათვის. მაღალი დოზით დასხივებისას ყველაზე ხშირი მკურნალობასთან ასოცირებული გართულება გახლავთ პერიკარდიტი, სხვადასხვა ხარისხის პერიკარდიულ გამონაჟონთან ერთად. აღნიშნული მოვლენა ძირითადად ასოცირებულია ადრეულ პერიოდთან (~50% მანიფესტირდება პირველი 6 თვეში, ხოლო დანარჩენი დაახლოებით 2 წლის განმავლობაში), პაციენტთა დიდ ნაწილში მიმდინარეობს შედარებით მსუბუქად და აქვს ტრანზიტორული ხასიათი, თუმცა

შესაძლებელია შეგხვდეს ქრონიკული ფორმითაც (Michael C. Joiner, Albert J. Van der Kogel, Wolfgang Dörr, et al. 2019). პერიკარდიტი ძალზედ ხშირად ასოცირებულია პერიკარდიულ გამონაჟოთან, რამაც რიგ შემთხვევებში შესაძლოა საკმაოდ მძიმე მოვლენა, გულის ტამპონადა გამოიწვიოს (Fariba Tohidinezhad, et al. 2022). რანდომიზირებული კვლევის ფარგლებში ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის დიაგნოზით დაავადებულ 201 პაციენტს ჩაუტარდა ქიმიო-სხივური თერაპია. ჩვენი პოპულაციის პაციენტებთან შედარებით, პირველი წლის განმავლობაში, გაცილებით მაღალ პროცენტში დაფიქსირდა პერიკარდიული გამონაჟონი (31,4% vs 13,3%), მათ შორის გარკვეულ ნაწილში აღინიშნა მძიმე ხარისხის (გრეიდი ≥ 3) მოვლენა. რამოდენიმე დოზა-მოცულობითი პარამეტრი (მაგ. V20–V65) იქნა გამოყენებული კარდიოტოქსიკურობის პრევალირებისათვის, თუმცა ყველაზე ეფექტური გახლდათ V35 (HV35) მოდელი, ორგანოს მოცულობის 10%-თან მიმართებაში. HV35 >10% ალგორითმი წარმოგვიდგა როგორც დამოუკიდებელი ფაქტორი და მჭიდროდ ასოცირდებოდა პერიკარდიული გამონაჟონის ინციდენტობასთან (HR 2.14, p=0.002). სხვა მნიშვნელოვანი ფაქტორები, რომლებიც მჭიდრო კორელაციაში იყვნენ აღნიშნულ მოვლენასთან, გახლდათ ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (HR 2.82, p<0.001) და ანამნეზში დადასტურებული კარდიოლოგიური დაავადებები (HR 1.68, p=0.020) (Matthew S. Ning et al 2017).

სასუნთქი სისტემის მხრივი გართულებები მნიშვნელოვნად მაღალი ინციდენტობითა და სიმძიმით აღინიშნა ქიმიო-სხივურის ჯგუფში. კერძოდ, I ჯგუფში პნევმონიტი დაფიქსირდა 1 (3,3%) შემთხვევაში (95% CI, 20.000 - 20.000), II ჯგუფში 3 (10%) შემთხვევაში (95% CI, 18.486 - 24.181) და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2 მოვლენა; რაც შეეხება III ჯგუფს, პნევმონიტი გაცილებით მაღალი ინციდენტობით დაფიქსირდა, ჯამში 13 (43,3%) პაციენტთან, საიდანაც გრეიდი 3 აღინიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, 10.984 - 16.246), ზოგადად სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {12.799 - 17.907} p = 0.0782). აღნიშნული მოვლენის გამოვლენის ვადები ძირითადად ვარირებდა მკურნალობის დასრულებიდან ორიდან-ექვს თვემდე პერიოდში (მანიფესტირების პიკი წარმოდგენილია სანდობის

ინტერვალებით, რომელიც რეალურად გახლავთ დროის შუალედი - 1 კვირიანი დანაყოფებით). პნევმონიტის მსგავსად, დისპნეაც გაცილებით ხშირი და მწვავე ფორმით გამოვლინდა III ჯგუფში - ჯამში 7 (23,3%) პაციენტთან, საიდანაცვრედი 3 აღნიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან; შესაბამისად, გრეიდი 1-2 ეფექტი I ჯგუფში1 პაციენტთან დაფიქსირდა, ხოლო II ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, {12.709 - 18.291} p = 0.1105). აღსანიშნავია, რომ უმეტესწილად დისპნეა პნევმონიტის ინციდენტობასთან ერთად, კარდიოლოგიურ გართულებებთანაც საკმაოდ მჭიდრო კორელაციაში იყო. რაც შეეხება პნევმონიას, ძალზედ დაბალ პროცენტში, მეტნაკლებად თანაბარი სიხშირით განვითარდა პოპულაციაში (I –1 (3,3%), II – 1 (3,3%), III – 2 (6,7%), (95% CI, {9.495 - 18.103} p = 0.2827)), ყველა შემთხვევაში იყო საშუალო სიმძიმის (გრეიდი 2) და არ იყო ასოცირებული განსაკუთრებული ტიპის გართულებებთან.

გარკვეული ქიმიოთერაპული აგენტები, ჩვენს შემთხვევაში ტაქსანის ჯგუფის წარმომადგენელი პაკლიტაქსელი, ასოცირებულია პნევმონიტის ჩამოყალიბებასთან, ხოლო ქიმიო-სხივური თერაპიის შემთხვევაში აძლიერებს რადიო-ინდუცირებულ ეფექტს (Biepolski D. At al. 2017). პაკლიტაქსელით გამოწვეული პნევმონიტი არის იმუნური მექანიზმით გაშუალებული პროცესი და მიეკუთვნება დაყოვნებული ჰიპერმგრძობელობის (IV ტიპის) რეაქციას, რასაც ადასტურებს ბრონქოგენული ლავაჟიდან გამოყოფილ ლიმფოციტებზე წარმოებული ლეიკოციტების მიგრაციის დათრგუნვის ტესტის პოზიტიურობა აღნიშნულ პრეპარატთან მიმართებაში. გარდა ამისა, ასეთ პაციენტებში ხშირ შემთხვევაში ვლინდება ციკლოოქსიგენაზა 2-ის (COX-2) მნიშვნელოვნად გაზრდილი მაჩვენებელი. მოგეხენებათ რომ, ეს უკანასკნელი წარმოადგენს პრო-ანთებით ცილას და რეაქციათა კასკადის ინდუცირებით იწვევს ფილტვის ქსოვილის დაზიანებას (Mohan N, et al. 2022). იმუნოთერაპიით გამოწვეული პნევმოტოქსიკურობის მოვლენები მრავლად არის აღწერილი, თუმცა დღემდე უცნობია იმუნური გამშვები მექანიზმით დეტონირებული დაზიანების ზუსტი მიზეზები. რანდომიზირებულ კვლევაში ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებულ 205 პაციენტს უტარდებოდა სისტემური თერაპია ანტი-PD-1/ PD-L1 აგენტით. მკურნალობასთან ასოცირებული პნევმონიტი საკმაოდ პოპულაციის მაღალ

პროცენტში გამოვლინდა, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება სხვა პრეკლინიკური კვლევების მონაცემებს (Karthik Suresh, et al. 2018).

ცემიპლიმაზი ასოცირებულია ფილტვისმიერ გართულებებთან, რასაც ადასტურებს ქვემოთ მოყვანილი მტკიცებულებები. კერძოდ, აღნიშნული ანტი-PD-1/ PD-L1 აგენტი გამოიყენებოდა მონოთერაპიის სახით R2810-ONC-1423 პროგრამის ფარგლებში 396 ინდივიდთან, სადაც იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული პნევმონიტი დაფიქსირდა პაციენტთა 3,7%-ში (Michael R Migden, et al. 2018). დაახლოებით მსგავსი მაჩვენებელი გამოვლინდა პნევმოტოქსიკურობის კუთხით, EMPOWER-Lung 1 კვლევაში მონაწილე ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებულ პაციენტებთან, რომლებსაც უტარდებოდათ ცემიპლიმებით მონოთერაპია. აღსანიშნავია, რომ ცემიპლიმაზით ნამკურნალებ პოპულაციასთან შედარებით, ქიმიოთერაპიულ კონტიგენტს პნევმონიტი შესამჩნევად დაბალ პროცენტში გამოუვლინდა (Sezer, Gogishvili et al. 2021). ანტი-PD-1/ PD-L1 აგენტის კომბინირება სხვატიპის იმუნოთერაპიულ საშუალებებთან (მაგ. ანტი-CTL 4) ანდა ქიმიოთერაპიულ მედიკამენტებთან (მაგ. დოქსორუბიცინი, ციკლოფოსფამიდი, ტაქსანები, ვინკას ალკალოიდები) დაახლოებით ორჯერ აძლიერებს ფილტვის დამაზიანებელ ეფექტს, მონოთერაპიულ მიდგომასთან შედარებით.

რადიობიოლოგიური თვალსაზრისით ფილტვი წარმოადგენს კლასიკურ „პარალელურ“ ორგანოს, შესაბამისად რადიონდუცირებული ეფექტები უმთავრესად მოცულობა-დამოკიდებული გახლავთ. გართულებათა პრევალირების კუთხით უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს წარმოადგენს ორგანოზე ექსპოზირებული საშუალო დოზის ($MLD \leq 20$ გრეი) და ($V20 \leq 35\% - 40\%$) მაჩვენებელი (Mandeep Singh Rahi, et al. 2021). აგრეთვე საყურადღებოა სამიზნე მოცულობის მდებარეობის საკითხი, კერძოდ შუა-ქვემო წილებში არსებული სამიზნე მოცულობა უფრო მეტად ასოცირდება პნევმონიტის ჩამოყალიბების რისკთან, რაც დიდი ალბათობით დამოკიდებულია ორ შესაძლო ფაქტორთან: პირველი, ზემო წილთან შედარებით ქვედა წილი გაცილებით მოძრავია და თანამედროვე ტექნიკური შესაძლებლობების გამოყენების მიუხედავად (მოცულობითი არკ-თერაპია, სუნთქვაზე

სინქრონიზირებული 4-D რადიოთერაპია), მაინც ხდება უფრო დიდი მოცულობის ექსპოზირება (Kong F-MM, et al. 2015) (Yu N, Srinivas SM, et al. 2013). მეორე, ნეოპლაზიური პროცესის გამო დარღვეულია ჰომოგენური პერფუზია, ქსოვილები წარმონაქმნის გარშემო ინფილტრირებულია, რაც კიდევ უფრო მეტად იწვევს ქვედა სეგმენტების ჰემოდინამიკურ გადატვირთვას. მაიონებელი გამოსხივების დამაზიანებელი მოქმედების შედეგად დამატებით ირღვევა პერფუზია, ღრმავდება ინფილტრაცია და იზრდება ქსოვილების სიმკვრივე (M Arroyo-Hernández. et al. 2021). შესაბამისად, ჩვენი კვლევის პაციენტებთანაც პნევმონიტოქსიკურობის უმრავლესი, კერძოდ 9 შემთხვევა დაფიქსირდა ქვემო-შუა წილის სიმსივნეების შემთხვევაში. აღსანიშნავია რომ, წარმონაქმნის მდებარეობა არ იყო კორელაციაში გვერდითი ეფექტის სიმძიმესთან. რაც შეეხება დასასხივებელი არის სამიზნე მოცულობას, ის მჭიდრო კორელაციაში იყო როგორც პნევმონიტის ინციდენტობასთან, ასევე სიმძიმის ხარისხთან. ორივე შემთხვევაში განვითარებული ხარისხი 3 მოვლენამანიფესტირდა T4 ვარიანტის (T4N3M0, T3N2M0) მქონე პაციენტებთან. როგორც ზემოთ ვახსენეთ ფილტვისმიერი გართულებების შემთხვევაში გაცილებით მნიშვნელოვანია დასხივებული მოცულობის სიდიდე, ვიდრე ორგანოს გარკვეულ ნაწილზე ექსპოზირებული მაქსიმალური ჯამური დოზა. მულტიცენტრული კვლევის (RTOG 0617) მონაცემებზე დაყრდნობით, მაღალი გრეიდის (≥ 3) პნევმონიტის გამოვლენის თვლსაზრისით, სტატისტიკურად თითქმის იდენტური რეზულტატები დაფიქსირდა სტანდარტული სქემითა და მაღალდოზირებულისხივური თერაპიით ნამკურნალევი პაციენტებში, შესაბამისად შემთხვევათა 20,6% და 19,3%-ში (D Bradley, et al. 2019).

მკურნალობის პერიოდში ჩვენ ვატარებდით ფილტვის ფუნქციურ ტესტებს, რათა შეგვეფასებინა მისი კორელაცია სასუნთქი სისტემის მხრივ განვითარებულ გვერდით ეფექტებთან. მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2) პნევმონიტი და პნევმონია ჩვენს პოპულაციაში საერთოდ არ იყო დაკავშირებული ორგანოს ფუნქციური მდგომარეობის ცვილებებთან. ორ პაციენტთან, ვისთანაც დადასტურდა გრეიდი 3 პნევმონიტი, გამოვლინდა FEV1 (ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა პირველ წაშში) და DLCO (ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზიის შესაძლებლობა) მაჩვენებლების

დაქვეითება, თუმცა ყველა შემთხვევა კლასიფიცირდა როგორც გრეიდი 1. მრავალი მკვლევარის მონაცემებზე დაყრდნობით, პნევმონიტის განვითარების ალბათობას მნიშვნელოვნად ზრდის: ქიმიო-სხივურის რეჟიმი, ჰიპოფრაქციული დოზირება, ასაკი (≥ 70 წ) და ანამნეზში არსებული სასუნთქი სისტემის პათოლოგიური მდგომარეობები (Naidoo J, et al.2017) (Wattal S, et al.2017) (V. R. Shannon, et al.2020).

საჭმლის მომწელებელი სისტემის ზემო ტრაქტისათვის დამახასიათებელი სიმპტომებიდან, რაც ძირითადად ასოცირებული იყო სისტემურ თერაპიასთან, გამოსარჩევია მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის მუკოზიტი (უპირატესად იგულისხმება ორალური მუკოზიტი), შესაბამისად I ჯგუფში 4 (13,3%) პაციენტთან, II ჯგუფში 5 (16,6%) პაციენტთან და III ჯგუფში მხოლოდ 2 (6,7%) პაციენტთან, (95% CI, {7.209 - 16.044} p = 0.0712). კლინიკური თვალსაზრისით განსაკუთრებით საინტერესო გახლდათ საყლაპავისმიერი ტოქსიკურობა, რაც ლოგიკურად გაცილებით დიდი სიხშირითა და მძიმე მიმდინარეობით ქიმიო-სხივურით ნამკურნალებ პოპულაციაში აღინიშნა. კერძოდ, ეზოფაგიტი I ჯგუფში დაფიქსირდა 1 (3,3%) შემთხვევაში, II ჯგუფში 2 (6,7%) შემთხვევაში და ყველა მათგანი კლასიფიცირდა როგორც გრეიდი 1-2 მოვლენა; III ჯგუფში - ჯამში 10 (33,3%) პაციენტთან, საიდანაც გრეიდი 3-4 აღინიშნა 4 (16,7%) პაციენტთან, (95% CI, {9.629 - 14.064} p = 0.0853). რაც შეეხება დისფაგიას, შედეგების თვალსაზრისით აქაც მსგავსი განაწილება დაფიქსირდა, კერძოდ: I და II ჯგუფში მხოლოდ 1 (3,3%) პაციენტთან, ხოლო III ჯგუფში კი - 6 (20%) პაციენტთან, საიდანაც გრეიდი 3 აღინიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან, (95% CI, {12.359 - 18.104} p = 0.1212).

ქიმიოთერაპია შემთხვევათა მცირე ნაწილში ასოცირებულია ეზოფაგიტთან, თუმცა რადიოთერაპიისაგან განსხვავებით, მისი დამაზიანებელი ეფექტი პრეპარატის შეყვანიდან რამოდენიმე დღეში ვლინდება და ასოცირებულია ლორწოვანი გარსის ანთებით ცვლილებებთან. სტრეოდიული მედიკამენტების პროლონგირებული მიღება ანდა სხვადასხვა გენეზით გამოწვეული იმუნოსუპრესია ასოცირებულია სოკოვან ონფექციასთან (ფუნგალურ ეზოფაგიტთან) (James Metz, et al. 2021). კლინიკურ კვლევებზე დაყრდნობით დადგენილია, რომ იმუნოპრეპარატები გარკვეულ

პროცენტში იწვევენ საყლაპავის მხრივ გვერდით ეფექტებს. კერძოდ, ჰისტოლოგიური კვლიდგობით დამაზიანებელი ეფექტი მოიცავს ლიმფოციტებით გაშუალებულ ლორწოვანის ანთებით ცვლილებას და წყლულოვან ეზოფაგიტს (Paola Parente, et al. 2022). თუმცა, როგორც ზემოთ ავლიწნეთ შემთხვევათა უმრავლესობა სისტემური თერაპიის შემთხვევაში შემოიფარგლება მსუბუქი და გარდამავალი ხასიათის მუკოზიტით.

მრავალი მკვლევარის მოსაზრებით, რადიონდუცირებული ეზოფაგიტის სიხშირესა და სიმწვავეს მნიშვნელოვანდ ზრდის თანმხლები ქიმიოთერაპია, აგრეთვე შუასაყრის ლიმფური კვანძების დასხივება, ასაკი (≥ 70 წ), სხეულის მასის ინდექსი, ანამნეზში არსებული პათოლოგიები (მაგ. გასტროეზოფაგური რეფლუქსი, მკურნალობამდე არსებული დისფაგია და ა.შ). რადიობიოლოგიურ პრონციპებზე დაყრდნობით, საყლაპავი (ფილტვისაგან განსხვავებით) განიხილება როგორც სერიული ორგანო, შესაბამისად ორგანოზე ექსპოზირებული საშუალო დოზის გარდა, უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი გახლავთ სტრუქტურის თუნდაც მცირე მოცულობის დასხივების მაქსიმალური დოზა. ჩვენი კვლევის ფარგლებში, N3 ვარიანტის მქონე პაციენტებთან ეზოფაგეტი უფრო მაღალი სიხშირითა და სიმწვავეთ გამოვლინდა. რაც შეეხება სუმარული დოზის დამოკიდებულებას ეზოფაგიტისა და დისფაგიის ინციდენტობასთან, მნიშვნელოვანი განსხვავება 60 გრეთა და 66 გრეთ ნამკურნალებ პაციენტებს შორის არ გამოვლინდა. (RTOG 0617) ეგიდით ჩატარებულ მულტიცენტრულ კვლევაში, კარდიოტოქსიკურობისა და პნევმონიტისაგან განსხვავებით, საყლაპავისმიერი მოვლენები (ეზოფაგეტი და დისფაგია) უფრო მაღალი ინციდენტობით მაღალდოზირებული რადიოთერაპიის ჯგუფში გამოვლინდა, სტანდარტულ დოზირებულ სქემასთან შედარებით. თუმცა არის ერთი უმნიშვნელოვანესი საკითხი, RTOG 0617-ის საკვლევ ჯგუფებს შორის სუმარული დოზის განსხვავება, ჩვენი პოპულაციისაგან განსხვავებით, გაცილებით თვალსაჩინო გახლდათ: სტანდარტული რეჟიმისათვის - ჯამური 60 გრეი, ხოლო მაღალდოზირებული სქემისათვის - სუმარულად 74 გრეი.

ჩვენს საკვლევ პოპულაციაში, საყრდენ-მამოდრავებელი სისტემის, გასტროინტესტინური ტრაქტის, ჰეპატოლოგიური და დერმატოლოგიური ეფექტები ყველაზე მაღალი ინციდენტობით II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში დაფიქსირდა. აღნიშნულის მიზეზი გახლავთ ცემიპლიმბის იმუნური მექანიზმებით გაშუალებული მრავალმხრივი და კომპლექსური ტოქსიკური ეფექტები, რომელსაც მთელ რიგ შემთხვევებში აძლიერებს კომბინირებულად ჩატარებული ქიმიოთერაპია (Laura Cappelli, et al. 2023) (Kostine M, et al. 2018). რაც შეეხება საყრდენ მამოდრავებელი სისტემის მხრივ გართულებებს, ართრალგია I ჯგუფში გამოვლინდა 3 (10%) პაციენტთან, II ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან, ხოლო III ჯგუფში 3 (10%), (95% CI, {13.742 - 18.864} p = 0.03837). თითქმის მსგავსი შედეგი გამოვლინდა მიალგიის კუთხითაც, კერძოდ I ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან, II ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან, ხოლო III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან, (95% CI, {10.121 - 20.604} p = 0.06233). ყველა შემთხვევა კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის მოვლენა. არსებობს მრავალი კლინიკური კვლევა იმუნოთერაპიით ინდუცირებული რევმატოლოგიური გართულებების შესახებ, რომელიც არამხოლოდ სახსრების ანთებითა და ტკივილით, არამედ შემაერთებელი ქსოვილის სისტემური ხასიათის დაზიანებითაც მანიფესტირდება (Lidar M, et al. 2018).

გასტროინტესტინური გვერდითი ეფექტების უმრავლესობა გაცილებით მაღალი სიხშირითა და სიმწვავეთ დაფიქსირდა II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში, რომელთაგან განსაკუთრებით აღსანიშნავია დიარეა, შესაბამისად: I ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან, II ჯგუფში 11 (33,3%) პაციენტთან, მათ შორის გრეიდი 3 1 (3,3%) პაციენტთან, III ჯგუფში 5 (16,7%) პაციენტთან (95% CI, {10.770 - 15.578} p = 0.0282). აგრეთვე საყურადღებოა ზოგადად გასტროინტესტინური მოვლენების ჯამური ინციდენტობის (დიარეა, კონსტიპაცია, კოლიტი) სტატისტიკური ანალიზი, რომლის შედეგადაც გამოვლინდა: I ჯგუფში 11 შემთხვევა, II ჯგუფში 20 (3,3%) შემთხვევა; III ჯგუფში 11 შემთხვევა, (95% CI, {12.401 - 15.933} p = 0.0355). აღსანიშნავია, რომ კოლიტი დაფიქსირდა მხოლოდ II ჯგუფში და უშუალოდ დაკავშირებული იყო იმუნოთერაპიულ მკურნალობასთან. განვითარების მექანიზმი დღემდე საკამათო და

ფართო განხილვის საგანია. თუმცა, მრავალი მკვლევარის აზრით, ჰიპერაქტიურად გაზრდილი ეფექტორული ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტები, აგრეთვე პროინფლამატორული ციტოკინები იწვევენ ანთებით ცვლილებებს, თანმხლები ინფილტრაციით, რაც მანიფესტირდება როგორც ეგრეთ წოდებული „იმუნური კოლიტი“ (Liansha Tang, et al. 2021). თუმცა არსებობს სხვა ვარაუდი, რაც აღნიშნული მოვლენის ჩამოყალიბებას უკავშირებს ნაწლავის მიკრობიომური ფლორის ბალანსის დარღვევას (Aniruddh Somet et al. 2019).

მულტიცენტრული კვლევის ფარგლებში გაწვევრიანებული იყო ფილტვის არაწვერილუჯრედოვანი კარცინომის III/IV სტადიით დაავადებული 389 პაციენტი. ნაწილს უტარდებოდა ქიმიოთერაპიის 4-6 ციკლი სქემით: პაკლიტაქსელი + კარბოპლათინი ყოველ 21 დღეს, ხოლო მეორე ნახევარს ანალოგიური ქიმიოთერაპიული მკურნალობა, დამატებით ანტი PD-1 ინჰიბიტორული პრეპარატით (კამრელიზუმაბი). ზოგადად, იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული გვერდითი ეფექტები აღინიშნა პაციენტთა 77%-ში, ხოლო მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) მოვლენები 17%-ში. ორ ჯგუფს შორის გამოვლენილი გასტროენტეროლოგიური გვერდითი ეფექტების სიხშირე მკვეთრად მაღალი იყო იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში, აგრეთვე მკვეთრი განსხვავება დაფიქსირდა მკურნალობასთან ასოცირებული ჰიპოთირეოზისა და დერმატოლოგიური (გამონაყარი) მოვლენების თვალსაზრისით (Shengxiang Ren, et al. 2021)

ღვიძლისძიერი მოვლენებიდან მეტად საყურადღებო გახლდათ: ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) დონის მატება, რომელიც I ჯგუფში აღინიშნა 3 (10%) პაციენტთან, II ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან, III ჯგუფში 3 (10%) (95% CI, {15.446 - 19.785} p = 0.0290); ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT) დონის მატება, რომელიც I ჯგუფში დაფიქსირდა 4 (16,7%) პაციენტთან, II ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან, III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, {16.060 - 20.083} p = 0.0578). გამაგლუტამილტრანსფერაზას (GGT) დონის მატება, რომელიც I ჯგუფში აღინიშნა 2 (6,7%) პაციენტთან, II ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან, III ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, {14.6411 - 21.702} p = 0.0622).

ჰიპოალბუმინემია I ჯგუფში დაფიქსირდა 2 (6,7%) პაციენტთან, II ჯგუფში 5 (16,7%) პაციენტთან, III ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, {15.213 - 22.715} p = 0.0966). ზოგადი ჰეპატოლოგიური მოვლენების (AST>, ALT>, GGT>, ჰიპოალბუმინემია) ჯამური სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით: I ჯგუფში გამოვლინდა 11 შემთხვევა, II ჯგუფში 20 (3,3%) შემთხვევა, III ჯგუფში 11 შემთხვევა (95% CI, {16.623 - 18.782} p = 0.0040). უნდა აღინიშნოს რომ, დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში მკურნალობასთან ასოცირებული ჰეპატიტი ჩვენი კვლევის ფარგლებში არ დაფიქსირებულა.

ენდოკრინოლოგიური ხასიათის მოვლენები მხოლოდ II ჯგუფში აღინიშნა, რაც ადასტურებს იმ ფაქტს რომ, გამოვლენილი ჰიპერგლიკემია (2 (6,7%) პაციენტთან) და ჰიპოთირეოზი (4 (13,3%) პაციენტი) უშუალოდ ასოცირებულია იმუნოთერაპიულ მკურნალობასთან. ყველა გვერდითი ეფექტი კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის. ჰიპოთირეოზი ლაბორატორიული კვლევის შედეგად ჩვეულებრივ ასოცირდებული იყო TSH დონის მომატებასთან და FT4 - ის შემცირებულ ან ნორმულ მაცვენებლებთან. მასშტაბური რანდომიზირებული პროგრამების (R2810-ONC-1423 (Study 1423), R2810-ONC-1540 (Study 1540) და EMPOWER-Lung 3) ფარგლებში მიღებულ სტატისტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, პრეპარატი ცემიპლიმაბი მჭიდრო კორელაციაშია ჰიპოთირეოზის წარმოქმნასთან, როგორც ადრეული პერიოდის მოვლენების, აგრეთვე გვიანი გართულებების სახით (Sezer, Gogishvili et al.2021) (AusPAR – Libtayo,2022). EMPOWER-Lung 3 რანდომიზირებული კვლევის ფარგლებში, სადაც მონაწილეობდა III და IV სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომით დაავადებული 466 პაციენტი, პოპულაციის ერთ ნაწილს ჩაუტარდა ცემიპლიმაბი + ქიმიოთერაპია ხოლო მეორე ნაწილს კი მხოლოდ ქიმიოთერაპია (უმთავრესად ტაქსანებისა და პლატინის ჯგუფის პრეპარატებით). იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში, საყრდენ- მამოძრავებელი სისტემის (ართრალგია/მიალგია), გასტროინტესტინური, ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატების (ALT, AST), ჰიპოალბუმინემიის, გულისრევა/ღებინების მნიშვნელოვნად მაღალ პროცენტში მანიფესტირების

პარალელურად, მკვეთრად იყო გაზრდილი თერაპიასთან ასოცირებული ჰიპერგლიკემიის ინციდენტობა (Gogishvili et al. 2022).

დერმატოლოგიური ეფექტებიდან, გრეიდი 1-2 ბუდობრივი ალოპეცია მეტნაკლებად თანაბარი სიხშირით გამოვლინდა. რაც შეეხება გამონაყარსა და ქავილს, მნიშვნელოვნად მაღალი ინციდენტობით გამოვლინდა II ჯგუფში, ხოლო სიმძიმის მიხედვით ყველა შემთხვევა კლასიფიცირდა როგორც გრეიდი 1-2. გამონაყარი: I ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან, II ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან, III ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, {15.814 - 20.011} p = 0.04931). ქავილი: I ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან, II ჯგუფში 6 (20%) პაციენტთან, III ჯგუფში 2 (6,7%) პაციენტთან (95% CI, {15.730 - 20.355} p = 0.0874). მათი ჯამური ინციდენტობის სტატისტიკური ანალიზით მივიღეთ: I ჯგუფში 5 შემთხვევა, II ჯგუფში 14 შემთხვევა, III ჯგუფში 4 შემთხვევა (95% CI, {16.139 - 19.600} p = 0.0001). საინტერესო ფაქტია, რომ მთელ რიგ რანდომიზირებულ კვლევებში სტატისტიკურად გამორჩეული დერმატოლოგიური გართულებები ძალზედ ხშირად თანაარსებობენ ფარისებრი ჯირკვლის მხრივ განვითარებულ პათოლოგიებთან. KEYNOTE-001 პროგრამაში გაერთიანებული კლინიკური კვლევითი ცენტრის (UCLA) ფარგლებში განხილული იქნა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის დიაგნოზით დაავადებული პაციენტთა მონაცემები, რომლებსაც უტარდებოდა თიმუნოთერაპია. მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებებიდან ყველაზე მაღალი ინციდენტობით დაფიქსირდა გამონაყარი (20%) და ჰიპოთირეოზი (6%) Aaron Lisberg, et. al 2018). თავად KEYNOTE-001 გაერთიანებული კვლევის ფარგლებში, მიღებულ მულტიცენტრულ მონაცემთა ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ იმუნოთერაპიული მკურნალობა, პლაცებო ჯგუფთან შედარებით, მკვეთრად დაკავშირებულია ართრალგიასთან, მიალგიასთან, გასტროინტესტინურ გართულებებთან (განსაკუთრებით დიარეა), ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატებასთან (ALT, AST), ჰიპოთირეოზთან და გამონაყართან (Edward B. Garon. et. al 2015).

გულისრევის შეგრძნება და ლებინება, რომლებიც უფრო ზოგადი ტიპის ინტოქსიკაციასთან გახლავთ შეუღლებული, ოდნავ მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა II

ჯგუფში, თუმცა დანარჩენ პოპულაციასთან შედარებით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლენილა, კერძოდ გულისრვის შეგრძნება I ჯგუფში გამოვლინდა 7 (23,3%) პაციენტთან, II ჯგუფში 9 (30%) პაციენტთან, ხოლო III ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, {10.968 - 17.183} p = 0.0417). რაც შეეხება ღებინებას, I ჯგუფში დაფიქსირდა ჯამში 6 (20%) პაციენტთან, II ჯგუფში 8 (26,7%) პაციენტთან და III ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან (95% CI, {10.068 - 16.135} p = 0.0487).

ზოგადი ხასიათის მოვლენებიდან გამოსარჩევი გახლდათ წონაში კლება და სისუსტე. ჯამური ინციდენტობა თითქმის თანაბრად გამოვლინდა მთლიან პოპულაციაში, თუმცა შედარებით უფრო მწვავე ხასიათით აღინიშნა ქიმიო- სხივურის პაციენტებში. წონაში კლება I ჯგუფში დაფიქსირდა 5 (16,7%) შემთხვევაში, II ჯგუფში 7 (23,3%) პაციენტთან, III ჯგუფში 6 (23,3%) პაციენტთან, მათ შორის გრეიდი 3 1 (3,3%) პაციენტთან; (95% CI, {13.361 - 17.639} p = 0.0055). ზოგადი საერთო სისუსტე I ჯგუფში გამოვლინდა ჯამში 12 (40%) პაციენტთან, მათ შორის გრეიდი 3 1 (3,3%) პაციენტთან; II ჯგუფში ჯამში 13 (43,3%) პაციენტთან, გრეიდი 3 კი 3 (10%) პაციენტთან; III ჯგუფში ჯამში 14 (46,7%) პაციენტთან, მათ შორის გრეიდი 3 4 (16,7%) პაციენტთან; (95% CI, {13.259 - 16.331} p < 0.0001).

ადრეული თირკმელტოქსიკური ეფექტებიდან აღსანიშნავი გახლდათ კრეატინინის მატება, რომელიც მეტნაკლებად თანაბარი სიხშირით დაფიქსირდა პოპულაციაში და კლასიფიცირდა როგორც ხარისხი 1-2 მოვლენა. I ჯგუფში გამოვლინდა 4 (16,7%) პაციენტთან, II ჯგუფში 5 (16,7%) პაციენტთან და III ჯგუფში 3 (10%) პაციენტთან (95% CI, {13.327 - 17.840} p = 0.0276). ჩანაცვლებითი, ინტერვენციული ჩარევის, კერძოდ დიალიზის, ჩატარების საჭიროება, დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში, არ დამდგარა არცერთ პაციენტთან.

ლიტრატურაში აღწერილია იმუნოპრეპარატებით გამოწვეული ნეფროტოქსიკურობა (ძირითადად მსუბუქი ხასიათის), თუმცა ჩვენს პოპულაციაში ცემიპლიმას ფაქტობრივად არანაირი ეფექტი არ მოუხდენია აღნიშნულ მოვლენაზე. კარბოპლატინის თირკმელტოქსიურობის მოლეკულური მექანიზმი მსგავსია ცისპლატინით გამოწვეული

დაზიანებისა, თუმცა სტრუქტურულ და ფარმაკოკინეტიკურ განსხვავებათა გამო ბევრად შემცირებულია აღნიშნული ეფექტი. კლინიკურად ვლინდება შედარებით მსუბუქ ფორმებში მწვავე და ქრონიკული დაზიანება, ნაკლები ინტენსივობით ჰიპომაგნეზემია, ფანკონის მსგავსი სინდრომი და საკმაოდ იშვიათად თრომბოციტული მიკროანგიოპათია. დაზიანების ხარისხი ასოცირებულია ხანდაზმულ ასაკთან და კუმულაციური დოზის გაზრდასთან. ხანდაზმულ, ზოგადი საერთო სისუტის მქონე პაციენტებში გაცილებით მაღალია ტოქსიკურობის გამოვლენის რისკი, თუმცა კალვერტის ფორმულის კლინიკურ პრაქტიკაში აქტიურად დანერგვამ, ბევრად უსაფრთხო და ოპტიმალური გახადა პრეპარატის გამოყენება. კარბოპლათინით ჩატარებული სისტემური თერაპიის დროს, მხოლოდ სხეულის ფართობით წარმოებულ გამოთვლებთან შედარებით, AUC - დაფუძნებული გაანგარიშებით შესაძლებელია 30%-ით უფრო მაღალი დოზის გამოყენება (Joanna Jagiela, et al. 2021).

რომ შევაჯამოთ ადრეული პერიოდის მძიმე ხარისხის გართულებათა მონაცემები, მივიღებთ რომ: (გრეიდი 3-4) გართულებათა ყველაზე დაბალი სიხშირე დაფიქსირდა I (ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში - ჯამში 21 მოვლენა (95% CI, 14.856 - 17.334), II (იმუნო/ქიმიოთერაპიულ) ჯგუფში აღინიშნა შედარებით მაღალი მაჩვენებელი - 25 მოვლენა (95% CI, 15.793 - 17.967), ხოლო ყველაზე მეტი ინციდენტობით გამოვლინდა III (ქიმიო-სხივურის) ჯგუფში - სულ 30 მოვლენა (95% CI, 11.921 - 13.945); ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {14.360 - 15.851}, p = 0.0001).

მიუხედავად იმისა რომ, გრეიდი 3-4 ჰემატოლოგიური გართულებები შედარებით დაბალი ინციდენტობით აღინიშნა ქიმიო-სხივურის ჯგუფში, სამაგიეროდ არაჰემატოლოგიური ტიპის მძიმე ხარისხის გართულებების სიხშირე მკვეთრად აღემატებოდა დანარჩენ პოპულაციაში მანიფესტირებულ მაჩვენებლებს, კერძოდ: I ჯგუფში 5 შემთხვევა (95% CI, 12.719 - 18.481), II ჯგუფში 7 შემთხვევა (95% CI, 14.157 to 18.985), III ჯგუფში 19 შემთხვევა (95% CI, 9.458 - 12.016), ზოგადად 3 ჯგუფისათვის (95% CI, {11.442 - 14.235}, p = 0.0042).

მაღზედ რთული გენეზითა და კომპლექსური მიმდინარეობით ხასიათდება კომბინირებულ მკურნალობასთან ასოცირებული გვიანი პერიოდის გართულებები. ქიმიოთერაპიასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტები ძირითადად პერსისტირებს მკურნალობის დასრულებიდან დაახლოებით 4 კვირის განმავლობაში. იმუნოთერაპიული მოგვიანებითი ფაზის მოვლენები მანიფესტირებს საშუალოდ 3 თვის შემდგომ. ხოლო, რაც შეეხება მაიონებელ გამოსხივებას, მისი ეფექტები იწყება 3 თვიდან და ვარირებს საკმაოდ ხანგრძლივ საზღვრებში. დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში, ჩვენს საკვლევ პოპულაციაში გამოვლენილი გვიანი გართულებების ჯამური ინციდენტობის სტატისტიკურიანალიზით დადგინდა რომ: I ჯგუფში აღინიშნა 11 მოვლენა პაციენტთან (95% CI, 28.591 - 34.318), II ჯგუფში 16 მოვლენა (95% CI, 30.895 - 35.480), ხოლო III ჯგუფში ყველაზე მეტი, 21 მოვლენა (95% CI, 36.637 - 42.887), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {33.698 - 37.636}, $p = 0.0019$

სამივე საკვლევ ჯგუფში დაფიქსირებული, ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული მოვლენებიდან აღსანიშნავია: თირკმლისმიერი და ნეიროპათიული, მათ შორის გენერალიზირებული ხასიათის, ავტონომიურ ნერვულ სისტემასთან (ანს) ასოცირებული, ეფექტები. უპირატესად კარბოპლატინთან დაკავშირებული ნეფროტოქსიკურობა საკმაოდ მინიმალური მანიფესტირებით შემოიფარგლა, კერძოდ გრედი 1-2 თირკმლის ქრონიკული დაზიანება, I ჯგუფში 2 (8%) პაციენტთან გამოვლინდა, II ჯგუფში 2 (7,4%) პაციენტთან, ხოლო III ჯგუფში 1 (3,7%) პაციენტთან (95% CI, {32.230 - 39.770}, $p = 0.1828$);

პერიფერიული ნეიროპათია, რომლის ინდუცირების მთავარი მიზეზი გახლავთ პაკლიტაქსელი, I ჯგუფში 5 (20%) შემთხვევაში აღინიშნა, II ჯგუფში 5 (18,5%) შემთხვევაში, ხოლო III ჯგუფში 4 (14,8%) შემთხვევაში. (95% CI, {32.831- 39.598}, $p = 0.0646$); გენერალიზირებულ პროცესებს, განსაკუთრებით ავტონომიურ ნერვულ სისტემასთან (ანს) ასოცირებულ კარდიოვასკულურ გვერდით მოვლენებს, დეტალურად განვიხილავთ ქვემოთ განვიხილავთ.

- ავტონომიურ ნერვულ სისტემასთან (ანს) ასოცირებული კარდიოვასკულური გვერდითი მოვლენები, განსაკუთრებით საყურადღებოა ორთოსტატული ჰიპოტენზია, რომელიც I ჯგუფში დაფიქსირდა 4 (16%) პაციენტთან, II ჯგუფში 5 (18,5%) პაციენტთან III ჯგუფში 4 (14,8%) პაციენტთან (95% CI, 29.972 - 33.742), სამივე ჯგუფისათვის (95% CI, {28.387 - 31.347}, p = 0.0187); ყველა ზემოაღნიშნული გვერდითი ეფექტი სიმძიმის მიხედვით, კლასიფიცირდაროგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1-2).

მხოლოდ II ჯგუფში, იმუნოთერაპიასთან ასოცირებული, გამოვლენილი გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია: ჰიპოთირეოზი 2 (7,4%) პაციენტთან, ართრალგია 2 (7,4%) პაციენტთან და კოლიტი 1 (3,7%) პაციენტთან.

III ჯგუფში, ქიმიო-სხივურ თერაპიასთან დაკავშირებული, მოგვიანებითი პერიოდის გართულებებიდან გამოსარჩევია: საყლაპავის მიერი 3 (11,1%), კარდიოლოგიური 3 (11,1%) და ფილტვის მიერი 4 (14,8%) მოვლენები. რადიაციის მიერ ინდუცირებული გვიანი (ქრონიკული) ფაზის პათოგენეზი გაცილებით კომპლექსურია და მოიცავს მთლიანი ორგანოს პარენქიმას, ვასკულატურასა და შემაერთებელი ქსოვილების სტრომას. ამ პროცესში ჩართულია უამრავი მორფო-ფუნქციური კომპონენტი და ადგილობრივი იმუნური სისტემა - უპირატესად მაკროფაგები, მასტოციტები, NK უჯრედები. ლოკალურად განვითარებული პასუხი ორგანოსპეციფიურია. მაღალი ჯამური დოზით დასხივებისას ეტაპობრივად (დროში გაწელილი დინამიკით) ვლინდება პარენქიმის ჰიპოპლაზია დაქსოვილების, მაგ. სასუნთქი სისტემის ეპითელიუმისა და სისხლძარღვთა ენდოთელური შრის, შეუქცევადი დაზიანება. რადიაციის გავლენით პროლიფერაციის უნარის მქონე ფიბრობლასტები დიფერენცირდებიან პოსტ-მიტოზურ (G0 უჯრედული ფაზა) ფიბროციტებად, ხოლო შემდგომ განიცდიან პროგრამირებულ კვდომას. ამ ყველაფრის შედეგად იზრდება კოლაგენის სინთეზი და დეპონირება, რაც ხელს უწყობს ფიბროზის ჩამოყალიბებას (KKyle Wang, Joel E, et. al. 2021).

საყლპავისმხრივ დაფიქსირდა სტრიქტურა (მეორე ხარისხის) და დისფაგია. სასუნთქი სისტემის მხრივ აღინიშნა ფილტვის ქსოვილის რადიონდუცირებული ფიბროზული ცვლილებები. უნდა აღინიშნოს, რომ ფილტვს ფუნქციური ტესტების მაჩვენებლები შეესაბამებოდა ნორმას. კარდიოტოქსიკურობის მხრივ აღსანიშნავი გახლდათ ქრონიკული პერიკარდიტი და დარტყმითი მოცულობის შემცირებული მაჩვენებელი. ყველა მოგვიანებითი პერიოდის ვერდითი ეფექტი კლასიფიცირდა როგორც მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის (გრეიდი 1/2) მოვლენა.

ზოგადად ცნობილია, რომ ქიმიოთერაპიის გართულებები ადრეული პერიოდის მოვლენებს მიეკუთვნება, თუმცა გარკვეულ პროცენტში ვლინდება გვიანი მოვლენებიც. ჩვენს მიერ განხილულ სამივე საკვლევ ჯგუფში პაციენტებს უტარდებოდათ ქიმიოთერაპია სქემით:პაკლიტაქსელი 200მგ/მ² ყოველ 21-ე დღეს და კარბოპლატინი AUC 6 ყოველ 21-ე დღეს. როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ პაკლიტაქსელს ახასიათებს პერიფერიული ნეიროპათია, რაც უფრო მეტად იმატებს კარბოპლატინთან ერთად კომბინაციაში. გარდა მწვავე სიმპტომატიკისა ჩვენი კვლევის პაციენტებში გამოვლინდა საკმაოდ საინტერესო მოგვიანებითი გვერდითი ეფექტები პერიფერიული, კერძოდ სომატური და ავტონომიური ნერვულის სისტემის (ანს)მხრივ. გენერალიზებული ნეიროპათია ხშირად ასოცირებულია ანს-ის დისფუნქციასთან. როგორც უკვე მოახსენეთ, ჩვენ რეგულარულად გამოწმბდით პაციენტთა ნერვოლოგიურ სტატუსს და ვიყენებდით ფუნქციურ ტესტებს, რომელთა ძირითადი ნაწილი უკვე განვიხილეთ მწვავე მოვლენების ნაწილში.თუმცა, გვინდა ცალკე გავამახვილოთ ყურადღება ავტონომიურ ნერვულ სისტემასთან ასოცირებული კარდიოვასკულური ეფექტების შესწავლის მეთოდებსა და პროცესებზე.ამისათვის ჩვენ ვიყენებდით კარდიოვაგალური კვლევის სპეციფიკურ მეთოდებს, კერძოდ: ვალსალვას მანევრს, ღრმა სუნთქვისა და ორთოსტატულ ტესტებს. უნდა ავღნიშნოთ, რომ ეს უკანასკნელი აღნიშნულ მეთოდებს შორის ყველაზე ინფორმატიული გახლდათ. დაკვირვების პერიოდში, ვალსალვას მანევრისა და ღრმა სუნთქვითი ტესტის ჩატარების შემდგომ მიღებული მონაცემების შესწავლის შედეგად,განსაკუთრებით სპეციფიკური ცვლილებები დინამიკაში არ დაფიქსირებულა.ორთოსტატული

ჰიპოტენზიის შესაფასებლად თავდაპირველად პაციენტს ვათავსებდით ჰორიზონტალურ, ზურგზე მწოლიარე მოსვენებულ მდგომარეობაში, ხოლო სწრაფად წამოდგომისა და ვერტიკალური პოზიციის მიღების შემდგომ სიმძიმის ძალის გავლენით სისხლის მოცულობა ნაწილდებოდა ქვედა პერიფერიული ნაწილებისაკენ, რის შედეგადაც მკვეთრად მცირდებოდა ვენური უკან დაბრუნება და გულის დარტყმითი მოცულობა. როგორც წესი, აღნიშნული მანევრის დროს იცვლება ორგანიზმის ადექვატური ჰემოდინამიკური პარამეტრები და ირთვება ფიზიოლოგიური კომპენსატორული რეაქცია, რომელიც შეიძლება დავეყოს სამ ფაზად: პირველი-მყისიერი პასუხი სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის მკვეთრი დაცემით და გულისცემის შესამჩნევი აჩქარებით (პირველი 30 წმ), მეორე-ადრეული სტაბილიზაციის ფაზად, რომელიც ხდება დაახლოებით 1-2 წუთის შემდეგ და მესამე-გახანგრძლივებული ორთოსტაზი, რომელიც გრძელდება 5 წუთზე მეტ ხანს. გრავიტაციული ძალის გავლენით სისხლის გადანაწილების კომპენსირების მექანიზმები სტაბილიზაციის ფაზაში იწვევენ გულისცემის აჩქარებას წუთში დაახლოებით 10-15 დარტყმით და სისტოლური არტერიული წნევის უმნიშვნელო დაქვეითებით, ხოლო დიასტოლური წნევის გაზრდით დაახლოებით 10 მმ Hg-ით. გულისცემის ცვლილებების შეფასება (შეფარდება 30:15) ტარდება ორთოსტაზის ადაპტაციური პერიოდის საწყის ფაზაში (პირველი 45 წმ) და თანაფარდობა გამოითვლება მაქსიმალური (დაახლოებით 30-ე გულისცემის დროს) RR ინტერვალის შეფარდებით მინიმალურ (დაახლოებით მე-15 გულისცემის დროს) მაჩვენებელთან. 30:15 თანაფარდობა უნდა იყოს მინიმუმ 1,04, მაგრამ ასაკთან ერთად აღნიშნული მაჩვენებელი მცირდება. არტერიული წნევის მერყეობა ფასდება ფიზიოლოგიური კომპენსატორული რეაქციის შედარებით გვიან ფაზაში, ორთოსტატული პოზიციის მიღებიდან პირველი 3 წუთის განმავლობაში. სამიზნე მაჩვენებელს წარმოადგენს ჰორიზონტალურ მდგომარეობაში გაზომილი საბაზისო, საშუალო არტერიული წნევისა და ვერტიკალურ პოზაში დაფიქსირებული ყველაზე დაბალი მონაცემის სხვაობა. სისტოლური არტერიული წნევის დაქვეითება 20 mmHg-ზე და დიასტოლურის 10 mmHg-ზე მეტით ითვლება პათოლოგიად.

თავდაპირველი სკრინინგის ფარგლებში საკვლევ პოპულაციაში ზემოთ აღწერილი მოვლენები არ დაფიქსირებულა. ფუნქციური ტესტები განმეორებით ჩავატარეთ მკურნალობის დასრულებიდან გარკვეული პერიოდის შემდგომ, 4-6 თვის თავზე. ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში ორთოსტატული ჰიპოტენზია გამოვლინდა 4 (16%) პაციენტთან, საიდანაც 2 (8%) პაციენტს დაკვირვების პერიოდში აღენიშნებოდა შედარებით მსუბუქი ხარისხის (გრეიდი I-II), ხოლო 2 (8%) პაციენტს მძიმე ხარისხის (გრეიდი III-IV) პერიფერიული ნეიროპათია. 30:15 ფარდობის შედარებით შესამჩნევი ცვლილება გამოვლინდა 12 (40%) პაციენტთან, რომელთაგან 2-ს (8%) არ ჰქონდა ნეიროპათიული სიმპტომატიკა (გრეიდი 0), 7 (28%) პაციენტს მსუბუქი ხასიათის (გრეიდი I-II), ხოლო 3 (12%) პაციენტთან კი მძიმე ხარისხის (გრეიდი III-IV) პერიფერიული ნეიროპათია. II ჯგუფში ორთოსტატული ჰიპოტენზია დაფიქსირდა 5 (18,5%) პაციენტთან, საიდანაც 3-ს აღენიშნებოდა მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის, ხოლო 2-ს მძიმე ხარისხის ნეიროპათია. 30:15 ფარდობის შედარებით შესამჩნევი ცვლილება გამოვლინდა 11 (33,3%) პაციენტთან, რომელთაგან 2-ს არ ჰქონდა ნეიროპათიული სიმპტომატიკა (გრეიდი 0), 7 პაციენტს მსუბუქი ხასიათის (გრეიდი I-II), ხოლო 2 პაციენტთან კი მძიმე ხარისხის (გრეიდი III) პერიფერიული ნეიროპათია. ქიმიო-სხვიურის ჯგუფში გაცილებით მაღალი სიხშირით გამოვლინდა კარდიოვასკულური გართულებები, კერძოდ 7 (25,9%) პაციენტთან გამოვლინდა ორთოსტატული ჰიპოტენზია, საიდანაც საიდანაც 2 პაციენტს დაკვირვების პერიოდში აღენიშნებოდა შედარებით მსუბუქი ხარისხის (გრეიდი I-II), ხოლო 1 პაციენტს მძიმე ხარისხის (გრეიდი III-IV) პერიფერიული ნეიროპათია, თუმცა მაღალი ხარისხის კარდიოლოგიური გვერდითი ეფექტები აღენიშნებოდა 3 პაციენტს, ხოლო მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის მოვლენა კი 2-ს. 30:15 ფარდობის შედარებით შესამჩნევი ცვლილება დაფიქსირდა 16 (59,2%) პაციენტთან. საიდანაც პერიფერიული ნეიროპათია აღინიშნა 8 პაციენტთან, ხოლო კარდიოტოქსიკურობა 7 პაციენტთან. მიღებული შედეგიდან შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ქიმიოთერაპიისაგან (განსაკუთრებით პაკლიტაქსელი) ინდუცირებული გენერალიზირებული ნევროლოგიური სიმპტომატიკა არ იყო დაკავშირებული პერიფერიული ნეიროპათიის

სიმძიმესთან, ხოლო ცემიპლიმები პრაქტიკულად არ განსაზღვრავდა აღნიშნულ მოვლენას. გარკვეული პარადოქსული შედეგი დაფიქსირდა III ჯგუფში, სადაც სისტემურად განვითარებული პროცესები შედარებით დაბალ პროცენტში მანიფესტირდა, რადგანაც ჩატარდა 2 კურსით ნაკლები ქინოთერაპია. თუმცა, ლოკალურად განვითარებულმა რადიონდუცირებულმა ეფექტებმა გადაფარა და უმეტესწილად განსაზღვრა ავტონომიურ ნერვულ სისტემასთან (ანს) ასოცირებული კარდიოვასკულური გვერდითი მოვლენები მნიშვნელოვნად მაღალი ინციდენტობა. მაგრამ, ყველა სხვა გვიანი ეფექტების მსგავსად აღნიშნული მოვლენა არ იყო კორელაციაში მძიმე ხარისხის მკურნალობასთან ასოცირებულ გართულებებთან.

7 დასკვნები

1. ჰემატოლოგიური გართულებების (გარდა ლიმფოციტოპენიისა) სიხშირე და სიმწვავე ასოცირებული იყო ქინოთერაპიულ მკურნალობასთან - კარბოპლატინთან, ხოლო მისი კომბინაცია პაკლიტაქსელთან აძლიერებდა ამ ეფექტს, რაზედაც ცემიპლიმებს სტატისტიკურად სარწმუნო გავლენა არ მოუხდენია. მძიმე ხარისხის ჰემატოლოგიური გართულებების მანიფესტირების პიკი აღინიშნა სისტემური თერაპიის მე-4 ციკლიდან მკურნალობის დასრულების შემდგომ 1 თვემდე დროის შუალედში.
2. ლიმფოციტოპენია უფრო მაღალი ინციდენტობით გამოვლინდა ქიმო-სხივურის ჯგუფში, რაც აიხსნება ლიმფოიდური რიგის უჯრედების მაღალი რადიოსენსიტიურობით მიელოიდურ რიგთან შედარებით. კვლევის ფარგლებში გამოვლენილი გრეიდი-3 ლიმფოციტოპენია დაკვირვების ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში ასოცირებული იყო დაავადების პროგრესირებასთან, თუმცა მონაცემების სიმცირიდან გამომდინარე რთულია განისაზღვროს ლიმფოციტოპენიის ინციდენტობის/ სიმძიმის ხარისხის დამოკიდებულება გამოსავალთან. მომავალში შესაძლებელია აღნიშნული საკითხის

უფრო მრავალრიცხოვან პოპულაციაში განხილვა, დეტალურად შესწავლა და მიღებული მონაცემების კორექტულად ინტერპრეტირება.

3. მწვავე პერიოდის კარდიოტოქსიკურობა (პერიკარდიტი) და საყლაპავისმიერი გართულებები (ეზოფაგატი და დისფაგია) გაცილებით მაღალი ინციდენტობით დაფიქსირდა ქიმიო-სხივურის ჯგუფში, რაც მჭიდრო კორელაციაში აღმოჩნდა შუასაყრის ბილატერალურად (N3) დაზიანებული ლიმფური კვანძების დასხივებასთან. პიკური შემთხვევების განაწილება მერყეობდა სხივური თერაპიის ბოლო კვირიდან 3 თვემდე დროის შუალედში კარდიოტოქსიკურობის შემთხვევაში, და 2 თვემდე საყლაპავისმიერი გვერდითი ეფექტებისათვის.

მოგვიანებითი პერიოდის კარდიოლოგიური გართულებები (ქრონიკული პერიკარდიტი, განდევნის ფრაქციის შემცირება) და საყლაპავისმიერი გვერდითი მოვლენები (სტრიქტურა და დისფაგია) გამოვლინდა მკურნალობის დასრულებიდან 7-10 თვის შემდგომ.

4. სასუნთქი სისტემის მხრივი გართულებები პნევმონიტი და დისპნეა გაცილებით მაღალი ინციდენტობით დაფიქსირდა ქიმიო-სხივურის ჯგუფში. პნევმონიტის განვითარების სიხშირე მჭიდრო კორელაციაში იყო სამიზნე მოცულობასა და მდებარეობასთან (ფილტვის ბაზალური ნაწილი). მისი მანიფესტირების სიმძიმე, კერძოდ მაღალი ხარისხის გართულებები ასოცირდებოდა T4 ვარიანტის სიმსივნესთან და იწვევდა ფილტვის ფუნქციური ტესტების მაჩვენებლის (FEV1 და DLCO) შემცირებას. ინციდენტობის პიკური პერიოდი მოიცავდა მკურნალობის დასრულების შემდგომ 2 კვირიდან 4 თვემდე პერიოდს.

დისპნეა პნევმონიტთან ერთად ასოცირებული გახლდათ კარდიოლოგიურ გართულებებთან. გვიანი ტიპის რადიოინდუცირებული პნევმოფიბროზის განვითარების პიკური პერიოდი შეადგენდა მკურნალობის დამთავრებიდან 8-10 თვეს.

5. პნევმონიტის მაღალი ინციდენტობა გამოვლინდა იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში, რაც განპირობებულია ცემიპლიმაზისა და პაკლიტაქსელის პნევმოტოქსიკურობის

სინერგიული ეფექტით. მანიფესტირების პიკური პერიოდი მოიცავდა მკურნალობის ბოლო ციკლიდან 5 კვირამდე დროის შუალედს.

6. კოლიტი და ენდოკრინოპათია გამოვლინდა მხოლოდ იმუნო/ქიმიოთერაპიულ ჯგუფში. ცემიპლიმაბთან ასოცირებული გართულებები: გასტროინტესტინური (დიარეა, კონსტიპაცია, კოლიტი), ჰეპატოლოგიური (ALT, AST, GGT ტრანსამინაზების ელევაცია, ჰიპოალბუმინემია), საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის მხრივი (ართრალგია, მიალგია), ენდოკრინული (ჰიპოთირეოზი, ჰიპერგლიკემია) და დერმატოლოგიური (გამონაყარი, ქავილი) ძირითადად მანიფესტირდა მკურნალობის მე-13 კვირიდან 25 კვირამდე დროის შუალედში.

მძიმე ხარისხის მწვავე გვერდითი ეფექტების პიკური განაწილება მოიცავდა იმუნოთერაპიის ბოლო ციკლიდან 6 კვირამდე დროის პერიოდს. გვიანი გართულებების ინციდენტობა მერყეობდა მკურნალობის დასრულებიდან 4-8 თვის პერიოდში და წარმოდგენილი გახლდათ ჰიპოთირეოზით, ართრალგიითა და კოლიტით.

გართულებათა მრავალმხრივი სპექტრის მიუხედავად, იმუნოთერაპია მკვეთრად განსხვავებული ინციდენტობით არ ასოცირდებოდა მძიმე ხარისხის (გრეიდი 3-4) გვერდით ეფექტებთან.

7. დაავადების პროგრესირების კუთხით ცემიპლიმაბით ნამკურნალებ პოპულაციაში, ქიმიოთერაპიულ (რეფერენსულ) ჯგუფთან შედარებით, უკეთესი შედეგი დაფიქსირდა.
8. ცემიპლიმაბმა არ მოახდინა გავლენა გენერალიზირებულ ნეიროპათიაზე (კარდიოვასკულური დისფუნქცია), რომელიც ასოცირებულია ქიმიოთერაპიული მკურნალობის (ძირითადად პაკლიტაქსელი) მოგვიანებითი პერიოდის (მკურნალობის დასრულებიდან 4-6 თვე) გართულებებთან და მანიფესტირდება ორთოსტატული ჰიპოტენზიით. ლოკალურად განვითარებულმა რადიონდუცირებულმა ეფექტებმა გადაფარა და უმეტესწილად განსაზღვრა კარდიოვასკულური მოვლენის მნიშვნელოვნად მაღალი ინციდენტობა.

9. ცხოვრების ხარისხის ინდექსის დაქვეითება ყველაზე მკვეთრად გამოხატული იყო ქიმიო-სხივურის ჯგუფში, რასაც განსაზღვრავდა დისპნეა, დისფაგია, წონაში კლება და ზოგადი საერთო სისუსტე.

ცემიპლიმბით ნამკურნალებ პაციენტებთან ცხოვრების ხარისხის დაქვეითების მთავარი მიზეზი გახლდათ გასტროინტესტინური სისტემის მხრივი ჩივილები, განსაკუთრებით დიარეა.

გართულებათა პიკი სამივე ჯგუფში დაემთხვა მკურნალობის დასასრულს. რაც შეეხება ანტიბიოტიკური თერაპიიდან 3-6 თვის შემდგომ შევსებული კითხვარის მონაცემებს, სტატისტიკური თვალსაზრისით ისინი თითქმის იდენტური გახლდათ თავდაპირველი რეზულტატებისა, გარდა ქიმიო-სხივურის ჯგუფისა, სადაც კვლავ მაღალი ინციდენტობით ვლინდებოდა მკურნალობასთან ასოცირებული ცხოვრების ხარისხის, ფიზიკური და სიმპტომური სფეროს მხრივი ჩივილები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. პაციენტებთან, რომელთაც აღენიშნებათ სისხლის ფორმიანი ელემენტების შემცირებული მაჩვენებელი (ანემია, ლეიკოპენია, ნეიტროპენია, ლიმფოციტოპენია, თრომბოციტოპენია), ძალიან დიდი სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს და ჩატარდეს კარბოპლატინზე დაფუძნებული კომბინირებული ქიმიოთერაპია (განსაკუთრებით კარბოპლატინი + პაკლიტაქსელის სქემა).
2. ლიმფოციტოპენიის მქონე პაციენტებთან სიფრთხილით უნდა იქნას შერჩეული მკურნალობის სტრატეგია ქიმიო-სხივურის რეჟიმში, რადგან ანტიბიოტიკური თერაპიასთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის ლიმფოციტოპენია გარკვეულწილად ზრდის დაავადების პროგრესირების განვითარების ალბათობას.
3. გენერალიზირებული ნეიროპათიების (კარდიოვასკულური დისფუნქცია) მქონე პაციენტებში პაკლიტაქსელზე დაფუძნებული სისტემური თერაპია განსაკუთრებით ქიმიო-სხივურის რეჟიმში, უნდა დაინიშნოს ინდივიდუალური შერჩევით, რადგან

შეიძლება მოგვიანებით პერიოდში გახდეს ორთოსტატული ჰიპოტენზიისა და ზოგ შემთხვევებში კოლაფსის მიზეზი.

4. ნებისმიერი N3 ლოკალურად გავრცელებული ფილტვის არაწვრილუჯრედული კარცინომის შემთხვევაში, განსაკუთრებით პაციენტის მხრივი ფაქტორების (ანამნეზში საყლაპავისა და კარდიოლოგიური დაავადებები) თანდართულობის შემთხვევაში, პირველი ხაზის ანტისმსივნური მკურნალობისათვის რეკომენდებულია ჩატარდეს კომბინირებული სისტემური თერაპია ცემიპლიმაბითა და ქიმიური აგენტებით (კარბოპლატინი + პაკლიტაქსელი).
5. ფილტვის (განსაკუთრებით ბაზალურ ნაწილში მდებარე) დიდი მოცულობის სიმსივნური წარმონაქმნის მქონე პაციენტებთან, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებათ სასუნთქი სისტემის მხრივი პათოლოგიები (ფქოდი, ბრონქული ასთმა, პროფესიული დაავადებები), პირველი რიგის მკურნალობის მეთოდად, ქიმიო-სხივურის ნაცვლად, მიზანშეწონილია არჩეულ იქნას სისტემური თერაპია. თუმცა გარკვეული სიფრთხილით, პერსონალიზირებული მედიცინის პრინციპებზე დაყრდნობით, უნდა დაინიშნოს კომბინირებული მკურნალობა ცემიპლიმაბითა და პაკლიტაქსელით, რადგან მათი სინერგიული მოქმედება აძლიერებს პნევმონიტის განვითარების ალბათობას.
6. მაქსიმალური სიფრთხილით უნდა მოვეკიდოთ იმუნოთერაპიული მკურნალობის დანიშვნას იმ პაციენტებთან, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებათ გასტროინტესტინური, ჰეპატოლოგიური, საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის მხრივი (შემაერთებელი ქსოვილისა და სასხრების დაზიანებით მიმდინარე სისტემური დაავადებები), ენდოკრინული (განსაკუთრებით ფარისებრ ჯირკვლის დისფუნქცია) და დერმატოლოგიური დაავადებები. მკურნალობისა და მონიტორინგის პროცესში აუცილებლად უნდა გავითვალისწინოთ, რომ ქიმიოთერაპია მთელ რიგ შემთხვევებში, აძლიერებს ცემიპლიმაბით მიღებულ ტოქსიკურ ეფექტს.
7. ცხოვრების ხარისხის ინდექსის დაბალი მაჩვენებელი განპირობებული მკურნალობის მძიმე ხარისხის გვერდითი ეფექტებით ყველაზე მწვავედ გამოვლინდა ქიმიო-სხივურის ჯგუფში, შესაბამისად გარკვეული რისკის მქონე

პაციენტებთან (ასაკი >70წ, თანმხლები დაავადებები, სიცოცხლის ხარისხის დაბალი ინდექსი) მიზანშეწონილი იქნება შედარებით მსუბუქ გართულებებთან ასოცირებული სისტემური თერაპიის ჩატარება, განსაკუთრებული არჩევის ვარიანტია ქიმიოთერაპიული მკურნალობა.

დანართი N3 მკურნალობასთან ასოცირებული გართულებების მანიფესტირების მოსალოდნელი ვადები და რეკომენდირებული კვლევები

გართულებები	ადრეული პერიოდი		მოგვიანებითი პერიოდი	
	რეკომენდებული კვლევები	რეკომენდებული ვადები	რეკომენდებული კვლევები	რეკომენდებული ვადები
ჰემატოლოგიური გართულებები (ანემია, ლეიკოპენია, ნეიტროპენია, ლიმფოციტოპენია, თრომბოციტოპენია)	სისხლის ლაბორატორიული კვლევა (ჰემატოლოგის კონსულტაცია)	სისტემური თერაპიის მე-4 ციკლიდან მკურნალობის დასრულებიდან 1 თვე	-	-
კარდიოლოგიური გართულებები (პერიკარდიტი, განდევნის ფრაქციის შემცირება)	ეკგ, ექოკარდიოგრაფია რადიოლოგიური კვლევები (კარდიოლოგის კონსულტაცია)	სხივური თერაპიის ბოლო კვირიდან დასრულებიდან 3 თვემდე	ეკგ, ექოკარდიოგრაფია რადიოლოგიური კვლევები (კარდიოლოგის კონსულტაცია)	სხივური თერაპიის დასრულებიდან 7-10 თვე
საყლაპავისმიერი გართულებები (ეზოფაგატი, დისფაგია, სტრიქტურა)	რადიოლოგიური და ენდოსკოპიური კვლევა (ქირურგის კონსულტაცია)	სხივური თერაპიის ბოლო კვირიდან დასრულებიდან 2 თვემდე	რადიოლოგიური და ენდოსკოპიური კვლევა (ქირურგის კონსულტაცია)	სხივური თერაპიის დასრულებიდან 7-10 თვე

რადიონდუცირებული სასუნთქი სისტემის მხრივი გართულებები (პნევმონიტი, დისპნეა, პნევმოფიბროზი)	რადიოლოგიური კვლევა, ფილტვის ფუნქციური ტესტები (FEV1 და DLCO) (პულმონოლოგის კონსულტაცია)	სხივური თერაპიის დასრულებიდან 2 კვირიდან - 4 თვემდე	რადიოლოგიური კვლევა, ფილტვის ფუნქციური ტესტები (FEV1 და DLCO) (პულმონოლოგის კონსულტაცია)	სხივური თერაპიის დასრულებიდან 7-10 თვე
ცემიპლიმაზიტა და პაკლიტაქსელით ინდუცირებული ინტერსტიციული პნევმონიტი	რადიოლოგიური კვლევა, (პულმონოლოგის კონსულტაცია)	მკურნალობის ბოლო ციკლიდან 5 კვირა	-	-

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Hyuna Sung 1, Jacques Ferlay 2, Rebecca L Siegel 1, Mathieu Laversanne 2, Isabelle Soerjomataram 2, Ahmedin Jemal 1, Freddie Bray 2, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (May 2021). *"Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries"*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **71** (3): 209–249. doi:10.3322/caac.21660. PMID 33538338.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed February 2021). DOI:<https://gco.iarc.fr/today/home>
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>
5. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>
6. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020. DOI: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002319>
7. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი(NCDC Georgia)-ავთვისებიანი სიმსივნეები სასქროველოში 2016-2021 DOI: <https://www.ncdc.ge/#/pages/file/7bb73fc7-12bc-4b09-a18a-7b17b9cace94>
8. United Nations Development Programme (UNDP). *Human Development Report 2019. Beyond Income, Beyond Averages, Beyond Today: Inequalities in Human Development*

- in the 21st Century*. UNDP; 2019. Accessed November 25, 2020. hdr.undp.org/en/content/human-development-report-2019
9. World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019*. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death)
 10. Christiani DC, Amos CI (2022). "Lung Cancer: Epidemiology". In Broaddus C, Ernst JD, King TE, et al. (eds.). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (7th ed.). Elsevier. pp. 1018–1028.
 11. Horn L, Iams WT (2022). "78: Neoplasms of the Lung". In Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. (eds.). [*Harrison's Principles of Internal Medicine* \(21st ed.\)](#). McGraw Hill. [ISBN 978-1264268504](#).
 12. . SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program [Cited 2022 October 4] National Cancer Institute; 2022. Available at: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
 13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2020. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/
 14. Markaki M, Tsamardinos I, Langhammer A, Lagani V, Hveem K, Roe OD. A Validated Clinical Risk Prediction Model for Lung Cancer in Smokers of All Ages and Exposure Types: A HUNT Study. *EBioMedicine* 2018; 31:36–46.
 15. Marcus MW, Chen Y, Raji OY, Duffy SW, Field JK. LLPi: Liverpool Lung Project Risk Prediction Model for Lung Cancer Incidence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8:570–575.
 16. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:351–364.

17. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
18. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines; *Chest* 2013; 143:e1S–e29S.
19. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med* 2014; 11:e1001764.
20. National Cancer Institute, Division of Cancer Control & Population Sciences. *Lung Cancer Risk Prediction Models*. URL at: https://epi.grants.cancer.gov/cancer_risk_prediction/lung.html Accessed May 21, 2019.
21. Lung Cancer Risk Assessment Tool. URL at: <http://lungcancerrisk.s3-website-us-east-1.amazonaws.com/> Accessed May 21, 2019
22. Tsai J, Homa DM, Gentzke AS, Mahoney M, Sharapova SR, Sosnoff CS, et al. Exposure to Secondhand Smoke Among Nonsmokers - United States, 1988-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:1342–1346.
23. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15.
24. Hori M, Tanaka H, Wakai K, Sasazuki S, Katanoda K. Secondhand smoke exposure and risk of lung cancer in Japan: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46:942–951.
25. Villanti AC, Johnson AL, Ambrose BK, Cummings KM, Stanton CA, Rose SW, et al. Flavored Tobacco Product Use in Youth and Adults: Findings From the First Wave of the PATH Study (2013-2014). *Am J Prev Med* 2017; 53:139–151.

26. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tobacco Control* 2014; 23:3–9.
27. Mirbolouk M, Charkhchi P, Kianoush S, Uddin SMI, Orimoloye OA, Jaber R, et al. Prevalence and Distribution of E-Cigarette Use Among US Adults: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016. *Ann Intern Med* 2018; 169:429–+.
28. Jaber RM, Mirbolouk M, DeFilippis AP, Maziak W, Keith R, Payne T, et al. Electronic Cigarette Use Prevalence, Associated Factors, and Pattern by Cigarette Smoking Status in the United States From NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2013–2014. *J Am Heart Assoc* 2018;
29. Waziry R, Jawad M, Ballout RA, Al Akel M, Akl EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017; 46:32–43.
30. Matthew B. Schabath and Michele L. Cote, et. al. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Oct; doi: [10.1158/1055-9965.EPI-19-0221](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221)
31. Garzillo C, Pugliese M, Loffredo F, Quarto M. Indoor radon exposure and lung cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *Transl Cancer Res* 2017; 6:S934–S943.
32. Zhang ZL, Sun J, Dong JY, Tian HL, Xue L, Qin LQ, et al. Residential radon and lung cancer risk: an updated meta- analysis of case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:2459–2465.
33. Olsson AC, Vermeulen R, Schuz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28:288–299.
34. Masoud Keikha and Bahram Nasr Esfahani, The Relationship between Tuberculosis and Lung Cancer doi: 10.4103/abr.abr_182_17 2018 Mar 27 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887688/>

35. Silva DR, Valentini DF, Jr, Müller AM, de Almeida CP, Dalcin Pde T. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):484–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075860/>
36. Vesna Cukic, The Association Between Lung Carcinoma and Tuberculosis, Clinic for Pulmonary Disease and TB “Podhrastovi”, University Clinical Center Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, *Med Arch*. 2017 Jun; 71(3): 212–214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585804/#~>
37. Bosse Y, Amos CI. A Decade of GWAS Results in Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27:363–379.
38. McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani DC, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet* 2017; 49:1126–1132.
39. Davies K.D. Lomboy A. Lawrence C.A. et al. DNA-based versus RNA-based detection of MET exon 14 skipping events in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019; 14: 737-741
40. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol*. Nov 19 2021;doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003.[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)03316-5/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)03316-5/fulltext)
41. J.T. Poirier, J. George, T.K. Owonikoko, *et al*. New approaches to SCLC therapy: from the laboratory to the clinic *J Thorac Oncol*, 15 (2020), pp. 520-540
42. P. Pisapia, U. Malapelle, G. Roma, *et al*. Consistency and reproducibility of next-generation sequencing in cytopathology: a second worldwide ring trial study on improved cytological molecular reference specimens *Cancer Cytopathol*, 127 (2019), pp. 285-296
43. A semiquantitative scoring system may allow biopsy diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma *Am J Clin Pathol*, 153 (2020), pp. 165-174

44. W. Wang, Z. Hu, J. Zhao, *et al.* Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict poor prognosis after lung adenocarcinoma resection: a meta-analysis *J Cardiothorac Surg*, 15 (2020), p. 154
45. A.L. Moreira, P.S.S. Ocampo, Y. Xia, *et al.* A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: a proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee *J Thorac Oncol*, 15 (2020), pp. 1599-1610
46. S. Bains, T. Eguchi, A. Warth, *et al.* Procedure-specific risk prediction for recurrence in patients undergoing lobectomy or sublobar resection for small (≤ 2 cm) lung adenocarcinoma: an international cohort analysis
J Thorac Oncol, 14 (2019), pp. 72-8
47. W.D. Travis, A.G. Nicholson, K. Geisinger, *et al.* Tumors of the Lower Respiratory Tract American Registry of Pathology, Silver Spring, MD (2019)
48. M.K. Baine, J.H. Sinard, G. Cai, R.J. Homer A semiquantitative scoring system may allow biopsy diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma *Am J Clin Pathol*, 153 (2020), pp. 165-174
49. David E Midthun, MD, *et. al.* Clinical manifestations of lung cancer. 2022;
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer>
50. Popat S. Navani N. Kerr K.M. *et al.* Navigating diagnostic and treatment decisions in non-small cell lung cancer: expert commentary on the multidisciplinary team approach. *Oncologist*. 2021; 26: e306-e315
51. Asad Anwar, Firas Jafri, Sara Ashraf, Mohammad Ali S. Jafri, Michael Fanucchi, *et. al.* Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. 2019;
doi: 10.21037/atm.2019.04.86
52. AMBOSS, Paraneoplastic syndromes. July 28, 2023;
DOI: <https://www.amboss.com/us/knowledge/paraneoplastic-syndromes/>
53. Cristina Sardiña González, Clara Martínez Vivero, José López Castro; Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. 2022; DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103676>

54. Zaid Soomro¹, Michael Youssef¹, Shlomit Yust-Katz², Ali Jalali³, Akash J. Patel³, Jacob Mandel⁴, et. al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. 2020; doi: <https://jtd.amegroups.org/article/view/38423/htm>
55. Mengya (Gillian) Yin, Ultragenyx Pharmaceutical, Novato, CA Wen Tan, Ultragenyx Pharmaceutical, Novato, CA, "How to define Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) in crossover clinical trials?", PharmaSUG 2017 - Paper IB03 <https://www.lexjansen.com/pharmasug-cn/2017/CD/PharmaSUG-China-2017-CD01.pdf>
56. Venita DePuy, Bowden Analytics, SDTM What? ADaM Who? A Programmer's Introduction to CDISC, 2014-Paper PH-90 <https://analytics.ncsu.edu/sesug/2014/PH-11.pdf>
57. Clinical Data Interchange Standards Consortium, Inc. (CDISC). "CDISC SDTM Controlled Terminology, 2023-06-30." Available at: <https://www.cdisc.org/standards/terminology/controlled-terminology>
58. Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), "CDISC Terminology", Updated: Jan 12, 2023, Available at: <https://datascience.cancer.gov/resources/cancer-vocabulary/cdisc-terminology>
59. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Publish Date: May 28, 2009 https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
60. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:1424-1430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
61. L. E. Hendriks, K. M. Kerr, J. Menis, T. S. Mok, U. Nestle, A. Passaro, S. Peters, D. Planchard, E. F. Smit, B. J. Solomon, G. Veronesi & M. Reck, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*; Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>

62. L. E. Hendriks, K. M. Kerr, J. Menis, T. S. Mok, U. Nestle, A. Passaro, S. Peters, D. Planchard, E. F. Smit, B. J. Solomon, G. Veronesi & M. Reck, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
63. Kerr K.M. Bibeau F. Thunnissen E. et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021; 154: 161-175
64. Mateo J. Chakravarty D. Dienstmann R. et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018; 29: 1895-1902
65. Lindeman N.I. Cagle P.T. Aisner D.L. et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology. *J Thorac Oncol*. 2018; 13: 323-358
66. Marchiò C. Scaltriti M. Ladanyi M. et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1417-1427
67. Davies K.D. Lomboy A. Lawrence C.A. et al. DNA-based versus RNA-based detection of MET exon 14 skipping events in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019; 14: 737-741
68. Skoulidis F. Heymach J.V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19: 495-509
69. Yaghmaie M. Yeung C.C. Molecular mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019; 14: 395-404
70. Hendriks L.E. Kerr K.M. Menis J. et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34: 358-376

71. Paz-Ares L. Tan E.H. O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017; 28: 270-277
72. Wu Y.L. Cheng Y. Zhou X. et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1454-1466
73. Soria J.C. Ohe Y. Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 113-125
74. Ramalingam S.S. Vansteenkiste J. Planchard D. et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 382: 41-50
75. Reungwetwattana T. Nakagawa K. Cho B.C. et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 3290-3297
76. Park K. Tan E.H. O'Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 577-589
77. Aaron Lisberg, D. Andrew Tucker, Jonathan W Goldman, Brian Wolf, James Carroll, Ariana Hardy, Karolyn Morris, Paulina Linares, Carlos Adame, Marshall L Spiegel, Courtney Wells, Jordan McKenzie, Blanca Ledezma, Melody Mendenhall, Phillip Abarca, Krikor Bornazyan, Jaime Hunt, Nima Moghadam, Natalie Chong, Danielle Nameth, Caitlin Marx, John Madrigal, Sitaram Vangala, Narek Shaverdian, David Elashoff, Edward B Garon David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center, *Cancer Immunol Res.* 2018 March ; 6(3): 288–294. doi:10.1158/2326-6066.CIR-17-0063.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382669/>

78. Rafael Santana-Davila¹, Aniko Szabo², Carlos Arce-Lara¹, Christina D. Williams³, Michael J. Kelley³, and Jeff Whittle⁴ ¹Division of Hematology and Oncology, Clement J. Zablocki VA Medical Center, Milwaukee, Wisconsin. ² Department of Biostatistics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin. ³Durham VA Medical Center, Durham, North Carolina. ⁴Division of Primary Care, Clement J. Zablocki VA Medical Center, Milwaukee, Wisconsin. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data, 2014 May;9(5):702-9. doi: 10.1097/JTO.000000000000146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662458/>
79. Chovanec M., Abu Zaid M., Hanna N., El-Kouri N., Einhorn L. H., Albany C. (2017). Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann. Oncol.* 28, 2670–2679. 10.1093/annonc/mdx360 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar][https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34585-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34585-5/fulltext)
80. Zhiying Qin, 1 Guanghui Ren, 1 Jinjie Yuan, 1 Huili Chen, 2 Yang Lu, 1 Ning Li, 3 Yongjie Zhang, 1 Xijing Chen, 1 , * and Di Zhao 1, Systemic Evaluation on the Pharmacokinetics of Platinum-Based Anticancer Drugs From Animal to Cell Level: Based on Total Platinum and Intact Drugs, Published online 2020 Jan 8. doi: 10.3389/fphar.2019.01485 PMID: 31969818 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6960190/>
81. Griffith K. A., Zhu S., Johantgen M., Kessler M. D., Renn C., Beutler A. S., et al. (2017). Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and identification of unique severity groups in colorectal cancer. *J. Pain Symptom Manage* 54, 701–706 e701. 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.033 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743660/>
82. Kalyanaraman B., Cheng G., Hardy M., Ouari O., Lopez M., Joseph J., et al. (2018). A review of the basics of mitochondrial bioenergetics, metabolism, and related signaling pathways in cancer cells: therapeutic targeting of tumor mitochondria with lipophilic cationic compounds. *Redox Biol.* 14, 316–327. 10.1016/j.redox.2017.09.020 [PMC free

- article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017115/>
83. Messori L., Merlino A. (2016). Cisplatin binding to proteins: a structural perspective. *Coordination Chem. Rev.* 315, 67–89. 10.1016/j.ccr.2016.01.010 [CrossRef] [Google Scholar]<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911130/>
84. Z.Y. Duan, J.Q. Liu, P. Yin, J.J. Li, G.Y. Cai, X.M. Chen Impact of aging on the risk of platinum-related renal toxicity: a systematic review and meta-analysis *Cancer Treat Rev*, 69 (2018), pp. 243-253 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305737218301154>
85. Roderick Skinner, Annie Parry, Lisa Price, Michael Cole, Alan W. Craft, Andrew D.J. Pearson, Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: Relevance of age and dose as risk factors, *European Journal of Cancer*, December 2009, Volume 45, Issue 18, Pages 3213-3219 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804909005140>
86. G.Y. Ho, N. Woodward, J.I.G. Coward Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies *Crit Rev Oncol Hematol*, 102 (2016), pp. 37-46 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842816300555>
87. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ (May 2018). "The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists". *Dalton Transactions*. 47 (19): 6645–6653. doi:10.1039/c8dt00838h. PMID 29632935 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632935/>
88. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, Peters GJ. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist*. 2015;20:411–432. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765877/>
89. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2015;596:90–107. [PubMed] [Google Scholar] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459280/>

90. Curcio KR. Instruments for Assessing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Review of the Literature. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20:144–151. [PubMed] [Google Scholar]<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991707/>
91. **Praveen** Kumar Shenoy, IsharathEbrahim, Anitha Mary Skaria and Manuprasad Aet al. Toxicity profile of weekly regimen of paclitaxel in patients with non-metastatic breast cancer-a real world experience (India). Malabar Cancer Centre. 2021670103<https://www.oncologyradiotherapy.com/articles/toxicity-profile-of-weekly-regimen-of-paclitaxel-in-patients-with-nonmetastatic-breast-cancera-real-world-experience-india-63529.html>
92. de Castro Baccarin AL, Irene MN, Cubero DD, Luz AS, Castro SN, et al. The feasibility of dexamethasone omission in weekly paclitaxel treatment for breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019;27:927-931.
93. Di Maio M, Perrone F, Conte P. Real-world evidence in oncology: Opportunities and limitations. *Oncologist*. 2020;25:e746-e752.
94. Spring LM, Fell G, Arfe A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26:2838-2848.
95. de Graan AJ, Elens L, Sprowl JA et al. CYP3A4*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3316–3324.
96. Joerger M, Kraff S, Huitema AD et al. Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring: a pharmacokinetic–pharmacodynamic simulation study. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 607–617
97. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941–1967.

98. Cline DJ, Zhang H, Lundell GD et al. Development and evaluation of a nanoparticle-based immunoassay for determining paclitaxel concentrations on routine clinical analyzers. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 809–815.
99. Kraff S, Lindauer A, Joerger M et al. Excel-based tool for pharmacokinetically guided dose adjustment of paclitaxel. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 725–732
100. **XIA ZHANG**, WEI-WEI CHEN and WEN-JUAN HUANG et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (Review). *Jiangsu* 221009, P.R. China 2016; DOI: 10.3892/br.2017.851
101. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Wenzel U, Janneck M, Steinmetz OM, Panzer U, et al: A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* 374: 1995-1996, 2016
102. National Cancer Institute: Chemotherapy side effects sheets. <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/physicaleffects/chemo-side-effects>. Accessed May 2, 2014
103. Waxman SG and Zamponi GW: Regulating excitability of peripheral afferents: Emerging ion channel targets. *Nat Neurosci* 17: 153-163, 2014
104. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Cheng X, Han C, Ahn HS, Persson AK, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, Pierro T, et al: Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 19444-19449, 2012.
105. Ji RR, Berta T and Nedergaard M: Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 154 (Suppl 1): S10-S28, 2013.
106. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, Terpos E, Munshi N, Palumbo A, Rajkumar SV, et al: Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 26: 595-608, 2012.
107. Millennium Pharmaceuticals, Inc.: Highlights of prescribing information. http://www.velcade.com/Files/PDFs/VELCADE_PRESCRIBING_INFORMATION.pdf. Accessed March 20, 2014.

108. HANNAH C. TIMMINS , TIFFANY LI, a TERRY TRINH, c MATTHEW C. KIERNAN, a,b,d MICHELLE HARRISON, e,f FRANCES BOYLE, e,g MICHAEL FRIEDLANDER, c,h DAVID GOLDSTEIN, c,h SUSANNA B. PARKa, et. Al Weekly Paclitaxel-Induced Neurotoxicity in Breast Cancer: Outcomes and Dose Response, Sydney, Australia; *The Oncologist* 2021;26:366–374
109. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG et al. Falls, functioning, and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2017;35:2604–2612
110. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63: 419–437.
111. Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS, et al. Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2017;110: dx140.
112. Smith EML, Knoerl R, Yang JJ et al. In search of a gold standard patient-reported outcome measure for use in chemotherapy- induced peripheral neuropathy clinical trials. *Cancer Control* 2018;25:1073274818756608.
113. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325–3348.
114. McCrary J, Goldstein D, Boyle F, et al. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A systematic review and Delphi survey. *Support Care Cancer* 2017; 25:3485–3493.
115. Hertz DL. Concerns regarding use of patient-reported outcomes in biomarker studies of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics J* 2019;19:411–416
116. Salgado TM, Liu J, Reed HL, et al. Patient factors associated with discrepancies between patient-reported and clinician-documented peripheral neuropathy in women with breast cancer receiving paclitaxel: A pilot study. *Breast* 2020;51:21–28

117. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer in Australia 2019. Canberra, Australia: Australian Institute of Health and Welfare; 2019.
118. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al. Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG s0715). *J Natl Cancer Inst* 2018;110:669–676.
119. Timmins HC, Li T, Huynh W, et al. Electrophysiological and phenotypic profiles of taxane-induced neuropathy. *Clin Neurophysiology* 2020; 131:1979–1985
120. Timmins HC, Li T, Kiernan MC, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy: Differences in patient report and objective assessment. *Support Care Cancer* 2020;28:4459–4466.
121. Bandos H, Melnikow J, Rivera DR, et al. Long-term peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:djx162
122. Denduluri N, Patt DA, Wang Y, et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1383–1393
123. Hertz DL, Kidwell KM, Vangipuram K, et al. Paclitaxel plasma concentration after the first infusion predicts treatment-limiting peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res* 2018;24:3602–3610
124. Kudlowitz D and Muggia F. Defining risks of taxane neuropathy: Insights from randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2013;19: 4570–4577.
125. Lam SW, Frederiks CN, van der Straaten T, et al. Genotypes of CYP2C8 and FGD4 and their association with peripheral neuropathy or early dose reduction in paclitaxel-treated breast cancer patients. *Br J Cancer* 2016;115:1335–1342.
126. Barginear M, Dueck AC, Allred JB, et al. Age and the risk of paclitaxel-induced neuropathy in women with early-stage breast cancer (Alliance A151411): Results from

- 1,881 patients from cancer and leukemia group B (CALGB) 40101. *The Oncologist* 2019;24:617–623.
127. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: Two sides of the same coin. *Ann Oncol* 2014;25:257–264
128. Argyriou AA, Park SB, Islam B, et al. Neurophysiological, nerve imaging and other techniques to assess chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the clinical and research settings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1361–1369.
129. **Ayoola** O. Awosika; Maela C. Farrar; Tibb F. Jacobs. et al. Paclitaxel – StatPearls, National Institutes of Health (NIH). 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917> › books › <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/#:~:text=By%20stabilizing%20microtubules%20and%20disrupting,reduces%20their%20ability%20to%20proliferate.&text=The%20pharmacokinetics%20of%20paclitaxel%20involve,hepatic%20metabolism%2C%20and%20biliary%20excretion.>
130. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734–43.
131. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Mar;27(3):452–458.
132. **Zheng** AW, Jia DD, Xia LM, Jin G, Wu H, Li T. Impact of carboplatin plus paclitaxel combined with endostar against A375 melanoma cells: An in vitro and in vivo analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016 Oct;83:1321–1326.
133. Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, Kammori M, Toda K, Ito K, Yoshida A, Suganuma N, Nakashima N, Suzuki S, Tsukahara K, Noguchi H, Koizumi M, Nemoto T, Hara H, Miyauchi A, Sugitani I. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel

- Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. *Thyroid*. 2016 Sep;26(9):1293-9.
134. **Brewer** JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *GynecolOncol*. 2016 Jan;140(1):176-83.
135. **Banerji** A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy ClinImmunolPract*. 2014 Jul-Aug;2(4):428-33.
136. **Tore** B. Stage, Troels K. Bergmann, and Deanna L. Kroetz et. al. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel monotherapy: an updated literature review; *ClinPharmacokinet*. 2018 Jan; 57(1): 7–19. doi: 10.1007/s40262-017-0563-z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8572663/>
137. Jacobs S. S., Fox E., Dennie C., Morgan L. B., McCully C. L., Balis F. M. (2005). Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous oxaliplatin, cisplatin, and carboplatin in nonhuman primates. *Clin. Cancer Res.* 11, 1669–1674. 10.1158/1078-0432.CCR-04-1807 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237253/>
138. Pardoll DM (March 2012). "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy". *Nature Reviews. Cancer*. 12 (4): 252–64. doi:10.1038/nrc3239. PMC 4856023. PMID 22437870
139. Ribas A (June 2012). "Tumor immunotherapy directed at PD-1". *The New England Journal of Medicine*. 366 (26): 2517–2519. doi:10.1056/nejme1205943. PMID 22658126
140. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(19):1823–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774 [PubMed: 27718847]

141. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(17):1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643 [PubMed: 26412456]
142. Gandhi, L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 378, 2078–2092 (2018).
143. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 3.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
144. Moreno Garcia V, Calvo E, Olmedo Garcia ME, et al. Tolerability and antitumor activity of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): interim data from a phase I dose escalation and NSCLC expansion cohort. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2019; 37 (suppl 8; abstr 116)
145. Paz-Ares, L. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 22, 198–211 (2021). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581821/>
146. "FDA approves cemiplimab-rwlc in combination with platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer". U.S. Food and Drug Administration. 8 November 2022. Retrieved 20 December 2022. Public Domain This article incorporates text from this source, which is in the public domain. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cemiplimab-rwlc-combination-platinum-based-chemotherapy-non-small-cell-lung-cancer>
147. "Libtayo Australian Prescription Medicine Decision Summary". Therapeutic Goods Administration (TGA). 29 July 2020. Retrieved 16 August 2020. <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/libtayo>

148. "AusPAR: Cemiplimab" (PDF). Therapeutic Goods Administration (TGA). 9 November 2020. Retrieved 6 June 2021. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-cemiplimab-201102.pdf>
149. Vidarsson, Gestur; Dekkers, Gillian; Rispens, Theo (2014). "IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions". *Frontiers in Immunology*. 5: 520. doi:10.3389/fimmu.2014.00520. ISSN 1664-3224. PMC 4202688. PMID 25368619 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202688/>
150. Park K, Choi YW, Kang BK, Lee JY, Park JS, Shin SJ, et al. Systemic manifestations of immunoglobulin G4-related disease: a pictorial essay. *J Korean Soc Radiol*. 2021;82:575–588. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9432447/>
151. Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, Raychaudhuri S, Ruhaak LR, Lebrilla CB (February 2015). "Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: a critical review". *Journal of Autoimmunity*. 57 (6): 1–13. doi:10.1016/j.jaut.2014.12.002. PMC 4340844. PMID 25578468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340844/>
152. Davies AM, et al. Structural determinants of unique properties of human IgG4-Fc. *J Mol Biol*. 2014;426:630–644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211234/>
153. Syn, Nicholas L; Teng, Michele W L; Mok, Tony S K; Soo, Ross A (December 2017). "De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting". *The Lancet Oncology*. 18 (12): e731–e741. doi:10.1016/s1470-2045(17)30607-1. PMID 29208439. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30607-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30607-1/fulltext)
154. Buchbinder EI, Desai A (February 2016). "CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition". *American Journal of Clinical Oncology*. 39 (1): 98–106. doi:10.1097/COC.000000000000239. PMC 4892769. PMID 26558876 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892769/>
155. Mandeep Singh Rahi , Jay Parekh, Prachi Pednekar, Gaurav Parmar, Soniya Abraham, Samar Nasir, Rajamurugan Subramaniam, Gini Priyadharshini

Jeyashanmugaraja and Kulothungan Gunasekaran, Radiation-Induced Lung Injury—
Current Perspectives

and Management, Clin. Pract. 2021, 11(3), 410-429; Received: 3 April 2021 / Revised: 11
June 2021 / Accepted: 17 June 2021 / Published: 1 July 2021

156. Giordano, F.M.; Ippolito, E.; Quattrocchi, C.C.; Greco, C.; Mallio, C.A.; Santo, B.; D'Alessio, P.; Crucitti, P.; Fiore, M.; Zobel, B.B.; et al. Radiation-Induced Pneumonitis in the Era of the COVID-19 Pandemic: Artificial Intelligence for Differential Diagnosis. *Cancers* 2021, 13, 1960. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
157. Giuranno, L.; Ient, J.; De Ruyscher, D.; Vooijs, M.A. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Front. Oncol.* 2019, 9, 877. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
158. Lierova, A.; Jelicova, M.; Nemcova, M.; Proksova, M.; Pejchal, J.; Zarybnicka, L.; Sinkorova, Z. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J. Radiat. Res.* 2018, 59, 709–753. [Google Scholar] [CrossRef]
159. Arroyo-Hernández, M.; Maldonado, F.; Lozano-Ruiz, F.; Muñoz-Montaño, W.; Nuñez-Baez, M.; Arrieta, O. Radiation-induced lung injury: Current evidence. *BMC Pulm. Med.* 2021, 21, 9. [Google Scholar] [CrossRef]
160. Giridhar, P.; Mallick, S.; Rath, G.K.; Julka, P.K. Radiation induced lung injury: Prediction, assessment and management. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015, 16, 2613–2617. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
161. Käsmann, L.; Dietrich, A.; Staab-Weijnitz, C.A.; Manapov, F.; Behr, J.; Rimner, A.; Jeremic, B.; Senan, S.; De Ruyscher, D.; Lauber, K.; et al. Radiation-induced lung toxicity—Cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat. Oncol.* 2020, 15, 214. [Google Scholar] [CrossRef]
162. Wen, J.; Liu, H.; Wang, Q.; Liu, Z.; Li, Y.; Xiong, H.; Xu, T.; Li, P.; Wang, L.E.; Gomez, D.R.; et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Eur. J. Cancer* 2014, 50, 1706–1716. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]

163. Hanania, A.N.; Mainwaring, W.; Ghebre, Y.T.; Hanania, N.A.; Ludwig, M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest* 2019, 156, 150–162. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
164. Chun, S.G.; Hu, C.; Choy, H.; Komaki, R.U.; Timmerman, R.D.; Schild, S.E.; Bogart, J.A.; Dobelbower, M.C.; Bosch, W.; Galvin, J.M.; et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 56–62. [Google Scholar] [CrossRef]
165. Ueki, N.; Matsuo, Y.; Togashi, Y.; Kubo, T.; Shibuya, K.; Iizuka, Y.; Mizowaki, T.; Togashi, K.; Mishima, M.; Hiraoka, M. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2015, 10, 116–125. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
166. Onishi, H.; Yamashita, H.; Shioyama, Y.; Matsumoto, Y.; Takayama, K.; Matsuo, Y.; Miyakawa, A.; Matsushita, H.; Aoki, M.; Nihei, K.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Pulmonary Interstitial Change: High Incidence of Fatal Radiation Pneumonitis in a Retrospective Multi-Institutional Study. *Cancers* 2018, 10, 257. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
167. Verma, V.; Shostrom, V.K.; Zhen, W.; Zhang, M.; Braunstein, S.E.; Holland, J.; Hallemeier, C.L.; Harkenrider, M.M.; Iskhanian, A.; Jabbour, S.K.; et al. Influence of Fractionation Scheme and Tumor Location on Toxicities After Stereotactic Body Radiation Therapy for Large (≥ 5 cm) Non-Small Cell Lung Cancer: A Multi-institutional Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017, 97, 778–785. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
168. Verma, V.; Simone, C.B.; Allen, P.K.; Gajjar, S.R.; Shah, C.; Zhen, W.; Harkenrider, M.M.; Hallemeier, C.L.; Jabbour, S.K.; Matthiesen, C.L.; et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017, 97, 362–371. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

169. Jain, V.; Berman, A.T. Radiation Pneumonitis: Old Problem, New Tricks. *Cancers* 2018, 10, 222. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
170. Suresh, K.; Voong, K.R.; Shankar, B.; Forde, P.M.; Ettinger, D.S.; Marrone, K.A.; Kelly, R.J.; Hann, C.L.; Levy, B.; Feliciano, J.L.; et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J. Thorac. Oncol.* 2018, 13, 1930–1939. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
171. Schoenfeld, J.D.; Nishino, M.; Severgnini, M.; Manos, M.; Mak, R.H.; Hodi, F.S. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features. *J. Immunother. Cancer* 2019, 7, 112. [Google Scholar] [CrossRef]
172. Twyman-Saint Victor, C.; Rech, A.J.; Maity, A.; Rengan, R.; Pauken, K.E.; Stelekati, E.; Benci, J.L.; Xu, B.; Dada, H.; Odorizzi, P.M.; et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015, 520, 373–377. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
173. Louvel, G.; Bahleda, R.; Ammari, S.; Le Péchoux, C.; Levy, A.; Massard, C.; Le Pavec, J.; Champiat, S.; Deutsch, E. Immunotherapy and pulmonary toxicities: Can concomitant immune-checkpoint inhibitors with radiotherapy increase the risk of radiation pneumonitis? *Eur. Respir. J.* 2018, 51. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
174. Benveniste, M.F.; Gomez, D.; Carter, B.W.; Betancourt Cuellar, S.L.; Shroff, G.S.; Benveniste, A.P.A.; Odisio, E.G.; Marom, E.M. Recognizing Radiation Therapy-related Complications in the Chest. *Radiographics* 2019, 39, 344–366. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
175. Otani, K.; Seo, Y.; Ogawa, K. Radiation-Induced Organizing Pneumonia: A Characteristic Disease that Requires Symptom-Oriented Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 281. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]

176. Bledsoe, T.J.; Nath, S.K.; Decker, R.H. Radiation Pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 2017, 38, 201–208. [Google Scholar] [CrossRef]
177. Liu, K.; Li, Q.; Ma, J.; Zhou, Z.; Sun, M.; Deng, Y.; Tu, W.; Wang, Y.; Fan, L.; Xia, C.; et al. Evaluating a Fully Automated Pulmonary Nodule Detection Approach and Its Impact on Radiologist Performance. *Radiol. Artif. Intell.* 2019, 1, e180084. [Google Scholar] [CrossRef]
178. Chamberlin, J.; Kocher, M.R.; Waltz, J.; Snoddy, M.; Stringer, N.F.C.; Stephenson, J.; Sahbaee, P.; Sharma, P.; Rapaka, S.; Schoepf, U.J.; et al. Automated detection of lung nodules and coronary artery calcium using artificial intelligence on low-dose CT scans for lung cancer screening: Accuracy and prognostic value. *BMC Med.* 2021, 19, 55. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
179. Henkenberens, C.; Janssen, S.; Lavae-Mokhtari, M.; Leni, K.; Meyer, A.; Christiansen, H.; Bremer, M.; Dickgreber, N. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy—A single-centre experience. *Radiat. Oncol.* 2016, 11, 12. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
180. Sio, T.T.; Atherton, P.J.; Pederson, L.D.; Zhen, W.K.; Mutter, R.W.; Garces, Y.I.; Ma, D.J.; Leenstra, J.L.; Rwigema, J.M.; Dakhil, S.; et al. Daily Lisinopril vs Placebo for Prevention of Chemoradiation-Induced Pulmonary Distress in Patients With Lung Cancer (Alliance MC1221): A Pilot Double-Blind Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019, 103, 686–696. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
181. Farr, K.P.; Khalil, A.A.; Grau, C. Patient-reported lung symptoms and quality of life before and after radiation therapy for non-small cell lung cancer: Correlation with radiation pneumonitis and functional imaging. *Acta Oncol.* 2019, 58, 1523–1527. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
182. Fouillade C, Curras-Alonso S, Giuranno L, et al. FLASH Irradiation Spares Lung Progenitor Cells and Limits the Incidence of Radio-induced Senescence. *Clin Cancer Res.* March 15 2020;26(6):1497–1506. [PubMed] [Google]

183. Paun A, Bergeron ME, Haston CK. The Th1/Th17 balance dictates the fibrosis response in murine radiation-induced lung disease. *Sci Rep*. September 14 2017;7(1):11586. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
184. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. Glucocorticoids: Molecular Mechanisms of Action In: R C, L-S F, T E, eds. *Immunopharmacology and Inflammation*: Springer; 2018. [Google Scholar]
185. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med*. June 2017;38(2):201–208. [PubMed] [Google Scholar]
186. Roy S, Badragan I, Ahmed SN, Sia M, Singh J, Bahl G. Integration of radiobiological modeling and indices in comparative plan evaluation: A study comparing VMAT and 3D-CRT in patients with NSCLC. *Practical Radiation Oncology*. 2018;8:e355–e363. [PubMed] [Google Scholar]
187. Cannon DM, Mehta MP, Adkison JB, et al. Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4343-8
188. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016;11:1653–1671.
189. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 82(1):51–77.
190. Dermitzakis EV, Kimiskidis VK, Eleftheraki A, Lazaridis G, Konstantis A, Basdanis G, Tsiptsios I, Georgiadis G, Fountzilias G. The impact of oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer on the autonomous nervous system. *Eur J Neurol*. 2014;21(12):1471–7.
191. Wang F, Qin S, Sun X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial. *J Hematol Oncol*. 2020;13:47. Mei Q, Zhang W-Y, Liu Y, et al. Camrelizumab plus gemcitabine, vinorelbine and pegylated

- liposomal doxorubicin in relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26(17):4521–4530.
192. Zhou C, Wang Y, Zhao J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with Apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC previously treated with chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2021;27:1296–1304.
193. Raja R, Kuziora M, Brohawn PZ, et al. Early reduction in ctDNA predicts survival in patients with lung and bladder cancer treated with durvalumab. *Clin Cancer Res.* 2018;24:6212–6222
194. Bratman SV, Yang SYC, Iafolla MAJ, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab. *Nat Cancer.* 2020;1:873–881.
195. Nabet BY, Esfahani MS, Moding EJ, et al. Noninvasive early identification of therapeutic benefit from immune checkpoint inhibition. *Cell.* 2020;183(2):363–376.e13.
196. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325–3348.
197. Salgado TM, Liu J, Reed HL, et al. Patient factors associated with discrepancies between patient-reported and clinician-documented peripheral neuropathy in women with breast cancer receiving paclitaxel: A pilot study. *Breast* 2020;51:21–28.
198. Hertz DL. Concerns regarding use of patient-reported outcomes in biomarker studies of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics J* 2019;19:411–416.
199. Groves AM, Johnston CJ, Misra RS, Williams JP, Finkelstein JN. Effects of IL-4 on pulmonary fibrosis and the accumulation and phenotype of macrophage subpopulations following thoracic irradiation. *Int J Radiat Biol.* December 2016;92(12):754–765. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

200. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. March 15 2016;44(3):450–462. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
201. He Y, Thummuri D, Zheng G, et al. Cellular senescence and radiation-induced pulmonary fibrosis. *Transl Res*. July 2019;209:14–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
202. Chen H, Senan S, Nossent EJ, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2017;98:622–631. [PubMed] [Google Scholar]
203. Palma G, Monti S, Xu T, et al. Spatial Dose Patterns Associated With Radiation Pneumonitis in a Randomized Trial Comparing Intensity-Modulated Photon Therapy With Passive Scattering Proton Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. August 1 2019;104(5):1124–1132. [PubMed] [Google Scholar]

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ნაშრომები

1. Ahmet Sezer, Saadettin Kilickap, Mahmut Gümüş, Igor Bondarenko, Mustafa Özgüroğlu, **Miranda Gogishvili** Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial Vol 397 February 13, 2021. Lancet
2. **Gogishvili M**, Melkadze T, makharadze T. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nature Medicine VOL 28/November 2022
3. Mahmut Gümüş MD, Saadettin Kilickap MD, **Miranda Gogishvili MD** Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of $\geq 50\%$: The EMPOWER-Lung 1 study. Cancer 2023
4. Tamta Makharadze MD, **Miranda Gogishvili MD**, Mikhail Dvorkin MD Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first - line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient - reported outcomes from phase 3 EMPOWER - Lung 3. Cancer 2023
5. **Miranda Gogishvili**, Teimuraz Melkadze, Ana Baramidze Patient-reported outcomes (PROs) with cemiplimab plus chemotherapy (CEMI + CHEMO) for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): PD-L1 level subgroups in EMPOWER-Lung 3. Annals of Oncology. October 2023
6. **Miranda Gogishvili**, S.Kilickap, Ahmet Sezer Patient-reported outcomes (PROs) of cemiplimab (CEMI) versus platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$: A focus on EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540) age subgroups, Journal of Geriatric Oncology, October 2022
7. A.Baramidze, C.Gessner. **M.Gogishvili** Cemiplimab-Based Treatment in Advanced NSCLC With Liver Metastases: Updated Analysis From EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3 Journal of Thoracic Oncology November 2023

8. Tamta Makharadze, **Miranda Gogishvili**, Teimuraz Melkadze Cemiplimab for advanced non-small cell lung cancer: Squamous subgroup analysis for EMPOWER-Lung 1 and 3 Annals of Oncology October 2023
9. Ewa Kalinka, Igor Bondarenko, **Miranda Gogishvili**, First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3Journal of Thoracic Oncology April 2023
10. Ahmet Sezer, **Miranda Gogishvili**, D.Bentsion Cemiplimab, a Human PD-1 Monoclonal Antibody, Versus Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced NSCLC with PD-L1 $\geq 50\%$ Journal of Thoracic Oncology October 2019