

ISSN 2346-7592

სამეცნიერო - პრაქტიკული ჟურნალი

# კლინიკური ონკოლოგია

**N 1/2013**

SCIENTIFIC – PRACTICAL JOURNAL

# CLINICAL ONCOLOGY

**რედაქტორი:**

პროფ. რემა ღვამიჩავა

**სამეც. ხელმძღვანელი:**

პროფ. კონსტანტინე მარდალეიშვილი

**სარედაქციო კოლეგია:**

რ.ღვამიჩავა, კ.მარდალეიშვილი, ბ.მოსიძე

**სარედაქციო საბჭო:**

ი. აბესაძე

დ. თაბაგარი

ნ. შარიქაძე

გ. ბურკაძე

ვ. კუჭავა

ა. შენგელაია

ზ. ვადაჭკორია

დ. ლომიძე

თ. ჩარკვიანი

დ. ზარიძე (რუსეთი)

მ. შავდია

გ. ციხისელი

**ჟურნალის გამომცემელი:**

**„კლინიკური ონკოლოგიის საქართველოს საზოგადოება“**

რედაქცია: 0182 საქართველო, თბილისი, თრიალეთის ქ. 50

**www. gsco.ge** ელ.-ფოსტა: **gsco.ge@gmail.com**

**EDITOR:**

**PROF. Rema Gvamichava**

**SCIENTIFIC ADVISOR:**

**PROF. Konstantin Mardaleishvili**

**EDITORIAL BOARD:**

**R. Gvamichava , K. Mardaleishvili, B.Mosidze**

**EDITORIAL COUNCIL:**

**I. Abesadze**

**D. Tabagari**

**N. Sharikadze**

**G. Burkadze**

**V. Kutchava**

**A. Shengelaia**

**Z. Vadachkoria**

**D. Lomidze**

**T. Charkviani**

**D. Zaridze (Russia)**

**M. Shavdia**

**G. Tsikhiseli**

**PUBLISHER:**

**“GEORGIAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY”**

Editorial office: 50 Trialeti St., Tbilisi, Georgia, 0182  
**www. gsco.ge    E-mail : gsco.ge@gmail.com**

Tbilisi 2013



მედიცინის თანამედროვე მიღწევების კვალდაკვალ, მეტად მნიშვნელოვანია, ფეხი აუწყო განვითარების ტემპს, გრძნობდე იმ გამოწვევებს, რომელთა გარეშეც წინსვლა შეუძლებელია. „კლინიკური ონკოლოგიის საქართველოს საზოგადოების“ ძირითადი მიზანია, იყოს ამ პროგრესის თანაზიარი და ძალისხმევა არ დაიშუროს ქართული ონკოლოგიის საერთაშორისო სტანდარტებისკენ სწრაფვაში.

ბუნებრივია, ეს მიზანი ყოველ ჩვენგანს ამოძრავებს, მაგრამ ასევე ბუნებრივია, რომ ამ მიზნის მიღწევა ცალ-ცალკე გაგვიჭირდებოდა. სწორედ ამიტომ გავერთიანდით

საქართველოს ონკოლოგიის სხვადასხვა სფეროში მომუშავე ექიმები და ამ გაერთიანების დაფუძნების შემდეგ, მორიგ მნიშვნელოვან ნაბიჯს ვდგამთ. ესაა „კლინიკური ონკოლოგიის საქართველოს საზოგადოების“ მიერ დაფუძნებული სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი „კლინიკური ონკოლოგია“, რომლის მიზანია თავი მოუყაროს ადგილობრივ და საერთაშორისო გამოცდილებას, მეცნიერთა აზრსა და სამომავლო ხედვებს ონკოლოგიის მიღწევების, პრობლემებისა და პერსპექტივების გარშემო.

ჟურნალი „კლინიკური ონკოლოგია“ ორენოვანია (ქართულ-ინგლისური). იგი გამოიცემა წელიწადში ორჯერ და შეეხება ისეთ თემებს, რომლებიც აქტუალური იქნება კიბოს პრევენციის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და პალიატიური მზრუნველობის სხვადასხვა ასპექტებიდან გამომდინარე. აქ თავს მოიყრის სამეცნიერო ნაშრომები, როგორც ადგილობრივი, ისე საერთაშორისო მიღწევების შესახებ და ჯამში გვსურს, ჟურნალი იქცეს ინფორმაციის გაცვლის, ცოდნის ამაღლებისა და გამოცდილების გაზიარების ეფექტურ საშუალებად.

იმედს ვიტოვებთ, რომ ჟურნალი „კლინიკური ონკოლოგია“, თქვენი გამოცდილებითა და ძალისხმევით, მნიშვნელოვან ადგილს დაიმკვიდრებს სამედიცინო სამეცნიერო საზოგადოებაში, ხელს შეუწყობს სხვადასხვა ადგილობრივი თუ მსოფლიო მიღწევების პრაქტიკულ საქმიანობაში დანერგვასა და ქართული ონკოლოგიის, როგორც დარგის, საერთაშორისო სტანდარტებთან გათანაბრებას.

გისურვებთ წარმატებას!

პატივისცემით

რედაქტორი

თ.ს.ს.უ. პროფესორი

რემა ღვამიჩავა

საუკუნეები გვაშორებს იმ დროს, როდესაც ჰიპოკრატემ სიმსივნეების აღწერისას პირველად გამოიყენა ტერმინი „ონკოს“ და ბოლო პერიოდამდე ონკოლოგიური დაავადება უკურნებელ სენად მიიჩნეოდა. მსოფლიო მედიცინის უახლესმა მიღწევებმა ეს მიდგომა სრულიად შეცვალა. ონკოლოგიამ, როგორც მედიცინის დარგმა, შეძლო შეექმნა და შეემუშავებინა მკურნალობისა თუ დიაგნოსტიკის ის მეთოდები და ტექნოლოგიები, დაეხვეწა ის პრაქტიკული თუ თეორიული მიდგომები, რომლებიც უმნიშვნელოვანესია ერთ დროს უკურნებელი სენის დასაძლევად.



თუმცა, ნებისმიერი ტექნოლოგიური მიღწევა უძლურია მნიშვნელოვნად შეცვალოს შედეგი, თუ სწორად არ იქნა გააზრებული საკითხისადმი ინტეგრალური მიდგომა, რომ ონკოლოგიური დაავადებების დამარცხება შეიძლება მხოლოდ მთლიანი სისტემით: - პრევენცია - ადრეული დიაგნოსტიკა - მკურნალობა და რეაბილიტაცია. ამ სისტემაში ტექნოლოგიურ შესაძლებლობებზე მეტად წამყვანი როლი აქვს სამედიცინო პერსონალის ცოდნას და კვალიფიკაციას, პაციენტის ინფორმირებულობას, რასაც ვფიქრობ, ეს ჟურნალი გარკვეულწილად ხელს შეუწყობს.

უნდა აღინიშნოს, რომ შედეგის მისაღწევად, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, სამედიცინო სფეროს თითოეული რგოლის შეთანხმებულ და კოორდინირებულ მუშაობას. სწორედ ამიტომ, მისასალმებელია ქართველი ონკოლოგების სურვილი და წამოწყება, შექმნან პროფესიული გაერთიანება „კლინიკური ონკოლოგიის საქართველოს საზოგადოება“, რომლის საქმიანობაც მიმართულია დარგის შემდგომი განვითარებისკენ.

მნიშვნელოვანია, რომ „კლინიკური ონკოლოგიის საქართველოს საზოგადოებამ“, დაფუძნებიდან მოკლე ხანში მიზნად დაისახა გამოსცეს სამეციერო ჟურნალი „კლინიკური ონკოლოგია“, რომელიც ონკოლოგიის სხვადასხვა დარგებს შორის ერთგავრი გამაერთიანებლის ფუნქციას შეასრულებს; საშუალებას მისცემს ქართველ და უცხოელ კოლეგებს უკეთ წარმოაჩინონ ონკოლოგიის ის პრობლემები თუ მიღწევები, რომელთა გადაჭრა ან დანერგვა არ წარმოადგენს, მხოლოდ პროფესიული გაერთიანებების საზრუნავს. აქ უმნიშვნელოვანესია სახელმწიფოს ხელშეწყობა და თანადგომა. შედეგზე ორიენტირებულ წამოწყებათა ჯაჭვში კი ჩვენი სამინისტრო ყოველთვის შეეცდება იტვირთოს მნიშვნელოვანი რგოლის ფუნქცია.

ვიმედოვნებ, რომ ჩვენი უწყებისა და თქვენი საზოგადოების თანამშრომლობა დაგვხმარება, კიდევ უფრო განვითარდეს სახელმწიფოს მიდგომა და პოლიტიკა ონკოლოგიის დარგის განვითარების საქმეში, რაც საბოლოოდ, ჩვენი ქვეყნის თითოეული მოქალაქის ჯანმრთელობის ეფექტური დაცვისკენაა მიმართული და რასაც ჰიპოკრატეს ფიცი გვავალებულებს.

გისურვებთ წარმატებებს!

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა  
და სოციალური დაცვის მინისტრი

დავით სერგეენკო

## სარჩევი

არქიტექტურული დიაგნოზი - რთული მამოგრაფიული დიაგნოზი თ. ჩარკვიანი, დ.ბიბილეიშვილი, თ.ნინიკაშვილი .....	8
<b>Architectural Distortion – The Complex Mammographic Diagnosis</b> T.Charkviani, D.Bibileishvili, T.NinikaSvili .....	8
ქრონიკული ტკივილის მართვის ხარისხის შეფასება საქართველოში ი. აბესაძე; რ. ღვამიჩავა; ფ. ძოწენიძე; თ.რ რუხაძე; გ. მეტივიშვილი .....	13
<b>Evaluation of quality of chronic pain management in Georgia</b> I.Abesadze; R. Gvamichava; F. Dzotsenidze; T. Rukhadze; G.Metivishvili.....	13
სპეციალობა – სამედიცინო ონკოლოგი დ. თაბაგარი .....	18
D. Tabagari .....	18
ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია - ძუძუს კიბოს თანამედროვე მკურნალობის ასპექტები მ. ჯანჯალია.....	29
<b>Intra-operative Radiotherapy- Modern aspects of breast cancer treatment</b> M. Janjalia .....	29
ლიმფოკინაქტივირებული კილერი (ლაკ) უჯრედებით თერაპია თავ-კისრის სიმსივნეების სამკურნალოდ კ. მარდალეიშვილი, გ. შათირიშვილი, გ. ლოლაძე, ვ. შველიძე, ნ. რატიანი, თ. ჩხიკვაძე .....	35
<b>Lymphokine-Activated Killer (LAK) Cell Therapy for Head and Neck Cancer</b> K. Mardaleishvili, G. Shatirishvili, G. Loladze, V. Shvelidze, N. Ratiani, T. Chkhikvadze.....	35
პლასტიკური ქირურგია თავ-კისრის რეკონსტრუქციაში ონკოლოგიურ პაციენტებში ი. კუზანოვი, კ. მარდალეიშვილი, ა. კუზანოვი, ზ. დაბრუნდაშვილი, გ. კუზანოვი, გ. იოსელიანი, მ. მაჭავარიანი, ვ. ჯავახიშვილი, გ. ბარათაშვილი.....	42
ექსტრაპერიტონული ენდოსკოპიური რადიკალური პროსტატექტომია (ეერპე), უროლოგიის ეროვნული ცენტრის შედეგები – პირველი 300 შემთხვევა დ. ნიკოლეიშვილი, ა. ჩხოტუა, გ. მანაგაძე, ლ. მანაგაძე, ა. პერტია.....	46
<b>Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE), evaluation after 300 cases a National Center of Urology</b> D. Nikoleishvili, A. Chkhotua, G. Managadze, L. Managadze, A. Pertia.....	46
გლიობლასტომის რადიოთერაპიული მკურნალობის ასპექტები დ. ლომიძე, გ. კველიშვილი.....	50
<b>Radiotherapy treatment aspects of GBM (Glioblastoma Multiforme) patients</b> D. Lomodze, G. Kevlishvili .....	50
ბავშვთა ასაკის ლეიკემიების მკურნალობის ოპტიმიზაცია საქართველოში მაღალტექნოლოგიური დიაგნოსტიკური მეთოდების დანერგვა ა. შენგელაია, თ. ჯავახაძე, მ. ხვედელიძე.....	54
<b>Optimization of treatment of childhood leukemia by implementation of state of the art diagnostic methods</b> A. Shengelaia , T. Javakhadze , M. Khvedelidze .....	54
ონკონკურაბელური პაციენტების სტაციონარული პალიატიური მზრუნველობის გამოცდილება რ. ღვამიჩავა, მ. შავდია, ი. აბესაძე, გ. მეტივიშვილი.....	58
<b>Palliative Care Experience of Advanced Cancer Patients</b> R. Ghvamichava, M. Shavdia, I. Abesadze, G. Metivishvili.....	58

<b>საძილე არტერიების პროტეზირება თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების გავრცელებული რეგიონული მეტასტაზების დროს</b>	
კ. მარდალეიშვილი; კ. ყიფიანი; კ.ქუნთელია; დ. ღვინიაშვილი; ზ. დაბრუნდაშვილი; ლ. კალმახელიძე; ლ. რამიშვილი; დ. ბახტურიძე; ვ. არგანაშვილი.....	64
<b>Replacement of invaded carotid arteries by graft in head and neck cancer</b>	
K. Mardaleishvili; K. Khiphiani; K. Quntelia; D.Ghviniashvili; Z.Dabrundashvili; L.Kalmxelidze; L.Ramishvili; D. Baxturidze; V. arganashvili .....	64
<b>ბიომიმსგავსებები - სამეცნიერო ასპექტები და მარეგულირებელი კანონმდებლობა</b>	
<b>Treatment of HER2-positive breast cancer .....</b>	<b>68</b>
ნ. გოჩიტაშვილი, ნ. განუგრაკა .....	71
<b>Results of three-field lymph node dissection</b>	
Z. Ferahkose .....	78
<b>წმლის გადამტანი სისტემა ონკოლოგიაში</b>	
მ. შავდია, რ. დვამიჩავა, თ. მუზაშვილი.....	85
<b>Drug Delivery Sistem in Oncology</b>	
M. Shavdia, R. Gvamichava, T. Muzashvili.....	85
<b>გასტროინტესტინული სტრომული სიმსივნის მკურნალობის თანამედროვე მიდგომა</b>	
ნ. შარიკაძე; ქ.ცინცაძე, ე.გიორგაძე, თ. ესაკია; ქ. მაისაია .....	90
<b>Management of Gastrointestinal Stromal Tumours</b>	
N. Sharikadze; K. Tsintsadze; E. Giorgadze; T. Esakia; K. Maisaia.....	90
<b>კიბოს ეპიდემიოლოგიური თავისებურებანი აჭარაში /1902-2012 წწ./</b>	
მ. ჯინჯარაძე, მ. ართმელაძე, მ. ხალვაში, მ.შავდია.....	97
<b>Cancer Epidemiology in Adjara since 1902 to 2012 years</b>	
M. Jincharadze, M. Artmeladze, M. Khalvashi, M. Shavdia .....	97
<b>კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მთლიანობის აღდგენა ჰარტმანის ოპერაციის შემდეგ</b>	
ა. ალადაშვილი; ა. ცალუღელაშვილი; თ. სამუშია; ბ. დვალი.....	102
<b>Restoration of intestinal continuity after Hartmann's procedure</b>	
A. Aladashvili, A. Tsalugelashvili , T. Samushia, B. Dvali.....	102
<b>Анализ результатов хирургического лечения рака желудка в зависимости от объема лимфодиссекции</b>	
Г.А.Амбарцумян .....	105
<b>The results of surgical treatment of gastric cancer in various volume of lymph node dissection</b>	
G.A.Hambardzumyan.....	105

## არქიტექტურული დეზორგანიზაცია - რთული მამოგრაფიული დიაგნოზი

ეროვნული სკრინინგ-ცენტრი

### Architectural Distortion – The Complex Mammographic Diagnosis

T.Charkviani, D.Bibileishvili, T.NinikaSvili

National Screening Centre

On mammograms Architectural distortion in 84% is main sign of breast cancer. It is Often displayed as overlapping of rude fibrosis or spicules running from a lesion to surrounding tissues. These kind of findings are very easy to diagnose. But the images of Architectural distortion is very various and ambiguous. By BI-RADS system it might be estimated as BI-RADS 3,4 or 5 and it's VPP varies in wide mode - 2%<VPP>95%. This fact shows us the wide spectrum of possible architectural distortion most important of which can be sclerosing adenosis and radial scar or Aschoff's proliferative center . Low quality of mammograms may also cause difficulties during the assessment of architectural distortion. In cases of low intensity there can be some difficulties in distinguishing Architectural distortion from breast parenchyma. In order to solve difficulties radiologist should know breast structure and the possible morphological and other changes it goes throughout life.

2008 წლიდან საქართველოში მოქმედებს ძუძუს კიბოს სკრინინგის პროგრამა რომელიც ემყარება ძუძუს რენტგენოლოგიურ გამოკვლევას და მიზნად ისახავს ძუძუს ავთვისებიანი დაზიანების გამოვლენას ადრეულ სტადიებში და ამით აღნიშნული დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირებას. საერთაშორისო მონაცემებით სწორედ მამოგრაფიული სკრინინგის დამსახურებად ითვლება ძუძუს კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის 30 პროცენტით შემცირება (6) ამაში უმნიშვნელოვანესი როლი შეასრულა იმ ფაქტმა, რომ სკრინინგის პროგრამების გავრცელებამ საშუალება მოგვცა ძუძუს ავთვისებიანი დაავადების განვითარების ბუნებრივი ისტორიისთვის რადიოლოგიური გამოსახულების ცვლილების კუთხით მიგვედევნებინა თვალი და ამ ცვლილებების კვალად გვესწავლა რენტგენოლოგიური გამოსახულების შესაბამისობა მორფოლოგიურ სუბსტრატთან, ანუ რადიო-მორფოლოგიური კორელაცია. შედეგად ჩამოყალიბდა გარკვეული მეთოდოლოგია მამოგრაფიაზე არსებული ნორმიდან გადახრის მინიმალურად გამოხატული ნიშნების წაკითხვისა.

ეროვნულმა სკრინინგ-ცენტრმა გაიზიარა საერთაშორისო გამოცდილება და მუშაობა წარმართა საერთო მოთხოვნების შესაბამისად. ამაში დაგვეხმარა ამერიკის რადიოლოგთა კოლეჯის მიერ შექმნილი გაიდლაინი ძუძუს კიბოს მამოგრაფიული სკრინინგისა და მის მიერ შემუშავებული BI-RADS სისტემა რაც წარმოადგენს ძუძუს რადიოლოგიური გამოსახულების შეფასებისა, რეპორტირების და მონაცემთა ბაზების შექმნის საერთაშორისო სტანდარტს. BI-RADS ACB-ზე დაყრდნობით ჩვენი ცენტრის სამუშაო გუნდმა დარგის სხვა სპეციალისტებთან თანამშრომლობით საქართველოში დაამკვიდრა მამოგრაფიების შეფასების უნიფიცირებული სისტემა. იგი აადვილებს როგორც მამოგრაფიის ინტერპრეტაციას, კლასიფიცირებას, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ალგორითმის ჩამოყალიბებას, მონაცემთა ბაზების შექმნას, ასევე დარგის სხვადასხვა სპეციალისტებს შორის – ონკოლოგები, ქირურგები, რადიოლოგები და მორფოლოგები – თანამშრომლობას, მულტიდისციპლინურ დისკუსიას.

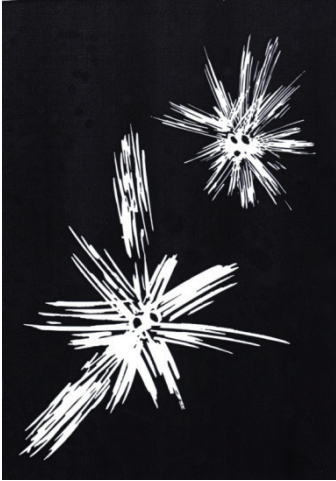
BI-RADS ACB-ის კლასიფიკაციის მიხედვით (3; 6) მამოგრაფიაზე არსებული ნორმიდან გადახრების დაყოფა შეიძლება 5 ჯგუფად:

BI-RADS-1 ----- ნორმიდან გადახრა არ აღინიშნება.

BI-RADS -2 ----- კეთილთვისებიანი ცვლილებები .

- BI-RADS -3 ----- სავარაუდოდ კეთილთვისებიანი ცვლილებები.
- BI-RADS -4 ----- ავთვისებიანობაზე საეჭვო დაზიანება
- BI-RADS -5 ----- ავთვისებიანი დაზიანება.

აღნიშნული კლასიფიკაცია ამარტივებს მამოგრამაზე არსებულ ნორმიდან გადახრათა აღქმასა და ინტერპრეტაციას, თუმცა ხშირად ერთი და იგივე რადიოლოგიური გამოსახულება სხვადასხვა მორფოლოგიურ ცვლილებას შეესაბამება ან დაავადების განვითარების ადრეულ სტადიაზე მისი შესაბამისი რადიოლოგიური სურათი ჯერ კიდევ არ არის მკაფიოდ გამოხატული. ინტერპრეტაციას ართულებს ასევე ძუძუს ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის მაღალი რადიოლოგიური სიმკვრივე (3; 6) და ჰეტეროგენულობა და დაზიანების მდებარეობა მამოგრაფიისათვის ტექნიკურად რთულ ველებში.(1; 3)



ზემოთ მოყვანილ BI-RADS ACR კლასიფიკაციაში არქიტექტურული დეზორგანიზაცია ფიგურირებს სამ ჯგუფში — სავარაუდოდ კეთილთვისებიანი ცვლილებები (VPP არ აღემატება 2%) (2; 3), ავთვისებიანობაზე საეჭვო ცვლილებები (VPP არ აღემატება 95%) (2; 3) და მაღალი ალბათობით ავთვისებიანი ცვლილებები (VPP აღემატება 95%) (2; 3). ეს ფაქტი დაკავშირებულია ძუძუს ავთვისებიან დაზიანებათა რადიოლოგიურ სპექტრში არქიტექტურული დეზორგანიზაციის სიხშირესთან – ძუძუს კიბოს 84% წარმოდგენილია არქიტექტურული დეზორგანიზაციით (4) . თუმცა გარდა ავთვისებიანი დაზიანებისა არქიტექტურული დეზორგანიზაციით შეიძლება გამოვლინდეს კეთილთვისებიანი დაზიანებებიც – რადიალური ნაწიბური, მასკლეროზებელი ადენოზი, პოსტოპერაციული ნაწიბური. ამ რადიოლოგიური ნიშნის შესაბამისი გა-

მოსახულების ინტენსივობა მის მორფოლოგიურ საფუძველზეა დამოკიდებული – იგი შესაძლოა გამოსახოს ხშირი, ტლანქი ფიბროზული ზონრების ზედღების სახით ან წარმონაქმნით, რომლის კიდებიდან მიმდებარე ჯირკვლოვან-ფიბროზულ ქსოვილში მიემართება ხაზოვანი ჩრდილები. (სურ. 1) ამგვარი მკაფიო რადიოლოგიური სურათის შემთხვევაში ძუძუს კიბოს დიაგნოსტიკა თუნდაც საშუალო ხარისხის მამოგრამაზე, სირთულეს არ წარმოადგენს. მაგრამ არსებობს არქიტექტურული დეზორგანიზაციის ნაკლებად მკაფიო გამოსახულებები, რომელთა აღქმა ადვილი არ არის თუკი თავიდანვე მიზანმიმართულად არ ვეძებთ არქიტექტურულ დეზორგანიზაციას და ვიცით როგორია მისი “გეომეტრია”, მორფოლოგიური სუბსტრატი.

არქიტექტურული დეზორგანიზაცია არის ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის არქიტექტურული სტრუქტურის რღვევა, ქსოვილოვანი რეაქცია, რომელიც გამოხატავს ძუძუს მკვრივი შემაერთებელი ქსოვილის ნორმალურ განაწილებაში არსებულ ფოკალურ წყვეტას, დისპარმონიას ხილული მოცულობითი წარმონაქმნის გარეშე. (3; 7)

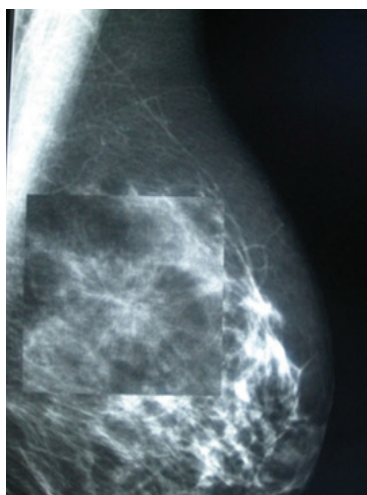
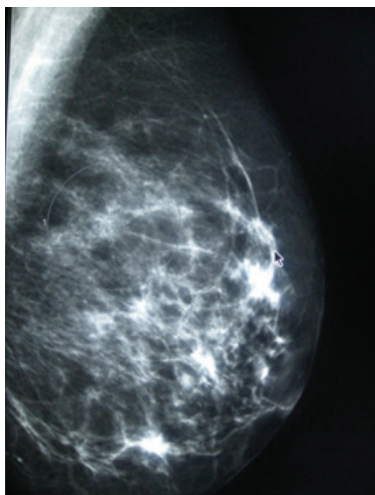
არქიტექტურული დეზორგანიზაცია არის ის რადიოლოგიური ნიშანი, რომლის შესწავლა სწორედ ორგანიზებული სკრინინგის პროგრამის განვითარებასთანაა დაკავშირებული. (3; 5; 7) რადგან მამოგრაფიულმა სკრინინგმა მამოგრამების მუდმივი რეტროგრადული ანალიზის გზით შესაძლო გახადა დროში ძუძუს ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის მოდიფიკაციის შესწავლა ასაკისა და სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის შესაბამისად და ამ ქსოვილის ქარგაში აღმოცენებული დისონანსის გამოვლენა ადრეულ ეტაპებზე, როცა დაზიანება ჯერ კიდევ ინფრაკლინიკურია. უნდა აღინიშნოს, რომ თუნდ ადრეული გამოვლინებისას, თუკი საქმე ეხება ავთვისებიან დაზიანებას, არქიტექტურული დეზორგანიზაცია ინვაზიურ კარცინომას შეესაბამება, მაგრამ ხშირად თ0 სტადიას და ცხადია ადრეული გამოვლენა აუმიჯობესებს პროგნოზს (3; 4).

მაღალი რადიოლოგიური სიმკვრივის ძუძუში (სიმკვრივის ტიპი ACR-ის მიხედვით 3 ან 4 ) არქიტექტურული დეზორგანიზაცია შეიძლება გამოვლინდეს ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის ერთგვარი „ტურბულენტური გამოსახულებით“, ქსოვილის რადიოტრანსპარანტული

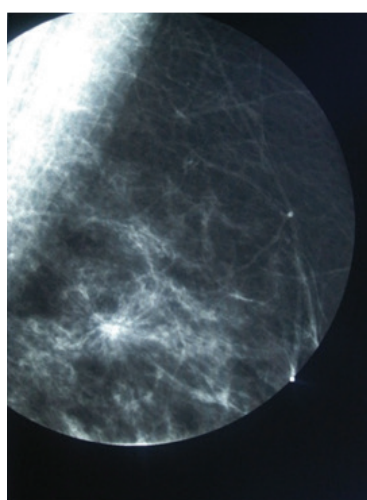
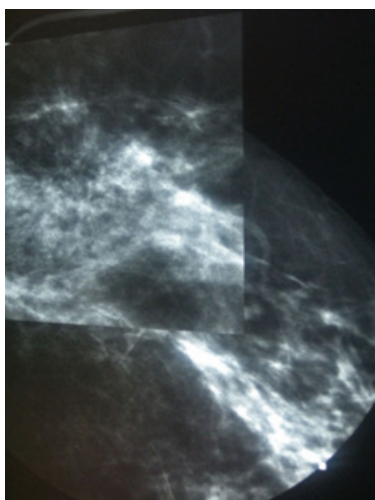
ცენტრისკენ კონვერგენციის სურათით (1; 4). შესალოა ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილისა და მიმდებარე კანქვეშა ან რეტრომამარული ცხიმის საზღვარზე აღნიშნოს გამოყოფი კონტურის დეფორმაცია, რეტრაქცია. (1; 4)



ზოგჯერ არქიტექტურულ დეზორგანიზაციას მიუხედავად იმისა რომ მისი ინტენსივობა დაბალია გააჩნია ყველა მახასიათებელი ნიშანი იმისათვის, რომ ვიფიქროთ ავთვისებიანი დაზიანების არსებობაზე – შედარებით მკვრივი ცენტრი, ამორფული მიკროკალცინატები ცენტრის პროექციაზე, დაზიანების პერიფერიაზე “პერიფოკალური სიცარიელე” და მიუხედავად ამისა შესაძლოა აღნიშნული სურათი კეთილთვისებიან დაზიანებას შეესაბამებოდეს; მაგალითად მასკლეროზებელი ადენოზი. (სურ )



მამოგრამაზე ნანახია არქიტექტურული დეზორგანიზაცია მიკროკალცინატებით. დამატებითმა მამოგრამამ ლოკალური კომპრესიის უკეთ გამოავლინა მიკროკალცინატების მორფოლოგია – ამორფული.



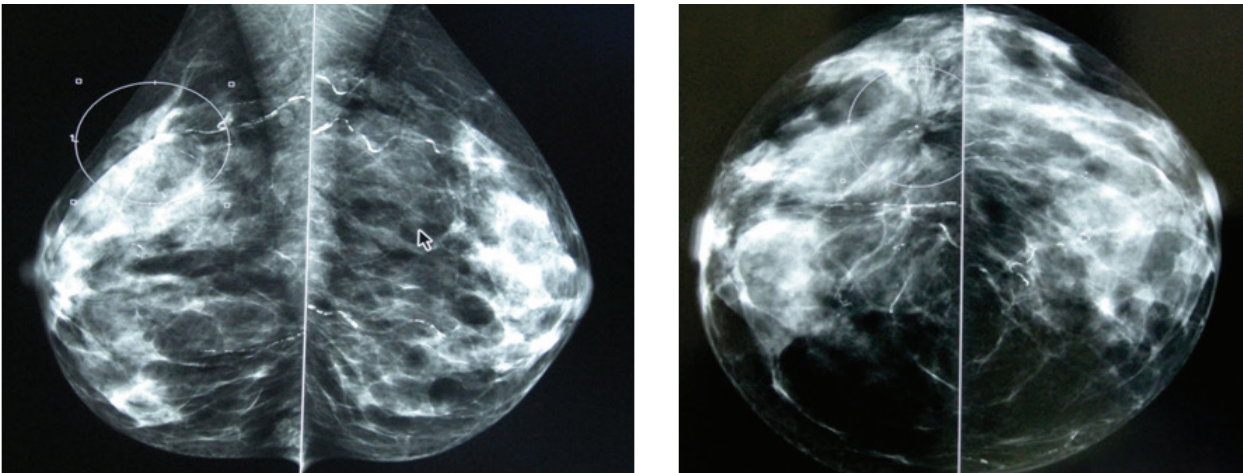
ულტრაბგერითი კვლევით პათოლოგიური ცვლილებები არ იქნა ნანახი. კლინიკურად გამოვლინდა კანის რეტრაქცია. ჰისტომორფოლოგიური დიაგნოზი – მასკლეროზებელი ადენოზი.

– მასკლეროზებელი ადენოზი არის წილაკების ზომისა და რაოდენობის მომატება ინერსტიციული სკლეროზის სიჭარბითა და მიოეპითელური უჯრედების პროლიფერაციით, რაც

ჯამში წილაკის დეზორგანიზაციას იწვევს. აღნიშნული პათომორფოლოგიური სურათის რადიოლოგიური ინტერესი მდგომარეობს იმაში, რომ შესაძლოა მამოგრამაზე ეს ცვლილებები გამოვლინდეს იმგვარი საექვო გამოსახულების სახით (BI-RADS - 4 ან - 5 – ცუდად კონტურირებული ჩრდილი, მიკროკალცინატები, ჯირკვლოვანი ქსოვილის დეზორგანიზაცია) რომელიც საჭიროებს ქირურგიულ ჩარევას.

კლინიკურად შეიძლება სახეზე იყოს კვანძოვანი, პალპირებადი ცვლილებები. თუმცა შესაძლოა არანაირი კლინიკური გამოვლენა არ გვექონდეს და პათოლოგიური პროცესის არსებობის დადგენა შესაძლო გახდეს მხოლოდ მიკროსკოპულად.

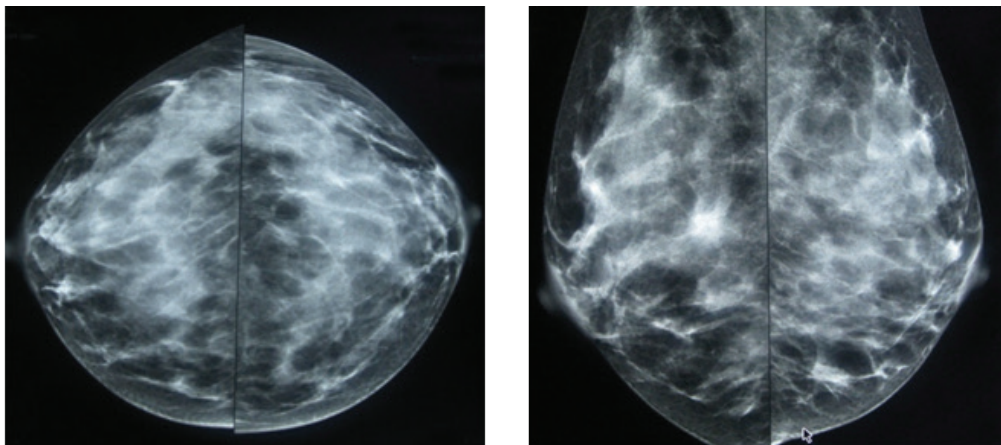
რადიალური ნაწიბურის შემთხვევაში ისახება ქსოვილის კონვერგენციის სურათი რადიოტრანსპარანტული ცენტრით (სურ).



მარჯვენა ზედა ლატერალური კვადრანტში აღინიშნება არქიტექტურული დეზორგანიზაცია. ამავე ლოკუსში ულტრაბგერითი კვლევით ისახება ჰიპოექოგენური უბანი. პალპირებადი წარმონაქმნი არ აღინიშნება. ჰისტომორფოლოგიურად – რადიალური ნაწიბური.

რადიალური ნაწიბური არის ვარსკვლავის ფორმის წარმონაქმნი ნათელი ელასტო-სკლეროზული ცენტრით. იგი შეიცავს ჯირკვლოვან სტრუქტურებს, რომლებიც არათანაბრადაა განაწილებული ელასტო-სკლეროზული ცენტრის გარე პერიმეტრზე და რძის სადინარები და წილაკები ქმნიან რადიალურ გვირგვინს, რომელიც ხშირად შეიცავს ადენოზისა და სადინაროვანი ჰიპერპლაზიის ელემენტებს. ხშირად ასოცირებულია მიკროკალცინატები აპოკრინული მეტაპლაზიით.

დიაგნოსტიკის პრობლემები: - რადიალური ნაწიბურის არსებობისას ძნელია დაზიანების კეთილთვისებიანი ბუნების მტკიცება. კერძოდ ძნელია გამოირიცხოს ავთვისებიანი დაზიანების არსებობა მის ელასტო-სკლეროზულ ცენტრში, ყველაზე ხშირად ეს არის ტუბულური კარცინომა. (სურ) ასევე ძნელია პროლიფერაციული დაზიანების უბანში ვამტკიცოთ მხოლოდ სადინაროვანი ჰიპერპლაზიის არსებობა vice versa კარცინომა in situ.



მორფოლოგიური დიაგნოზი: ტუბულური კარცინომა.

რადიალური ნაწიბური, ანუ radial-scar ანუ აშოფის პროლიფერაციის ცენტრი შედის კეთილთვისებიანი ცვლილებების შემაღენლობაში და მისმა შემთხვევებმა მნიშვნელოვნად იმატა ორგანიზებული სკრინინგის პროგრამების განვითარებასთან ერთად

მცირე ზომისა და დაბალი ინტენსივობის არქიტექტურული დეზორგანიზაციები მოითხოვს მამოგრამების განსაკუთრებული ყურადღებით ანალიზსა და ტექნიკური მოთხოვნების მკაცრ დაცვას

უპირველესად აუცილებლად უნდა შესრულდეს სტანდარტული პროექციები- კრანო-კაუდალური და გვერდითი ლატერალური ირიბი და ყურადღებით უნდა იქნას შესწავლილი „ბრმა“ ზონები ( ლ.ტაბარის მიხედვით, 1). უნდა გამოირიცხოს ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის სუპერპოზიცია დამატებითი რენტგენოლოგიური გამოკვლევებით. თუმცა უნდა გვახსოვდეს, რომ არქიტექტურული დეზორგანიზაცია თუნდაც ერთ პროექციაში არსებული, კლასიფიცირდება როგორც BI-RADS 3 და საჭიროებს მოკლევადიან რადიოლოგიურ კონტროლს (3; 6).

დაცული უნდა იქნას მამოგრამების წაკითხვის გარკვეული მეთოდოლოგია - პირველი - კონტრალატერალური მამოგრამების სარკული შედარება - ნებისმიერი ასიმეტრია ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის სტრუქტურაში საეჭვოა მანამ, სანამ მისი კეთილთვისებიანობა არ დადასტურდება და მეორეც - მამოგრამების რეტროგრადული ანალიზი და თანაც იმგვარად, რომ პერიოდულობა და რეტროგრადულად შესასწავლი დროის ხანგრძლივობა დამაკმაყოფილებელი იყოს.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ არქიტექტურული დეზორგანიზაცია წარმოადგენს ყველაზე ხშირ რადიოლოგიურ გამოსახულებას ძუძუს ავთვისებიანი დაზიანებისა. თვით არქიტექტურული დეზორგანიზაცია მრავალფეროვანია და მისი რადიოლოგიური სახე რამდენიმე პათოლოგიურ მდგომარეობაზე დაგავფიქრებს. სკრინინგის პროგრამის განვითარების შედეგად წინ წამოიწია არქიტექტურული დეზორგანიზაციის შედარებით ნაკლებად ინტენსიურად გამოხატულმა მამოგრაფიულმა გამოსახულებებმა. მათი აღქმა და ინტერპრეტაცია დიდაა დამოკიდებული იმაზე, თუ რამდენად იცნობს რადიოლოგი ამ პათოლოგიურ მდგომარეობებსა და ჯირკვლოვან-ფიბროზული ქსოვილის შესაბამის ცვლილებებს.

ბიბლიოგრაფია:

1. Laszlo Tabar and Peter B. Dean “Teaching atlas of mammography” 2<sup>nd</sup> revised edition.1985.
2. Journal officiel de la republique francaise annexe IIIB – Cahier des charges pour les radiologues
3. Americain College of Radiology(ACR),Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS)Third Edition.1998. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis ( fourth edition) Editors N.Perry, M.Broeders, C.de Wolf,S.tornberg, R.Holland, L.von Karsa. 2006
4. Mammographie et echographie mammaire de l image au diagnostic. Henri Tristant,Michel Benmussa, Jacques Bokobsa.Medecine-sciences.Flammarion
5. ძუძუს კიბოს სკრინინგისა და დიაგნოსტიკის ხარისხის უზრუნველყოფის ეროვნული სახელმძღვანელო/გაიდლაინი 2009 წ
6. Pathologie mammaire A.travade, A.Isnard, H. Gimbergues . Masson.2001.
7. JFR 2012- Les images subtiles en mammographie, echographie et IRM (« Correlations radio-histologique des images subtiles »)

## ქრონიკული ტკივილის მართვის ხარისხის შეფასება საქართველოში

ონკოპრევენციის ცენტრი; უნივერსალური სამედიცინო ცენტრი; ონკოპრევენციის და პალიატიური მედიცინის ინსტიტუტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი.

I. Abesadze; R. Gvamichava; F. Dzotsenidze; T. Rukhadze; G. Metivishvili

### Evaluation of quality of chronic pain management in Georgia

*Cancer Prevention Center; Universal Medical Center; The Institute for Cancer Prevention and Palliative Medicine; Tbilisi State Medical University*

To live free of pain should be the most basic human rights of patients living with incurable chronic diseases. Lack of adequate education in pain management and knowledge of the new pain management protocol by primary care physicians/village doctors (PCP) denies the patients this basic right.

For decades, in Georgia the chronic pain was not treated due to the country's policy of restrictive use of controlled medicines. This caused strong opiophobia phenomena among physicians and within the society. Furthermore, and until recently the chronic pain management was not part of the educational curriculum of medical professionals at the universities, or other higher education institutes for professional development.

The MoH's vision on the chronic pain management of ambulatory patients is that it is the responsibility of the PCPs, but evaluation shows, that primary care physicians (Family doctors, village doctors) have not enough knowledge for quality pain management.

The health care policymakers and decision makers have the political will to improve the pitfalls and close the loopholes that exist in various categories influencing the effective pain management for incurable patients. To be exact the government started to improve drug availability and drug accessibility by liberating the old restrictive regulations and by the importation of different doses of long acting and immediate release oral morphine.

Today, the newly devised pain management protocol, based on international standards has the traction that combined with the political will of Ministry of Health (MoH) could lay the foundation for chronic pain management training around Georgia. This condition could be the impetus to an obligatory framework for physicians and administrative staff to adhere and comply with the modern pain treatment recommendations.

**პრობლემის აქტუალობა:** საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ ქრონიკული ტკივილი იმ სიმპტომთა რიგს მიეკუთვნება, რომელიც მკვეთრად აქვეითებს ადამიანის ცხოვრების ხარისხს, ხელს უშლის მის სრულფასოვან ფუნქციონირებას ოჯახსა და სოციალურ გარემოში და ხშირად შრომისუნაროს ხდის მას. არადა მსოფლიო გამოცდილების გაზიარებითა და ჯანმო-ს გაიდლაინების დანერგვით შესაძლებელია ამ პრობლემის გადაჭრა და ტკივილის პრაქტიკულად 100%-ით გაკონტროლება.

#### საშუალო და მძიმე ხარისხის ტკივილი იწვევს:

- ფიზიკური, ფსიქოლოგიური და სოციალური ზეგავლენას;
- პაციენტის მობილობის შემცირებას;
- ძალის დაკარგვას;
- ძილის დარღვევას
- იმუნური სისტემის დაქვეითებას;
- ხელს უშლის პაციენტის ნორმალურ კვებას, კონცენტრაციის უნარს;
- ოჯახის წევრებთან ურთიერთობას;
- იწვევს ღრმა დეპრესიას, შფოთვის, სასოწარკვეთას.



**ლიტერატურის მიმოხილვა:** ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კონტროლირებად წამლებზე ხელმისაწვდომობის 2011 წლის პროგრამაში - „კონტროლირებად ნივთიერებებთან დაკავშირებული პოლიტიკის დაბალანსება“ - ნათქვამია, რომ:

გამოკვლევების სისტემური მიმოხილვა გვიჩვენებს, რომ იმ პაციენტებიდან, რომელთაც არ ჰქონიათ ნივთიერების ბოროტად გამოყენების ისტორია და რომელთაც ტკივილის შესამსუბუქებლად ჩატარდათ მკურნალობა ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალებების გამოყენებით, მხოლოდ 0,43%-მა გამოიყენა მედიკამენტი არადანიშნულებით და მხოლოდ 0,05%-ს განუვითარდა დამოკიდებულების სინდრომი. ეს შეიძლება აიხსნას პოსტულირებული ნეირობიოლოგიური მექანიზმით.“ \*1

1961 წლის ნარკოტიკული საშუალებათა ერთიან კონვენციის პრეამბულაში აღიარებულია, რომ: “ნარკოტიკულ საშუალებათა სამედიცინო მოხმარება აუცილებელია ტკივილის მოსახსნე-ლად და ტანჯვის შესამსუბუქებლად;” \*2

გაეროს ეკონომიკური, სოციალური და კულტურული უფლებების კომიტეტის მიერ მთავ-რობებისათვის მოწოდებულია 4 ფუნდამენტური ვალდებულება, რომელთაგანაც ერთ-ერთი განსაზღვრავს “ძირითადი სამკურნალო საშუალებების ხელმისაწვდომობას, ჯანმოს “ძირითადი სამკურნალო საშუალებების პროგრამის შესაბამისად” \*3

ჯანმო-ს კიბოსმიერი ტკივილის მართვისა და აქტიური დამხმარე მზრუნველობის საქსპერტო კომიტეტის მოთხოვნის თანახმად “ტკივილისაგან განთავისუფლება უნდა განიხილებოდეს როგორც თითოეული კიბოთი დაავადებული ავადმყოფის უფლება, ხოლო ტკივილგამაყუჩებელთა ხელმისაწვდომობა – როგორც ამ უფლებისადმი პატივისცემის გამოხატულება.” \* 4

გაეროს ეკონომიკური და სოციალური საბჭოს - ნარკოტიკული საშუალებების კომისიის მიერ 2010 წლის 10 მარტს წამლის კონტროლის დანერგვისთვის შექმნილი დოკუმენტი კი მოგვიწოდებს – “საერთაშორისო კონტროლს დაქვემდებარებული ლეგალური წამლების სამედიცინო და სამეცნიერო მიზნებისთვის ადეკვატური ხელმისაწვდომობის უზრუნველყოფის ხელშეწყობას, ამავედროულად მათი დივერსიისა და ბოროტად გამოყენების პრევენციით”. \* 5 \*6

**საქართველოში ქრონიკული ტკივილის მართვასთან დაკავშირებული მდგომარეობის ანალიზი:**

- **წამლის ხელმისაწვდომობა:**

2005 წლიდან შემოდიოდა მხოლოდ საინექციო მორფინი;  
2009 წლიდან აღდგა ორალური მორფინის გახანგრძლივებული ფორმების შემოტანა;  
პრობლემად რჩებოდა სწრაფი მოქმედების ორალური ფორმების შესყიდვა, რომლებიც აუცილებელია ადეკვატური დოზის შერჩევისა და ტიტრაციისთვის.  
2011 წელს საქართველოში პირველად იქნა შემოტანილი სწრაფი მოქმედების ორალური მორფინი;
- **სახელმწიფო პოლიტიკა და რეგულაციები**

**მიღწევები:** პალიატიური მზრუნველების ექსპერტების მიერ შემუშავდა ქრონიკული ტკი-

ვილის მართვის გაიდლაინი, რომელიც აღიარებული იქნა ჯანდაცვის სამინისტროს მიერ;

საქართველოს ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროსთან თანამშრომლობით და ორგანიზაციული მხარდაჭერით მიმდინარეობს პროტოკოლზე დაფუძნებული ტრენინგები ოჯახისა და სოფლის ექიმებისთვის;

ერთ რეცეპტზე შეიძლება გამოწერილი იქნას 7 დღის მარაგი; (2008)

წამლის დანიშვნასა და რეცეპტის გამოწერაზე, ასევე ოპიოიდების დოზის და ფორმის შეცვლაზე, პასუხისმგებელია ერთი ექიმი; (2008)

პირველადი ჯანდაცვის ექიმი სოფლად, რეცეპტის გამოწერაზე პასუხისმგებელია ერთ-პიროვნულად; (2010)

ერთ რეცეპტზე შეიძლება გამოწერილი იქნას 2 ოპიოიდი ან ერთი ოპიოიდის 2 განსხვავებული ფორმა; (2010)

სახელმწიფო პროგრამა 2011 წლიდან ფარავს როგორც ონკოლოგიურ, ასევე სომატური პაციენტების საჭიროებას ოპიოიდურ საშუალებებზე.

**გამოწვევები:** ოპიოიდების გაცემა ხდება მხოლოდ კვირაში 2-ჯერ პოლიციის შენობაში განთავსებული აფთიაქებიდან; ექიმთა 60% და პაციენტი/ ოჯახის 87% გრძნობს უხერხულობას პოლიციიდან წამლის გაცემასთან დაკავშირებით!

რეგულარულად არ ხორციელდება აფთიაქებსა და პოლიკლინიკებს შორის ინფორმაციის გაცვლა არსებულ მედიკამენტებთან დაკავშირებით;

სამიზნე ჯგუფად ონკოლოგიურ პაციენტებში ჯერ კიდევ რჩება IV კლინიკური ჯგუფი; ისევე პრობლემდ რჩება ექიმის მიერ სომატური პაციენტებისთვის ოპიოიდის დანიშვნა.

- **განათლება**

**2011-2012წწ ჩატარებული სოფლის და რაიონული ცენტრების ოჯახის ექიმთა ტრენინგის ფარგლებში ტესტირების შედეგად მიღებული შედეგებუ ასე გამოიყურება:**

1. 10% არ იცის თუ ნარკოტიკული საშუალების რამდენი დღის სამყოფ რაოდენობას შეიძლება შეიცავდეს პაციენტისთვის გამოწერილი ერთი რეცეპტი.
2. 36% მა არ იცის თუ რამდენი დღის განმავლობაში არის ვარგისიანი გაცემული რეცეპტი.
3. 32% არ იცის ერთი რეცეპტის ბლანკზე დასაშვები გამოწერილი ნარკოტიკული საშუალების რაოდენობა.
4. 62% არ იცის თუ ვინ არის პასუხისმგებელი პრეპარატის მართებული დანიშვნის და გამოწერის თაობაზე.
5. 22.3 % არ იცის, რომ თუკი მკურნალობის განმავლობაში პაციენტის მდგომარეობა შეიცვალა, მაშინ ექიმმა პაციენტის მდგომარეობის შესაბამისად უნდა გასცეს ახალი რეცეპტი.
6. 24%-ი აღნიშნავს, რომ ადმინისტრაცია უშლის დოზის მომატებას.
7. 64% უჭირს ზუსტად განსაზღვროს ძლიერი ქრონიკული ტკივილის დროს მორფინის დანიშვნისათვის სწორი დებულებები.
8. 26% არ იცის თუ როდის უნდა დაიწყოს ტკივილის მართვა.
9. 36% უჭირს განსაზღვროს თუ პაციენტის რა ასპექტებზე ახდენს ზეგავლენას უარყოფითად ტკივილი.
10. 48%-ს უჭირს შეაფასოს რას მოიცავს ტკივილის სრულფასოვანი მართვა.
11. 32%-ს უჭირს განსაზღვროს ტკივილის პათოფიზიოლოგიური ტიპები.
12. 58%-ს მიაჩნია, რომ მორფინის მაღალი დოზები საფრთხის შემცველია.
13. 70.5 %-მა არ იცის თუ რა შემთხვევაში ითვლება პაციენტი წამალზე (ფსიქოატიურ ნივთიერებებზე) დამოკიდებულად.
14. ექიმების 18.5% არ იცის, თუ რა შემთხვევაში ისმება ქრონიკული ტკივილის დიაგნოზი.
15. 91% არ იცის თუ რა ფაქტორები განაპირობებს ყველაზე მეტად ასას პრეპარატების გამოყენებისას მათ ტოქსიურ ზემოქმედებას.

- **მიღებული შედეგების განსჯა**

შემოთმოყვანილი შედეგები გვიჩვენებს, რომ საქართველოში ქრონიკული ტკივილის მართვა ჯერ კიდევ მეტად აქტუალური პრობლემაა. ხაზგასმით უნდა აღვნიშნოთ, რომ პალატიური მედიცინის გუნდის და ჯანდაცვის სამინისტროს და საქართველოს პარლამენტის ჯანდაცვის კომიტეტის ერთობლივი ძალისხმევით ხელშესახები პროგრესი აღინიშნება წამლის ხელმისაწვდომობისა და ოპიოიდებელ ლეგალური ბრუნვის მარეგულირებელ კანონმდებლობაში. საქართველო ნაბიჯ-ნაბიჯ უახლოვდება ჯანმოს რეკომენდაციებს, რაც გულისხმობს „კონტროლირებად ნივთიერებებთან დაკავშირებული პოლიტიკის დაბალანსებას“, ანუ ბალანსის დაცვას წამლის არალეგალური გადინების პრევენციასა და პაციენტებისათვის მედიკამენტების ხელმისაწვდომობას შორის. ხაზგასმით აღსანიშნავია ქრონიკული ტკივილის მართვის თანამედროვე პრინციპებზე დაფუძნებული გაიდლაინის შექმნა, რომელიც განთავსებულია ჯანდაცვის სამინისტროს საიტზე და ხელმისაწვდომია ყველა ექიმისათვის. აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ ტკივილის ხარისხიანი მართვის სამივე ასპექტში ჯერ კიდევ მრავალადაა გამოწვევები. არ არის სპეციფიკური ფორმები ბავშვებისათვის (მორფინის სიროფი), არ არის დამტკიცებული ესენციური მედიკამენტების განახლებული სია, კვლავაც პოლიციეს განყოფილებებიდან ხდება ოპიოიდების გაცემა და სხვა.

განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს პირველადი ჯანდაცვის ექიმების ტესტირების შემოთმოყვანილი შედეგები, რომლებიც მიოუთითებს, რომ ექიმების დიდი უმრავლესობა არასაკმარისად ფლობს ქრონიკული ტკივილის მართვის თანამედროვე ტექნოლოგიებს, რაც ხშირად პაციენტებისათვის არაადეკვატური ტკივილგაყუჩებისა და ტანჯვის გახანგრძლივების მიზეზია. შესაბამისად მეტად აქტუალური რჩება პირველადი ჯანდაცვის ექიმთა ტრენინგები ქრონიკული ტკივილის მართვაში, განსაკუთრებით საქართველოს რეგიონებში.

- **დასკვნები**

1. 2005 წლიდან საქართველოში ხელშესახები პროგრესი აღინიშნება ოპიოიდების ხელმისაწვდომობისა და ლეგალური ბრუნვის მარეგულირებელ კანონმდებლობაში;
2. წამლის ხელმისაწვდომობის მხრივ ჯერ კიდევ მრავლად არის გამოწვევები როგორც მედიკამენტების ფორმების, ისე პაციენტების მიერ მედიკამენტის მიღების საკითხებში;
3. მიუხედავად 2012 წელს დამტკიცებული გაიდლაინისა, ქრონიკული ტკივილის მართვის ჯანმო-ს სამკუთხედში ყველაზე სუსტ რგოლად რჩება პირველადი ჯანდაცვის ექიმების განათლება;

**გამოყენებული წყაროები:**

1. კონტროლირებად ნივთიერებებთან დაკავშირებული პოლიტიკის დაბალანსება / WHO 2011 კონტროლირებად წამლებზე ხელმისაწვდომობის პროგრამა [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/guide\\_nocp\\_sanend/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_nocp_sanend/en/index.html)
2. United Nations. *Single convention on narcotic drugs, 1961 (as amended by the 1972 protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961)* [http://www.incb.org/incb/convention\\_1961.html](http://www.incb.org/incb/convention_1961.html)
3. (ECOSOC) (UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights, “Substantive Issues Arising in the Implementation of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights,” General Comment No. 14, The Right to the Highest Attainable Standard of Health, E/C.12/2000/4 (2000))
4. WHO Expert Committee On Cancer Pain Relief and Active Supportive Care /1990 წლის დეკლარაცია.
5. (U.N. Commission on Narcotic Drugs in Vienna, March 2010) **Commission on Narcotic Drugs Fifty-third session** / Vienna, 8-12 March 2010 / Agenda item 9  
**Implementation of the international drug control treaties / Economic and Social Council /10 March 2010**
6. “Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes”INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD / United Nations / 2010 (E/INCB/2010/1)

კერძო კლინიკა „ოქსფორდ მედიკალ ჯორჯია“  
ზრუნავს თქვენს ჯანმრთელობასა და სილამაზეზე



- მოკვეთილი მკერდის აღდგენა
- მკერდის ლიპოფილინგი
- სარძევე ჯირკვლის დვრილის პლასტიკა
- ჩაბრუნებული ძუძუს თავის პლასტიკა
- მკერდის დეფორმაციის კორექცია

**მოგვმართეთ დღესვე**

თბილისი, ფალიაშვილის ქუჩა №15

ტელეფონი: **2294747**

საუკეთესო ექიმები საუკეთესო კერძო კლინიკაში

 [www.facebook.com/OxfordMedicalGeorgia](http://www.facebook.com/OxfordMedicalGeorgia)

[www.oxford-med.ge](http://www.oxford-med.ge)

დ. თაბაგარი

## სპეციალობა – სამედიცინო ონკოლოგი

“მედულა - ქიმიოთერაპიისა და იმუნოთერაპიის კლინიკა”, თბილისი.

**D. Tabagari**

*“Medulla- Chemotherapy and Immunotherapy Clinic”, Tbilisi.*

### **Abstract:**

Medical oncologist is a doctor, which knows that management of patients with malignant diseases needs a multidisciplinary approach and integration of different treatment methods. Main points medical oncologist needs to know are: Basics of cancer biology; Main principles of anticancer therapy; Management of treatment related adverse events; Palliative treatment; Main principles of Clinical trials. The main objectives of Medical oncology are to improve the quality of patient treatment and care, to set standards of clinical competence for the practice of medical oncology. With the increasing internationalization of health care, exchange of specialists, and rapid flow of information across borders, it was important to develop a set of common guidelines with a global perspective for the clinical training required for physicians to qualify as medical oncologists.

ბოლო ათწლეულებში განვითარებული მედიცინის ტექნოლოგიები და ფუნდამენტური ცოდნის გაფართოება კიბოს ბიოლოგიაში მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ჩვენს მიღწევებს და დიდ ზეგავლენას ახდენს: გენეტიკურ კვლევებზე, სკრინინგზე, ადრეულ დიაგნოსტიკაზე, სტადირებაზე, კიბოს მკურნალობაზე. ამგვარი მიღწევების მიტანა თითოეულ პაციენტთან მოითხოვს მულტიდისციპლინარულ მიდგომას. ამ მიზანს დასაველეთში მიაღწიეს სამედიცინო ონკოლოგის სპეციალობის შემოღებით 48 წლის წინ.

### **ვინ არის სამედიცინო ონკოლოგი?**

თერაპიული პროფილის ექიმი, რომლის ფუნქციაა ონკოლოგიური პაციენტების დაავადებების მენეჯმენტი, რომელსაც გათვითცნობიერებული აქვს, რომ ავთვისებიანი დაავადების მკურნალობაში ოპტიმალური შედეგი მიიღწევა მულტიდისციპლინური მიდგომით და მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდების ინტეგრაციით.

ძირითადი დისციპლინები, რომელსაც უნდა ფლობდეს სამედიცინო ონკოლოგი:

- A. სიმსივნის ბიოლოგიის საბაზისო ცოდნა;
- B. სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის ძირითადი პრინციპები;
- C. მკურნალობით გამოწვეული გართულებების მართვა;
- D. პალიატიური მზრუნველობა;
- E. კლინიკური კვლევების ჩატარების პრინციპები და მათი შედეგების ინტერპრეტაცია.

## **A1 სიმსივნის ბიოლოგია**

1. ნორმალური უჯრედის ბიოლოგია და კარცინოგენეზის ძირითადი მექანიზმი;
2. გენის სტრუქტურა, გენეტიკური მასალის ორგანიზება, ექსპრესია და რეგულაცია;
3. უჯრედის ციკლის ფუნდამენტური მნიშვნელობა, მისი კონტროლი ონკოგენებით და ჩატარებული თერაპიით;
4. კინეტიკური მექანიზმები სიმსივნურ უჯრედში, პროლიფერაციის პროცესი, აპოპტოზი და ბალანსი აპოპტოზსა და უჯრედულ პროლიფერაციას შორის;
5. კარგად უნდა ესმოდეს PCR და ქრომოსომული ანალიზი, ასევე სხვა მეთოდები რომლებიც გამოიყენება უჯრედის ბიოლოგიაში.

## **A2 სიმსივნის იმუნოლოგია**

1. საბაზისო ცოდნა იმუნიტეტის უჯრედულ და ჰუმორულ კომპონენტებზე და ციტოკინების მარეგულირებელ როლზე იმუნურ სისტემაში;
2. უნდა ხედავდეს კავშირს სიმსივნესა და ორგანიზმის იმუნურ სისტემას შორის, სადაც იგულისხმება სიმსივნის ანტიგენობა;
3. იმუნოდამოკიდებული, ჰუმორული და უჯრედული ციტოტოქსიურობა.

## **A3 ეტიოლოგია, ეპიდემიოლოგია სკრინინგი და პროფილაქტიკა**

1. გენეტიკური და გარემო ფაქტორების როლი ონკოგენეზში;
2. ეპიდემიოლოგიის საფუძვლები, სკრინინგის პრინციპები და სიმსივნის განვითარების რისკის შეფასება;
3. ტესტების სპეციფიურობა და მგრძობელობა, ფასისა და სარგებელის შეფარდება;
4. სიტუაციები, როდესაც სკრინინგი ასრულებს ძირითად როლს და ის სიტუაციები სადაც სკრინინგის როლი არ არის გადამწყვეტი;
5. პრინციპები და ჩვენებები სკრინინგის და გენეტიკური კონსულტაციების ჩასატარებლად, რომელიც საჭიროა ინტერვენციული ჩარევების შესამცირებლად;
6. ქიმიოპროფილაქტიკის შესაძლებლობები, განსაკუთრებით ისეთ სიმსივნეებში, როგორცაა ძუძუს კიბო, მსხვილი ნაწლავისა და პროსტატის კიბო;
7. სიმსივნის პროფილაქტიკის პირველადი, მეორადი და მესამეული საშუალებები;
8. პრინციპები და ჩვენებები სკრინინგის და გენეტიკური კონსულტაციების ჩასატარებლად, რომელიც საჭიროა ინტერვენციული ჩარევების შესამცირებლად.

## **B1 ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობისა და კონტროლის ძირითადი პრინციპები**

ავთვისებიანი სიმსივნეების თანამედროვე მკურნალობა მოითხოვს ბევრი ვიწრო სპეციალობის გამოცდილების კოოპერაციას და მულტიდისციპლინურ მიდგომას, რომლის ინიციატორი და ცხოვრებაში გამტარებელი უნდა იყოს სამედიცინო ონკოლოგი.

1. ამ მიზნის განხორციელებისთვის უნდა იცოდეს რა წვლილის შეტანა შეუძლია თითოეულ სამედიცინო დისციპლინას დიაგნოსტიკაში, სტადირებასა და ძირითადი დაავადების და მისი გართულებების მკურნალობაში;
2. ჰქონდეს ინფორმაცია თითოეული ამ დისციპლინის შესახებ, იმისთვის რომ ჰქონდეს წარმოდგენა მათ უპირატესობასა და ნაკლოვანებაზე;
3. შეეძლოს თანმხლები დაავადებების გამოვლენა, რომელმაც შეიძლება იმოქმედოს მკურნალობის ტოქსიურობასა და ეფექტურობაზე.

## **B2 პათოლოგიური ანატომია, ლაბორატორიული კვლევები და მოლეკულური ბიოლოგია**

1. იცოდეს, რომ დიაგნოზი ავთვისებიანი სიმსივნე დგინდება მასალის ჰისტოლოგიური და ციტოლოგიური კვლევით;
2. ჰქონდეს გაცნობიერებული პათოლოგანატომის როლი ავთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზსა და დაავადების გაგრძელების ხარისხის დადგენაში;
3. იცნობდეს ჰისტოლოგიური ანალიზის თანამედროვე მეთოდებს და მათ მნიშვნელობას სტადიის დადგენასა და მკურნალობის მეთოდის შერჩევისთვის;
4. იცოდეს რომელი ლაბორატორიული კვლევები არის ოპტიმალური დაავადების სტადიის დასადგენად, მკურნალობის ასარჩევად და პაციენტის შემდგომი დაკვირვებისთვის;
5. იცოდეს ბიომარკერების პრაქტიკული მნიშვნელობა, როგორც პროგნოზული ფაქტორების, ასევე პრედიქტორის როლში.

## **B3 ვიზუალუზაციის მეთოდების პრინციპები და თანმიმდევრობა**

1. ვიზუალუზაციის პრინციპები და თანმიმდევრობა;
2. მეთოდების შესაძლებლობები და შეზღუდვები, რომლებიც გამოიყენება გარკვეულ კლინიკურ სიტუაციაში;
3. რენტგენისა და სხვა გამოკვლევის მეთოდები ინტერპრეტირება მკურნალობის შერჩევისას;
4. სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის შეფასები კრიტერიუმები (RECIST).

## **B4 სტადირება**

1. TNM კლასიფიკაცია და სტადიის განსაზღვრის მეთოდი;
2. კლინიკური, რადიოლოგიური და რადიონუკლეიდური გამოკვლევების რიგითობა დიაგნოზის დასმისა და მეთვალყურეობის დროს;
3. დიაგნოსტიკური მეთოდების მონაცემებით ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება.

## **B5 მკურნალობა**

1. სამედიცინო ონკოლოგი უნდა იყოს მომზრე და ინიციატორი მულტიდისციპლინური მიდგომისა ავთვისებიანი დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობაში;
2. მულტიდისციპლინური მიდგომის მნიშვნელობა ონკოლოგიური პაციენტების მკურნალობაში, განსაკუთრებით დაავადების დაწყებით სტადიაზე;
3. უნდა შეეძლოს ქირურგიული ჩვენებების და უკუჩვენებების განსაზღვრა;
4. უნდა ესმოდეს ქირურგის როლი სტადიის განსაზღვრაში, განკურნებასა და პალიატიური მკურნალობის ჩატარებაში;
5. უნდა შეეძლოს ქირურგიული მოდგომის, როგორც ძირითადი მეთოდის რისკისა და სარგებლის განსაზღვრა;
6. ჩვენებები ორგანოშემანარჩუნებელი ოპერაციების და შემდგომი ქირურგიული ჩარევების, ასევე სხვა სამკურნალო მეთოდების გამოყენებისას;
7. პოსტოპერაციული გართულებები.

## **B6 რადიაციული ონკოლოგია**

1. სხივური თერაპიის ჩვენებები როგორც პალიატიური, ასევე სამკურნალო დანიშნულებით. იგულისხმება ალუვანტური, ნეოალუვანტური და თანმხლები სხივური თერაპია;
2. სხივური თერაპიის დაგეგმარების და დოზიმეტრიის ძირითადი პრინციპები;
3. სპეციალური მეთოდების მნიშვნელობა, როგორც არის IMRT, სტერეოტაქტური, ბრაზი,

პროტონ და რადიოიზოტოპური თერაპია;

4. სხვადასხვა ქსოვილებისა და ორგანოების სხივური თერაპიის მგრძობელობა. ასევე რისკი მწვავე, მოგვიანებითი და კუმულაციური გართულებებისა;
5. სხივური თერაპიის ჩატარების შესაძლებლობა ერთდროულად ან თანმიმდევრობით სისტემურ ქიმიოთერაპიასთან.

## **B7 სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატები**

1. კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატების დანიშვნის ჩვენება და უკუჩვენება პირველადი და რეციდიული ფორმების სიმსივნეების დროს;
2. სიმსივნის საწინააღმდეგო აგენტების სარგებელი ნეო ადუვანტური, თანმხლები, ადუვანტური რეჟიმების დროს;
3. დოზირებისა და მკურნალობის გადავადების მნიშვნელობა;
4. თანმხლები დაავადებების შეფასება.

## **B8 ბიოლოგიური თერაპია**

1. ბიოლოგიური თერაპიის მნიშვნელობა და მისი ურთიერთქმედება ქიმიოთერაპიასთან;
2. მათი გვერდითი მოვლენები და გვერდითი მოვლენების მენეჯმენტი;
3. ტარგეტული მოლეკულური მკურნალობის თერაპიის ძირითადი პრინციპები: მონოკლონური ანტისხეულები, თიროზინ კინაზას მცირე ინჰიბიტორები, სიმსივნის ვაქცინები.

## **C მკურნალობის გართულებები**

### **C1 ინფექციები**

ბაქტერიული, ვირუსული, სოკოვანი ინფექციების პრევენცია, მკურნალობა და მენეჯმენტი.

### **C2 ნეიტროპენიული ცხელება**

1. ცხელება ნეიტროპენიის მქონე პაციენტებში არის ურგენტული შემთხვევა და საჭიროებს სწორი და სწრაფი მენეჯმენტის ცოდნას;
2. პაციენტის მიდგომის შეფასება MASCC რისკის ინდექსით და მკურნალობის ტაქტიკის დაგეგმვა;
3. ჰემოპოეზური ზრდის ფაქტორების გამოყენების ჩვენებები.

### **C3 მკურნალობის სხვა გართულებები**

ალოპეცია:

1. რომელი სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობა იწვევს ალოპეციას;
2. უნდა შეძლოს პაციენტისთვის რჩევის მიცემა პარიკის, თავსაფარის ან სხვა დასაფარებელი საშუალების შესახებ.

### **C4 სისხლდენა და თრომბოზი**

1. უნდა იცოდეს რომელი თერაპია არის ასოცირებული თრომბოზულ გართულებასთან, მათ შორის ტამოქსიფენი, თალიდომიდი და ანტიანგიოგენური საშუალებები;
2. როგორ დასვას ღრმა ვენების თრომბოზის, ფილტვის ემბოლიის და არტერიული თრომბოემბოლიის დიაგნოზი;
3. ანტიკოაგულაციური თერაპიის, თრომბოციტული მასისა და გაყინული პლაზმის გადასხმის ჩვენებები და გართულებები.

## **C5 კარდიოლოგიური გართულებები**

1. უნდა იცოდეს თუ რომელი მედიკამენტი არის დაკავშირებული გულის ფუნქციურ დაზიანებასთან (ანტრაციკლინი, ტრანსტუზუმაბი და რადიოთერაპია);
2. რომელი მედიკამენტი იწვევს გულის იშემიურ დაზიანებას;
3. გულის იშემიური დაზიანების მართვა მეორადად ფლუოროპირიმინებისა და სხვა სიმსინის საწინააღმდეგო აგენტების გამოყენებისას;
4. QT ინტერვალის გახანგრძლივების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა, მისი გამომწვევი რისკ ფაქტორები;
5. სხვადასხვა ანტიანგიოგენეზური აგენტების მიერ გამოწვეული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა.

## **C6 კათეტერის მენეჯმენტი**

1. კათეტერებისა და პორტის გამოყენების ჩვენებები და უკუჩვენებები;
2. კათეტერით გამოწვეული სეფსისის მართვა;
3. კათეტერის ამოღების ჩვენება;
4. კათეტერ ასოცირებული თრომბოზული მოვლენების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა;
5. ექსტრავაზაციის დიაგნოზი და მკურნალობა.

## **C7 ელექტროლიტური დისბალანსი**

1. უნდა იცოდეს რომ ციტოტოქსიური (პლატინა, ანტი-EGFR) ტარგეტული თერაპია იწვევს ელექტროლიტურ დისბალანსს;
2. Ca, Mg, P, K ,მარდმუავას დისბალანსით გამოწვეული სიმპტომების და გართულებების მენეჯმენტი;
3. “სიმსივნის დაშლის სინდრომის ” (tumor-lysis syndrome) მართვა.

## **C8 თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა**

1. თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის მკურნალობა, რომელიც ვითარდება სხივური თერაპიის, ანტისეხულებით თერაპიით და ეგზოგენური გლუკოკორტიკოიდების სწრაფი მოხსნით;
2. თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობით გამოწვეული ლაბორატორიული მონაცემების ინტერპრეტაცია.

## **C9 ჰიპოთიროიდიზმი**

1. ფარისებრი ჯირკვლის უკმარისობის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა ჰაციენტებში ვინც იტარებს მკურნალობას მულტი-ტარგეტული კინაზას ინჰიბიტორებით, თავ-კისრის სხივურ თერაპიას.

## **C10 ჰიპერგლიკემია**

1. უნდა იცოდეს ჰიპერგლიკემიის მართვა და მისი გამომწვევი აგენტები, როგორც არის კორტიკოსტეროიდები და IGFR-1R ; PI3K/mTOR გზის ინჰიბიტორები;
2. ჰიპერგლიკემიის მენეჯმენტი.

## **C11 ლიპიდური ცვლის დარღვევა**

ჰიპერქოლესტერინემია და ჰიპერტრიგლიცერინემია ასოცირებულია ჰორმონალურ და ტარგეტულ თერაპიასთან.

## **C12 ტარგეტული თერაპიით გამოწვეული**

ლიპაზის და ამილაზის მომატების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა

### **C13 დადლილობა**

დადლილობის ფარმაკოლოგიური და არაფარმაკოლოგიური მკურნალობის სტრატეგია

### **C14 გულისრევა და ღებინება**

1. ონკოლოგიურ პაციენტებში გულისრევის და ღებინების გამომწვევი სხვადასხვა ეტიოლოგიური ფაქტორები;
2. უნდა იცოდეს ქიმიოთერაპიით გამოწვეული გულისრევა/ღებინების ტიპები (მწვავე, მოგვიანებითი, anticipatory);
3. უნდა იცოდეს ემეტოგენური პოტენციალის მიხედვით ქიმიოთერაპიული აგენტების კლასიფიკაცია (მაღალი, საშუალო, დაბალი, მინიმალური ემეტოგენობა), ორალური და ინტრავენური ანტიემეზური მედიკამენტების ფარმაკოლოგია და მოქმედების მექანიზმი და მათი გამოყენება ყოველდღიურ პრაქტიკაში.

### **C15 ფადარათი და ყაბზობა**

1. სხვადასხვა ეტიოლოგიით გამოწვეული კუჭნაწლავის მოქმედების ცვლილებების მექანიზმი კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. ანტი-საფადარათო მედიკამენტების მოქმედების მექანიზმი და მათი გამოყენების ჩვენებები.

### **C16 ჭრილობის შეხორცება/გასტროინტესტინალური პერფორაცია**

1. ანტიანგიოგენეზური საშუალებები (მაგ. ბევაციზუმაბი) ხელს უშლის ჭრილობის შეხორცებას და ზრდის გასტროინტესტინალური პერფორაციის რისკს;
2. უნდა იცოდეს ანტიანგიოგენეზური მედიკამენტების გამოყენება აუცილებელია შეწყდეს ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ მინიმუმ 4-6 კვირა ან ჭრილობის შეხორცებამდე.

### **C17 ჰეპატოტოქსიურობა**

1. ციტოტოქსიური და ტარგეტული თერაპია იწვევს ჰეპატოტოქსიურობას და ვენოკლუზიურ გართულებებს.

### **C18 ჰიპერსენსიტიურობა**

1. მონოკლონურმა ანტისხეულებმა და ციტოტოქსიურმა აგენტებმა შესაძლოა გამოიწვიონ მწვავე ჰიპერსენსიტიური რეაქცია;
2. ჰიპერსენსიტიური რეაქციის ამოცნობა და მკურნალობა;
3. პრემედიკაციის ჩვენება;
4. მოგვიანებითი ჰიპერსენსიტიური რეაქციის დიაგნოზირება და მენეჯმენტი.

### **C19 ფერტილობა/სტერილობა/სექსუალობა**

1. ფერტილობის და სტერილობის განვითარების რისკის შესახებ პაციენტის ინფორმირების საჭიროება;
2. უნდა იცოდეს, რომ რიგ შემთხვევებში საჭიროა პაციენტის გადამისამართება სპეციალიზირებულ კლინიკაში მკურნალობის დაწყებამდე;
3. უნდა იცოდეს, რომ აუცილებელია ღია დისკუსია სექსუალური დარღვევების შესახებ.

### **C20 მიელოსუპრესია**

1. მიელოსუპრესიის დიაგნოზირება და მკურნალობა;
2. სისხლის პროდუქტების ტრანსფუზია, ჰემატოპოეზური ზრდის ფაქტორებისა და ანტიბიოტიკების გამოყენების ჩვენებები.

## **C21 ნეფროტოქსიურობა**

1. რომელი ციტოტოქსიური აგენტი არის ასოცირებული საშარდე ტრაქტის დაზიანებასთან, როგორცაა პლატინა, იფოსფამიდის მიერ გამოწვეული ჰემორაგიული ცისტეტი;
2. თირკმლის ფუნქციის პროტექცია;
3. თირკმლის დაზიანების რისკი ახალი მოლეკულური თერაპიის გამოყენებისას.

## **C22 ნეიროტოქსიურობა**

1. უნდა იცოდეს თუ რომელი პრეპარატი არის ასოცირებული ნეიროტოქსიურობასთან;
2. ნეიროტოქსიურობის ხარისხის დადგენა;
3. დოზის ან სქემის ცვლილების აუცილებლობა ნეიროტოქსიურობის დროს.

## **C23 მუკოზიტი**

1. იცოდეს როგორ მოახდინოს მკურნალობით გამოწვეული მუკოზიტების პრევენცია, დიაგნოზირება და მენეჯმენტი;
2. ორალური ჰიგიენის, ტკივილის და მეორადი ინფექციის მენეჯმენტი;
3. ენტერალური და პარენტერალური კვების საჭიროების განსაზღვრა გახანგრძლივებული მუკოზიტის დროს.

## **C24 ქსეროსტომია**

1. ქსეროსტომია არის ხშირი გართულება თავ-კისრის სხივური თერაპიის შემდეგ;
2. უნდა იცოდეს არაფარმაკოლოგიური და ფარმაკოლოგიური მკურნალობის ტიპები.

## **C25 ფილტვისმიერი ტოქსიურობა**

1. უნდა იცოდეს ფილტვისმიერი გართულება, როგორც არის პნევმონიტი;
2. უნდა იცოდეს პნევმონიტის მკურნალობის მეთოდები.

## **C26 მეორადი სიმსივნეები**

1. მაღალი რისკის ქვეშ მყოფი ჯგუფების გამოყოფა;
2. უნდა იცნობდეს სკრინინგის ეფექტურ მეთოდებს.

## **C27 კანის ტოქსიურობა**

1. დერმატოლოგიური გართულების დიაგნოზირება და მკურნალობა;
2. უნდა იცოდეს, რომ ეს ცვლილებები იწვევს ფსიქოლოგიურ სტრესს და შეეძლოს მისი მართვა.

## **D1 დამხმარე და პალიატიური მკურნალობა**

1. უნდა იცოდეს კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობის დროს რა სახის დამხმარე მკურნალობაა საჭირო, სწორედ დანიშნოს იგი;
2. როგორ ჩაატაროს არსებული მკურნალობა და მართოს ამ მკურნალობით გამოწვეული გვერდითი მოვლენები;
3. თუ რას ნიშნავს პალიატიური მზრუნველობა და როდის არის მისი დანიშვნა საჭირო, ვინაიდან ის წარმოადგენს სამედიცინო ონკოლოგიის მნიშვნელოვან ნაწილს.

## **D2 ონკოლოგიის როლი პალიატიურ მზრუნველობაში**

სამედიცინო ონკოლოგიის მოვალეობაა პაციენტზე ზრუნვა დიაგნოზის დასმიდან დაავადების მიმდინარეობის ბოლომდე. სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობასთან ერთად საჭიროა

სიმპტომების კონტროლი, ფსიქოსოციალური დახმარება და ისეთი სერვისის უზრუნველყოფა, რომლის საშუალებითაც მოხდება პაციენტზე და მისი ოჯახის წევრებზე ზრუნვა მკურნალობის ყველა ეტაპზე.

### **D3 ინტერდისციპლინარული მზრუნველობა**

სამედიცინო ონკოლოგი უნდა იყოს ინფორმირებული იმის თაობაზე, რომ შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტების მართვა საჭიროებს სხვადასხვა სპეციალობის ექიმების ერთიანობას: ექთანი, სოციალური მუშაკი, ანესთეზიოლოგი, პალიატიური მზრუნველობის ექიმი, ფსიქოლოგი, ფსიქიატრი, მღვდელი. ონკოლოგიური პაციენტები საჭიროებენ რეაბილიტაციას, ფიზიკურ, ოკუპაციურ და მეტყველებით თერაპიას. სამედიცინო ონკოლოგს უნდა შეეძლოს ინტერდისციპლინარული მზრუნველობის დაგეგმვა და კოორდინირება.

### **D4 ტკივილი**

სამედიცინო ონკოლოგი უნდა იყოს ექსპერტი კიბოთი გამოწვეული ტკივილის შეფასებაში და მართვაში უნდა იცოდეს:

1. სწორად შეაფასოს და მართოს კიბოთი გამოწვეული ტკივილი;
2. გამოიყენოს ტკივილის შეფასების შკალა;
3. იცოდეს კიბოთი გამოწვეული ტკივილის პათოფიზიოლოგია და მოქმედების მექანიზმი;
4. უნდა იცოდეს კიბოთი გამოწვეული ტკივილის სინდრომისთვის დამახასიათებელი ყველა კლინიკური მახასიათებელი და საჭირო დიაგნოსტიკური პროცედურები.

### **D5 ფარმაკოთერაპია.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. კიბოთი გამოწვეული ტკივილის სამართავად გამოყენებული მედიკამენტების ფარმაკოლოგია და ტოქსიურობა;
2. ჰქონდეს გამოცდილება ტკივილგამაყუჩებელი მკურნალობის საჭიროებისამებრ დაწვების, მათი ტიტრაციის და ტკივილის მოხსნის ადექვატობის შეფასების;
3. იცოდეს ოპიოიდების გვერდითი მოვლენების შეფასება და მათი მართვა;
4. ასევე უნდა შეეძლოს დამხმარე ტკივილგამაყუჩებელი მედიკამენტების დანიშვნა ნეიროპათიული, ვისცერული და ძვლის ტკივილის დროს.

**D6 ტკივილის მართვა.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს ტკივილის მართვის დროს პირველადი ანტისიმპტომური მკურნალობის როლი (მგ: რადიოთერაპიის და ქირურგიის როლი ზურგის ტვინის კომპრესიის და მოტეხილობის დროს). მან უნდა იცოდეს მძიმე თუ რეფრაქტორული ტკივილის დროს რა ხერხს მიმართოს: პაციენტი გაუშვას პალიატიური მზრუნველობის სპეციალისტთან, ჩაუტაროს ინვაზიური ან ნეიროაბლაციური პროცედურები თუ მიმართოს სედაციას, როგორც საბოლოო საშუალებას მომაკვდავი პაციენტისთვის რეფრაქტორული ტკივილის შესამსუბუქებლად

**D7 სიმპტომების შეფასება და მართვა.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს კიბოს მქონე პაციენტებისთვის ისეთი ხშირად დამახასიათებელი ფიზიკური სიმპტომების შეფასება, როგორიცაა: დისპნოე, გულისრევა, ღებინება, ყაბზობა, ფალარათი და კიბოსთან დაკავშირებული სისუსტე

### **D8 დისპნოე.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. გაატაროს დისპნოეს დიფერენციალური დიაგნოზი შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. შეძლოს აღმოაჩინოს პოტენციურად გამოსწორებადი მიზეზები;
3. იცოდეს თუ რომელი სპეციფიური მკურნალობის მეთოდები გამოიყენოს;
4. იცოდეს თუ როგორ და როდის გამოიყენოს ოპიოიდები სიმპტომური დისპნოეს სამართავად.

**D9 გულისრევა და ღებინება.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. გაატაროს გულისრევა/ღებინების დიფერენციალური დიაგნოზი შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. შეძლოს აღმოაჩინოს პოტენციურად გამოსწორებადი მიზეზები;
3. იცოდეს ანტიემეტური მედიკამენტების ფარმაკოლოგია და მათი საჭიროებისამებრ გამოყენება.

**D10 ყაბზობა.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. ყაბზობის გამომწვევი ფაქტორები შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. განასხვავოს ყაბზობა ნაწლავთა ობსტრუქციისგან;
3. იცოდეს თუ როგორ აიცილოს თავიდან ყაბზობა;
4. შეძლოს ჩაუტაროს დამხმარე მკურნალობა და გამოუწეროს შესაბამისი მედიკამენტი.

**D11 ფაღარათი.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. ფაღარათის გამომწვევი ფაქტორები და მკურნალობის სტრატეგიები შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. შეძლოს აღმოაჩინოს პოტენციურად გამოსწორებადი მიზეზები;
3. აღმოაჩინოს ობსტრუქციის მაღალი რისკის მქონე პაციენტები;

**D12 კიბოსთან დაკავშირებული სისუსტე.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. სისუსტის გამომწვევი რისკ ფაქტორები, მისი მოსალოდნელი განვითარება და ხანგრძლივობა შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. შეძლოს აღმოაჩინოს პოტენციურად გამოსწორებადი მიზეზები, შეარჩიოს და დანიშნოს შესაბამისი ფარმაკოლოგიური და დამხმარე მკურნალობა.

**D13 დელირიუმი .** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. შეძლოს გაატაროს დელირიუმის დიფერენციალური დიაგნოზი შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში;
2. შეძლოს აღმოაჩინოს გამომწვევი სამედიცინო მიზეზები;
3. იცოდეს დელირიუმის მკურნალობის სტრატეგიები და ანტიფსიქოზური მედიკამენტის გამოყენება.

**D14 ანორექსია/კახექსია და შიმშილი.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. შეძლოს განასხვავოს შიმშილი კახექსიისგან;
2. იცოდეს კიბოთი გამოწვეული კახექსიის პათოფიზიოლოგია;
3. შეძლოს დაგეგმოს შიმშილის სინდრომის და კიბოსთან დაკავშირებული კახექსიის მკურნალობის სამართავი გეგმა;
4. გააცნობიეროს პოტენციური სარგებელი, შეზღუდვები და მკურნალობასთან დაკავშირებული სხვადასხვა რისკები.

**D15 კიბოს გართულებების მართვა.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს კიბოს გართულებების შეფასება და ადეკვატური მართვა. (ძვლის მეტასტაზური დაზიანება, თავის ტვინის მეტასტაზები, ლვიძლის მეტასტაზები და ნაღვლოვანი ობსტრუქცია, ავთვისებიანი გამონაჟონი, პერიკარდიული და პერიტონეალური გამონაჟონი, ანორექსია და კახექსია, ჰემატოლოგიური გართულებები, ნევროლოგიური და სქესობრივი დისფუნქცია).

**D16 კომუნიკაცია.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს ეფექტურად დაამყაროს კომუნიკაცია კიბოს მქონე პაციენტებთან და მათი ოჯახის წევრებთან. ასევე სწორად მიაწოდოს ინფორმაცია მათი დიაგნოზის, მკურნალობის, პროგნოსის, პოტენციური რისკების, ტოქსიურობის, მოსალოდნელი შედეგების და სიკვდილის შესახებ.

**D17 კიბოთი გამოწვეული ფსიქოლოგიური და ეგზისტენციალური სიმპტომების შეფასება და მართვა.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. გაითავისოს თუ რა ზეგავლენას ახდენს კიბო პაციენტების ფსიქოსოციალურ მდგომარეობაზე;
2. პატივი სცეს პაციენტის სულიერ კონფლიქტს მის ღიაგნოზთან და ჩატარებულ მკურნალობასთან დაკავშირებით.

**D18 თვით ზრუნვა/Self Care.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. შეძლოს განსაზღვროს ის ფაქტორები, რომელიც გამოიწვევს პაციენტის გადაღლას;
2. შეძლოს განასხვავოს პაციენტის გადაღლა დეპრესიისგან. გააფრთხილოს პაციენტი შესაძლო სიმპტომებზე და უთხრას დაუკავშირდეს მას რაიმე ჩივილის შემთხვევაში, რომელიც დაკავშირებული იქნება მის გადაღლასთან და გადაამისამართოს იგი სპეციალისტთან ჩივილების გამწვავების შემთხვევაში (დეპრესიასთან ან სულიერ მდგომარეობასთან დაკავშირებით).

**D19 ტერმინალურ სტადიაზე მზრუნველობა/End of Life Care**

სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. განსაზღვროს თუ როდის უნდა შეწყვიტოს ანტიბიოტიკური მკურნალობა;
2. შეცვალოს მკურნალობის ტაქტიკა;
3. განსაზღვროს დაავადების მოსალოდნელი კლინიკური მიმდინარეობა;
4. შეაფასოს მოსალოდნელი სიკვდილის ნიშნები და სიმპტომები, უზრუნველყოს პაციენტის მაქსიმალური კომფორტი და ოჯახის წევრების დახმარება. ისინი ასევე ინფორმირებულიები უნდა იყვნენ სიკვდილიანობის წინა პერიოდში პაციენტის მზრუნველობისთვის თუ რა საშუალებები არსებობს. ესენია: ბინაზე მოვლა, სტაციონალური მომსახურება, პოსპისი.

**D20 რეაბილიტაცია.** სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. ფიზიკური ( physical therapy);
2. ოკუპაციური;
3. მეტყველების;
4. ყლაპვის მკურნალობის როლი კიბოს მქონე პაციენტებში;

**F. კლინიკური კვლევების ჩატარების პრინციპები და მათი შედეგების ინტერპრეტაცია**

სამედიცინო ონკოლოგმა უნდა იცოდეს:

1. კლინიკური კვლევის დიზაინი;
2. I ფაზის კვლევა;
3. II ფაზის კვლევა;
4. III ფაზის კვლევა;
5. ეთიკური ასპექტები კვლევის დიზაინში;
6. რეგულატორული ასპექტები კვლევის დიზაინში;
7. სტატისტიკის ბაზისები (მათ შორის სტატისტიკური მეთოდები, პაციენტთა საჭირო რაოდენობის განსაზღვრა კვლევის დიზაინირებისას, მონაცემთა სწორი ინტერპრეტირება);
8. ტოქსიურობისა და გვერდითი მოვლენების ხარისხის დადგენა;
9. ეთიკური კომისიის როლი კლინიკურ კვლევაში;
10. პაციენტის ინფორმირებული თანხმობის ფორმა;
11. გრანტის განსაზღვრის ინსტრუქცია;
12. თერაპიის მკურნალობა და ფასის ეფექტურობა;

13. აბსტრაქტების მომზადების ინსტრუქცია;
14. ზეპირი და ვიზუალური პრეზენტაციის მომზადების ინსტრუქცია;
15. არტიკლების წერის ინსტრუქცია;
16. კვლევების განვითარების და შესრულების კოოპერაცია ინტერნაციონალურ ჯგუფთან ერთად.

### **ბიბლიოგრაფიული სია:**

1. Hansen HH, Bajorin DF, Muss HB; Purkalne G, Schrijvers D, and Stahel R Recommendations for Global Core Curriculum for Training in Medical Oncology. *An Onc* 2004; 15:1603-12.
2. Hansen HH, Bajorin DF, Muss HB; Purkalne G, Schrijvers D, and Stahel R. Recommendations for Global Core Curriculum for Training in Medical Oncology. *J Clin Onc* 2004; 28:4616-25.
3. Hansen H.H., Jezdic D., Bokemeyer C. ESMO-ASCO-Empfehlungen für ein Global Core Curriculum in Medical Oncology. *Forum* 2008; 23:42-4
4. <http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/International+Education/Global+Oncology+Curriculum>
5. Wagener DJ, Vermorken JB, Hansen HH et al. The ESMO-programme of certification and training for medical oncology. *Ann Oncol* 1998; 9: 585–587.

მ. ჯანჯალია

## ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია - ძუძუს კიბოს თანამედროვე მკურნალობის ასპექტები

თბილისის ონკოლოგიური ცენტრი

M. Janjalia

### **Intra-operative Radiotherapy- Modern aspects of breast cancer treatment**

*Tbilisi Cancer Centre*

Breast cancer is one of the most widely distributed malignant process in the world. Each year its incidence is significantly rising and involves younger population. Many countries in the world call this disease number one enemy. Latter problem is also very significant in Georgia. Unfortunately, because of the absence of cancer cases registration, it is difficult to tell exact numbers, but according to hospital registration approximately 2000-2500 new cases occur annually. It is also unfortunate that the rate of high stage cancer is high in our case. Countrywide the most effective way to fight this problem is preventive measures. Implementation of screening programs made significant changes in the disease structure that provided base for earlier detection of the disease.

We'll talk about the intra-operative radiotherapy based on the X- rays, which is performed by using the **INTRABEAM Radiotherapy System from Carl Zeiss**. It has been one year that this technique has been operating in Tbilisi Cancer Centre. During this period 42 patients received the treatment.

Due to the low penetration (the maximum penetration 2cm), **INTRABEAM** radiotherapy is not dangerous for organs at risk. But at the same time it is highly effective given as a single dose of 20 Gy. During this type of treatment we were guided by principles of saving at risk organs while at the same time preserving the effectiveness of the treatment. Duration of intra-operative radiotherapy is maximum 1 hour and is performed directly during the operation.

Combination with external beam radiation allows reduction of the radiation dose, that also reduces the time required for the treatment from 6 weeks to 4 weeks. Reduction of radiation dose also allows salvage of the at risk organs.

As we noted, we have been using this technique for 1 year. We fully understand that in such a short period of time it is difficult to give reliable comparisons and results, but we still consider interesting to make the comparative analysis. Analysis was guided by the following criteria:

- Patients aged 50-60
- Lymph node status-negative
- Grade 2 or less
- Her 2Neu-negativity

We have created 3 groups:

1. 7 patients, who were treated only with intra-operative radiotherapy.
2. 8 patients who were treated with combined radiation therapy with external beam radiation.
3. 10 patients who were treated only with external beam radiation

In all three groups of patients primary tumor size was no more than 2.2 centimeters. Observation period ranges from 1 year to 10 month. During this period, no serious complications were noted from patients. None of the patients had either recurrence or any distant metastasis. Two patients from the second group and six patients from third group had radiation induced burns, which were eliminated in two months. Changes of breast skin color and elasticity were noted in 3 patients from the second group, 1 patient from the first group (less expressed), 6 patients from the third group. These data shows that visual and aesthetic results are much higher with intra-operative radiotherapy than external beam radiation. Certainly this is one of the most important aspects of maintaining quality of life. These groups are still under the active observation.

სარძევე ჯირკვლის კიბო მსოფლიოში ერთერთი ყველაზე მეტად გავრცელებული ავთვისებიანი პროცესია. ყოველწლიურად აღინიშნება დაავადების მკვეთრი ზრდა და გაახალგაზრდევება. მსოფლიოს მრავალი ქვეყანა ამ პათოლოგიას ნომერ პირველ მტერს ეძახის. აღნიშნული პრობლემა საქართველოსთვისაც მეტად აქტუალურია. სამწუხაროდ კიბოს რეგისტრის არარსებობის პირობებში ძნელია დაავადების ზუსტი რაოდენობის შესახებ საუბარი, მაგრამ თუნდაც ჰოსპიტალური რეგისტრების მონაცემების გათვალისწინებით სავარაუდოდ ყოველწლიურად 2000-2500 ახალი შემთხვევა ფიქსირდება. ისიც სამწუხაროა, რომ ჩვენთან ხშირია მაღალი სტადიის დაავადებების წილი. ქვეყნის მაშტაბით ამ პრობლემასთან ბრძოლის ყველაზე ქმედით მეთოდად ითვლება პრევენციული ღონისძიებების ჩატარება. სკრინინგ პროგრამის ამოქმედებამ დიდი ცვლილებები შეიტანა დაავადების სტრუქტურაში, რაც მისი უფრო ადრეული გამოვლინების წინაპირობა გახდა. ასევე ძალიან მნიშვნელოვანია სკრინინგის პროცესში კიბოს წინარე და ფონური პროცესების გამოვლენა. მათთან ბრძოლა საგრძნობლად ამცირებს დაავადების რაოდენობას პოპულაციის მაშტაბით. ადრეული გამოვლინება და ადრეულ სტადიებზე მკურნალობა სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდის და გამოჯანმრთელების საწინდარია. მაგალითისთვის შევადეთის მონაცემებიც კმარა, სადაც 5 წლიან გამოჯანმრთელებას დაავადებულების 91 % აღწევს. ასევე ძალიან მაღალი შედეგები აქვთ წამყვან ევროპულ ქვეყნებსა და ამერიკის შეერთებულ შტატებს.

მიუხედავად ასეთი საგრძნობი წარმატებებისა, ძუძუს კიბო დღესაც ძალიან აქტუალურ პრობლემად რჩება. თანამედროვე მიდგომით, მკურნალობის პრინციპები დაფუძნებულია როგორც უშუალოდ დაავადებასთან ბრძოლასთან, ასევე სიცოცხლის ხარისხის შენარჩუნებასთან. უპირველესი ტენდენცია, რომელიც აღინიშნება მკურნალობის პროცესში, ეს არის ქირურგიული ჩარევის მინიმალიზაცია (ორგანოშემანარჩუნებელი ოპერაციები ლამპექტომიების ჩათვლით, “სენტინელი” - მოსაზღვრე ლიმფური კვანძის განსაზღვრა და შერჩევითი ლიმფოდისექციის ჩატარება). ორგანოშემანარჩუნებელი ოპერაციები პაციენტის ინვალიდიზაციის პრობლემას ხსნიან. თანამედროვე მედიცინისთვის ძუძუს სრულფასოვანი შენარჩუნება პრობლემას აღარ წარმოადგენს. ამ პირობებში უფრო მეტ აქტუალობას იძენს მედიკამენტოზური და სხივური თერაპიის როლი. თანამედროვე მონაცემებით ძუძუს კიბოს შემთხვევათა თითქმის 90%-ს ესაჭიროება სხივური თერაპიის ჩატარება. რამდენიმე ტიპის სხივური თერაპიის გამოყენება შეიძლება აღნიშნული დაავადების მკურნალობისას, ესენია დისტანციური სხივური თერაპია - ხაზოვანი ამაჩქარებლის თუ კობალტის აპარატის გამოყენებით, ბრახითერაპია - კობალტის, თუ ირიდიუმის აპარატების გამოყენებით და ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია - სპეციალური ხაზოვანი ამაჩქარებლის, თუ რენდგენის სხივების აპარატების გამოყენებით. ყველა ამ მეთოდს თავისი დადებითი თუ უარყოფითი მხარეები აქვს. ასევე მკაცრად რეგლამენტირებულია მათი გამოყენების კრიტერიუმები.

ხაზოვანი ამაჩქარებელი უნივერსალურ სამკურნალო ალტერნატივად განიხილებოდა, მაგრამ ამ მეთოდსაც აქვს თავისი უარყოფითი მხარეები - გვერდითი მოვლენები. თანამედროვე მედიცინაში საკმაოდ მძაფრად დაისვა გვერდითი მოვლენების აღმოფხვრის საკითხი. ხაზოვანი ამაჩქარებლით მკურნალობის პროცესში მთავარი პრობლემა არის რისკის ორგანოების დაზიანება და სასიცოცხლო რესურსის ამოწურვა. ძუძუს კიბოს შემთხვევაში რისკის ორგანოებს ძირითადად გული და ფილტვები წარმოადგენენ. მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდამ, სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდა გამოიწვია. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, წამყვან ქვეყნებში 5 წლიან გამოჯანმრთელების ზღურბლს დაავადებულთა უმეტესობა აბიჯებს, თუმცა საკმაოდ აქტუალურ პრობლემად რჩება სიცოცხლის ხარისხის შენარჩუნება. სხივური თერაპიის აქტიურად გამოყენებამ სხივური გართულებების წინა პაღსზე წამოწვევა განაპირობა. ეს გართულებები ზოგჯერ სიცოცხლესთან შეუთავსებლებიც ხდება (პლევრის ღრუსა და პერიკარდიუმის ფიბროზები, რომლებიც ძირითადად 5-6 წლის შემდეგ იჩენენ თავს). ამიტომაც ძალიან მნიშვნელოვანია მკურნალობის გვერდითი მოვლენების შემცირება და მოხსნა. სწორედ ამ პრობლემის გადაჭრისაკენ არის მიმართული ინტრაოპერაციული სხივური თერაპიის დანერგვა. აღნიშნული მკურნალობისას, სხივების დაბალი შეღწევადობის გამო არ

ზიანდება რისკის ორგანოები, იხსნება არასასურველი კოსმეტიკური ეფექტები და ნარჩუნდება ორგანოთა და ორგანიზმის სასიცოცხლო რესურსი. ამ მეთოდის კომბინაციით

27: 5685– ხაზოვან ამაჩქარებელთან ასევე მცირდება დისტანციური სხივური თერაპიის გვერდითი მოვლენები, რადგან მცირდება დასხივების ჯამური დოზა.

ჩვენ საუბარი გვექნება რენდგენის სხივებზე დაფუძნებულ ინტრაოპერაციულ სხივურ თერაპიაზე, რომელიც კარლ ცეისის აპარატის, “ინტრაბიმის” გამოყენებით სრულდება. აღნიშნული ტექნიკა უკვე 1 წელია ფუნქციონირებს თბილისის ონკოლოგიური ცენტრის ბაზაზე და ამ ხნის განმავლობაში 42 პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა. მკურნალობის ჩატარებისას ექიმები ხელმძღვანელობდნენ მკაცრი კრიტერიუმებით:

1. 45 წ. მეტი ასაკი
2. 2,5 - 3 სმ-ზე ნაკლები ტუმორის ზომა
3. 50 წლამდე პაციენტებისთვის აუცილებლად კომბინირებული სხივური თერაპია ინტრაბიმისა და დისტანციური დასხივების გამოყენებით.
4. ლიმფური კვანძების დაზიანების შემთხვევაში ასევე კომბინირებული სხივური თერაპია ინტრაბიმისა და დისტანციური დასხივების გამოყენებით
5. Her 2 New პოზიტიურობისას და გრეიდის 2-ზე მეტი მაჩვენებლის შემთხვევაში კომბინირებული სხივური თერაპია ინტრაბიმისა და დისტანციური დასხივების გამოყენებით
6. გენეტიკური წინასწარ განწყობისას კომბინირებული სხივური თერაპია ინტრაბიმისა და დისტანციური დასხივების გამოყენებით

აუცილებლად აღსანიშნავია, რომ დისტანციური სხივური თერაპიის გამოყენებისას ჩვენ ვამცირებდით ძუძუს დასხივების დოზას 50 გრეიდან 46 გრეიმდე, ბუსტის ანუ სარეცელის დასხივებას მთლიანად ვიღებდით და ვანაცვლებდით ინტრაოპერაციული დასხივებით. ანუ მხოლოდ დისტანციური სხივური თერაპიის ჯამურ დოზას ვამცირებდით 67-68 გრეიდან 46 გრეიმდე. ინტრაბიმით დასხივება დაბალი შეღწევადობის გამო, რისკის ორგანოებისთვის საშიში არ არის (მაქსიმალური შეღწევადობა 2 სმ.) მაგრამ ამავე დროს მაღალეფექტურია - ერთჯერადად 20 გრეის ოდენობით. ამ ტიპის მკურნალობის მსვლელობისას ჩვენ ვხელმძღვანელობდით რისკის ორგანოების დაზოგვის და სამკურნალო რესურსის შენარჩუნების პრინციპით. ასევე ინტრაოპერაციული სხივური თერაპიის ხანგრძლივობა მაქსიმუმ ერთი საათია და უშუალოდ ოპერაციის დროს ხდება. დისტანციურ სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში, დასხივების დოზის შემცირების ხარჯზე, ასევე მცირდება მკურნალობისთვის საჭირო დრო - 6 კვირიდან 4 კვირამდე. დისტანციური დასხივების დოზის შემცირება რისკის ორგანოების დაზოგვასაც იწვევს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ერთი წელია რაც ამ ტექნიკას ვიყენებთ. ჩვენ კარგად გვესმის, რომ დროის ასეთ მცირე ინტერვალში რთულია სარწმუნო შედეგების თუ შედეგების მოყვანა, თუმცა მაინც საინტერესოდ მიგვაჩნია შედეგებითი ანალიზის გაკეთება, განსაკუთრებით კოსმეტიკური ეფექტის განსაზღვრაში. ანალიზის გაკეთების დროს ვხელმძღვანელობდით შემდეგი მახასიათებლებით:

1. ასაკი - 50-60 წელი;
2. ლიმფური სტატუსი - უარყოფითი;
3. გრეიდი - 2 ან ნაკლები;
4. Her 2 New - უარყოფითი.

შევექმენით 3 ჯგუფი:

პირველი - 7 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია;

მეორე - 8 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია დისტანციურ სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში;

მესამე - 10 პაციენტი, რომელთაც მხოლოდ დისტანციური სხივური თერაპია ჩაუტარდათ. სამივე ჯგუფის პაციენტების ძირითადი სიმსივნის ზომა არ აღემატებოდა 2,2 სანტიმეტრს.

დაკვირვების ვადა 1 წლიდან 10 თვემდე მერყეობს.

აღნიშნულ პერიოდში რაიმე სერიოზული გართულება არც ერთი პაციენტის მხრიდან არ აღინიშნებოდა. რეციდივი არ აღინიშნება არც ერთ პაციენტს და შორეული მეტასტაზირება ასევე არც ერთ პაციენტს არ აღინიშნება.

რაც შეეხება კოსმეტიკურ შედეგებს:

1. სხივური დამწვრობა მეორე ჯგუფის ორ და მესამე ჯგუფის 6 პაციენტს ჰქონდა, რომელიც ერთი-ორი თვის განმავლობაში ალაგდა.

2. სარძევე ჯირკვლის ფორმის, მფარავი კანის ფერის და ელასტიურობის ცვლილება მეორე ჯგუფის 3, პირველი ჯგუფის 1 (მცირედ გამოხატული) და მესამე ჯგუფის 6 პაციენტს აღინიშნებოდა.

ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ვიზუალური და ესთეტიური შედეგები გაცილებით მაღალია ინტრაბიმის გამოყენების დროს, ვიდრე მხოლოდ დისტანციური სხივური თერაპიის გამოყენებისას. ეს რა თქმა უნდა სიცოცხლის ხარისხის შენარჩუნების ერთერთი უმნიშვნელოვანესი ასპექტია. ამ ჯგუფებზე აქტიური დაკვირვება დღესაც გრძელდება.

როგორც უკვე აღინიშნეთ, ამ მეთოდით ერთი წლის განმავლობაში 42 პაციენტია ნამკურნალები. ამჟამად არც ერთ მათგანს რეციდივი არ აღინიშნება, ასევე არ აღინიშნება დაავადების გავრცელება და გენერალიზაცია. თითოეული პაციენტი აქტიური დაკვირვების ქვეშაა და იტარებს გეგმიურ კვლევებს. მომავალი ანალიზისთვის შექმნილია 4 ასაკობრივი ჯგუფი - 45-დან 50 წლამდე; 50-60 წლამდე; 60-70 წლამდე და 70 წელზე ზევით. გარდა ამისა შექმნილია ორი ჯგუფი ლიმფური სტატუსის მიხედვით - პირველი ნეგატიური ლიმფური ჯირკვლებით და მეორე - ლიმფური ჯირკვლების მეტასტაზური დაზიანებით. ერთ პაციენტს ჩატარებული აქვს მკურნალობა რეციდივიკეთის შემდგომ (მასტექტომიის შემდგომი პერიოდი). ამ ჯგუფში ვაპირებთ გავაერთიანოთ ის პაციენტები, რომელთაც აღინიშნება რეციდივი რადიკალური სექტორული რეზექციის, თუ რადიკალური მასტექტომიის შემდგომ. შევქმენით ორი ჯგუფი ინტრაბიმით ნამკურნალები პაციენტებისა Her 2 New სტატუსის მიხედვით, ასევე შევქმენით იდენტური ჯგუფები მხოლოდ დისტანციური თერაპიით ნამკურნალები პაციენტებისა. ყოველივე ზემოთ თქმული გეგმდევს იმედს, რომ უახლოესი 5 წლის განმავლობაში ძალიან ნაყოფიერ სამეცნიერო სამუშაოს ჩავატარებთ ინტრაოპერაციული სხივური თერაპიის შედარებითი ანალიზისა და მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისთვის. ეს მეთოდი უკვე წარმოადგენს ძუძუს კიბოსთან ბრძოლის ქმედით იარაღს და ვიმედოვნებთ, რომ კიდევ უფრო გავზრდით მისი გამოყენების არეალს და ასაკობრივ ფარგლებს. მითუმეტეს, რომ ჩვენი კლინიკა მონაწილეობას იღებს საერთაშორისო, მულტიცენტრულ კვლევაში - ინტრაოპერაციული სხივური თერაპიის გამოყენება ძუძუს კიბოს მკურნალობაში, ახალგაზრდა ასაკისა და მაღალი რისკის პაციენტების შემთხვევაში.

## references

1. Aebi S, Sun Z, Braun D et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. Ann Oncol 2011 [epub ahead of print 31 January

2011] doi:10.1093/annonc/mdq754.

2. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective

analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11: 55–65.

3. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2008; 26: 2373–2378.

4. Wo JY, Taghian AG, Nguyen PL et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 188–196.
5. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329.
6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
7. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
8. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
9. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 141–151.
10. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
11. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
12. Andre F, Berrada N, Desmedt C. Implication of tumor microenvironment in the resistance to chemotherapy in breast cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 547–551.
12. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.
13. Lazar AA, Cole BF, Bonetti M et al. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4539–4544.
14. Colleoni M. Adjuvant therapies for special types of breast cancer. *Breast* 2011; (Suppl 1): S15 (Abstr S40).
15. Veronesi U, Saccozzi R, Del VM et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6–11.
16. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665–673. testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784–2795.
17. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: e458.
18. Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 5692.
19. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940–1949.



We make it visible.

# INTRABEAM®

## ზუსტი დარტყმა სიმსივნეზე

ონკოლოგიური დაავადებების მკურნალობის ძირითადი მეთოდია ქირურგიული მეთოდი. ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ დღეს ამ პათოლოგიის სამკურნალოდ წამყვან მეთოდად კომპლექსური მიდგომაა აღიარებული. ონკოლოგიურ პრაქტიკაში ფართოდ გამოიყენება დისტანციური სხივური თერაპია როგორც ოპერაციამდე, ისე ოპერაციის შემდეგ.

ბოლო ათწლეულის მანძილზე კი სულ უფრო ხშირად გამოიყენება ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია, როგორც დამზოგველი და ეფექტური. რა თქმა უნდა, როგორც კომპლექსური თერაპიის ერთ-ერთი შემადგენელი ნაწილი.

ინტრაოპერაციული სხივური თერაპია ინტრა-ბიომი არის განსაკუთრებული ტექნოლოგია, რომელიც ეფუძნება ელექტრონულ გამოსხივებას. იონიზირებული გამოსხივება მიმართულია ზუსტად პათოლოგიურ კერაზე, ამოკვეთილი სიმსივნური წარმონაქმნის ადგილზე. ვრცელდება სფერულად არაუმეტეს 2მმ სიღრმეზე. სწორედ ამიტომ ინტრაბიომი საშუალებას იძლევა ჯანმრთელი ქსოვილების დაზოგვის ფონზე დასხივება მოხდეს მაღალი დოზებით ქირურგიული ჩარევის დროს. ინტრაბიომი მკურნალობის შედეგად დადგენილია, რომ მკვეთრად მცირდება რეციდივების სტატისტიკა პაციენტებში სიმსივნით T 3-4.

პროცედურა გრძელდება მაქსიმუმ 30 წუთის განმავლობაში. მაქსიმალური დოზირება 10-20 გრემიდე.

ინტრაბიომი სხივური თერაპია გამოიყენება შემდეგი დანიშნულებების დროს:

- სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნური ახალწარმონაქმნები
- ნეიროქირურგიული სიმსივნური დაავადებები
- აბდომინალური, კოლორექტალური კიბო

არსებობს კლინიკური გამოცდილება, რომ ინტრაბიომი წარმატებით გამოიყენება გინეკოლოგიური და კანის სიმსივნური დაავადების მკურნალობისას.



### ინტრაბიომი - სიზუსტე და გამოყენების სიმარტივე

- რადიაციული დატვირთვის უნიკალური სფერული გავრცელება
- ჯანმრთელი ქსოვილების მაქსიმალური დაცვა
- სისტემის მაღალი მობილობა და სამუშაო პროცესში სწრაფი ინტეგრაცია

### ინოვაცია საქართველოში:

პირველად 2012 წელს საქართველოში, თბილისის ონკოლოგიურ დისპანსერში დაიდგა ინტრაოპერაციული სხივური თერაპიის აპარატი - ინტრაბიომი (Carl Zeiss, Germany). დღეს ქართველ პაციენტებს ეძლევათ საშუალება ევროპაში ნაუსვლელად ჩაიტარონ მკერდის კიბოს მკურნალობა ინოვაციური მეთოდით - ინტრაბიომით.



Carl Zeiss / Optec holding BV  
წარმომადგენლობა საქართველოში  
მისამართი: თბილისი 0112, ჩუბინაშვილის ქ.68  
E-mail: [Lomuashvili@optecgroup.com](mailto:Lomuashvili@optecgroup.com)  
Tel: +995 322 94 44 08 / +995 599 356 726

კ. მარდალეიშვილი, გ. შათირიშვილი, გ. ლოლაძე, ვ. შველიძე, ნ. რატიანი, თ. ჩხიკვაძე

## ლიმფოკინაქტივირებული კილერი (ლაკ) უჯრედებით თერაპია თავ-კისრის სიმსივნების სამკურნალოდ

უჯრედული ტექნოლოგიებისა და თერაპიის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

K. Mardaleishvili, G. Shatirishvili, G. Loladze, V. Shvelidze,  
N. Ratiani, T. Chkhikvadze

### Lymphokine-Activated Killer (LAK) Cell Therapy for Head and Neck Cancer

Cell Technology and Therapy Center, Tbilisi, Georgia

#### Abstract

LAK (Lymphokine-activated killer) cell therapy is form of cell-based immunotherapy against cancer. In 1980 by Rosenberg and colleagues described a novel method for generating large numbers of lymphoid cells after incubation with interleukin-2. LAK cells were capable of lysing fresh, noncultured primary and metastatic cancer cells. LAK cells were functionally distinct from the population of natural killer cells, because they lysed tumor cells previously shown to be resistant to natural killer activity. Since then LAK cells were used for treatment of many types of metastatic cancer: melanoma, renal cell carcinoma, glioblastoma, for primary lung cancer, hepatocellular cancer etc.

In 2010 in Cell Technology and Therapy Center was started the study for safety and efficacy of LAK cell therapy against different head and neck cancer (melanoma, squamous cell carcinoma, cylindroma and non-differentiated thyroid cancer). The preliminary results from 17 patients are presented. Safety and efficacy of LAK cell therapy are discussed.

ლაკ თერაპია არის იმუნოთერაპიის სახე, რომლის დროსაც სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობისათვის გამოყენებულია სინჯარაში კულტივირებული და გააქტივებული აუტოლოგიური ბუნებრივი (ნატურალური) კილერები ანუ ლიმფოკინაქტივირებული კილერები (lymphokine activated killer cell –LAK). ადამიანის სისხლში ბუნებრივი (ნატურალური) კილერი უჯრედები ლიმფოციტების ფრაქციის დაახლოებით 5-20% შეადგენს. ისინი თანდაყოლილი იმუნიტეტის შემადგენელი ნაწილია და წარმოადგენს ე.წ. არასპეციფიკურ მკვლელ უჯრედებს, რომელთა ფუნქცია ორგანიზმში ინფიცირებული და სიმსივნის უჯრედების განადგურებაა. ლაკ უჯრედები გამოყოფენ პერფორინსა და გრანზიმს და იწვევენ სამიზნე უჯრედების აპოპტოზს და ლიზისს.

ლაკ თერაპიისთვის წარმართვა შესაძლებელი გახდა მას შემდეგ, რაც მეოცე საუკუნის 80-იან წლებში შემოვიდა რეკომბინანტული ინტერლეიკინ-2 (IL-2), ციტოკინი, რომელიც გამოიშავდება T ლიმფოციტებში და იწვევს როგორც ნატურალური კილერების გამრავლებას, ისევე მათ აქტივაციას. 1980 წელს სტივენ როზენბერგმა (Steven Rosenberg) აღწერა ლაკ უჯრედების მიღების მეთოდი, რომლებიც შლიდნენ პირველადი და მეტასტაზირებული კიბოს უჯრედებს. ამ უჯრედებს შეეძლოთ კიბოს იმ უჯრედების ლიზისიც, რომლებიც ბუნებრივი კილერების მიმართ რეზისტენტული იყო (1. Grimm et al. 1982). მათი სამიზნეა კიბოს უჯრედები, თუმცა არ აზიანებენ ნორმალურ უჯრედებს, მოქმედებს როგორც სინგენურ, ასევე ალოგენურ სიმსივნებზე, ანუ მოქმედება დამოუკიდებელია HLA სისტემაზე (2. Fagan et al, 1987). ლაკ უჯრედების კულტურა შეიცავს ძირითადად დიდ გრანულარულ ლიმფოციტებს. მათ აქვთ ზედაპირული ანტიგენები CD16, CD56 და აკლიათ CD3, რაც ნიშნავს, რომ ლიმფოკინაქტივირებული კილერებს და ნატურალური კილერებს ზედაპირული ანტიგენების

მსგავსი ექსპერესია აქვთ. აღსანიშნავია, რომ ლაკ უჯრედების კულტურა შეიცავს ასევე T კილერ ლიმფოციტებს (CD3+/CD56+) და ისინიც იწვევენ სიმსივნის უჯრედების არასპეციფიურ, HLA-დამოუკიდებელ ლიზისს (3. Hamblin 1989).

აქტივირებული კილერი უჯრედები თავის მხრივ ააქტივებს მაკროფაგებს, დენდრიტულ უჯრედებს, ნეიტროფილებს, B და T ლიმფოციტებს. ლაკ უჯრედები ე.წ. NKG2D რეცეპტორებით ამოიცნობენ სიმსივნეების ტიპიურ ლიგანდებს, მაგ.: DAP-10, MICA.

ლაკ თერაპიის დაწყებამდე მნიშვნელოვანია სიმსივნის ზომების მაქსიმალური შემცირება ქირურგიული ჩარევით, ქიმიოთერაპიით, სხივური თერაპიით. შემდგომში ტარდება ხანგრძლივი იმუნოთერაპია და მიმდინარეობს პაციენტზე დინამიურ კონტროლი. მკურნალობის პროცესში წარმოქმნილ ნებისმიერ პრობლემასა და რეციდივზე ხორციელდება დაუყოვნებელი და ეფექტური რეაგირება (4. Levebre. 2005).

LAK უჯრედები კლინიკაში გამოიყენება 1980-იანი წლებიდან და კიბოს სტანდარტულ მკურნალობასთან კომბინაციაში იმუნოთერაპია მკურნალობის ეფექტურობას 10-30%-ით ზრდიდა. ის გამოიყენეს შემდეგი სიმსივნეების დროს: მეტასტაზირებული მელანომა, თირკმლის კიბო და მსხვილი ნაწლავის კიბო, ფილტვის პირველადი და მეტასტაზირებული კიბო, რბილქსოვილოვანი სარკომა, ავთვისებიანი გლიომა, გლიობლასტომა, შორსწასული საკვრცხის კიბო და ჰეპატოცელულარულ კიბო.

ლაკ უჯრედები კლინიკაში გამოიყენებული იყო მეტასტაზირებული კიბოს დროს როგორც მონოთერაპია ან კომბინაციაში IL-2-ის პარენტერალურ შეყვანასთან ერთად. 25 პაციენტიდან 11 შემთხვევაში აღინიშნა მელანომის, მსხვილი ნაწლავის კიბოს, თირკმლის კიბოს შედეგად განვითარებული ღვიძლისა და ფილტვის მეტასტაზების ზომაში 50%-ზე მეტი რეგრესია. ასევე კარგი შედეგი დაფიქსირდა ფილტვის პირველადი ადენოკარცინომის დროს, ხოლო 1 პაციენტში მეტასტაზირებული მელანომის სრული რეგრესია აღინიშნა, რაც 10 თვე შენარჩუნდა. ლაკ უჯრედების მისაღებად გამოყენებულ იქნა ლეიკოფერეზი. პარალელურად ტარდებოდა IL-2 მკურნალობა. აღსანიშნავია, რომ ეს მკურნალობა ძალიან დიდ დანახარჯებსა მოითხოვდა. ძირითადი გვერდითი მოვლენები (ძლიერი შეშუპებები, შემცივნება, ცხელება, პიპოტენზია, ანემია, თრომბოციტოპენია) უკავშირებოდა IL-2 გამოყენებას და პრეპარატის მოხსნის შემდეგ სწრაფად აღადგებოდა (5. Rosenberg et al. 1985). ლაკ თერაპია გამოიყენებულ იქნა თირკმლის მეტასტაზირებული კიბოს დროს როგორც მონოთერაპია ან კომბინაციაში IL-2-თან. კომბინირებული მკურნალობის დროს ტოქსიურობა არ აღმატებოდა მკურნალობას IL-2-ის დროს, რაც მიუთითებს, რომ ტოქსიურობას განაპირობებდა IL-2 და არა ლაკ უჯრედები. ამასთანავე, კომბინირებული მკურნალობის დროს სიმსივნის სრული ან ნაწილობრივი რეგრესიის პროცენტი აღმატებოდა IL-2-ით მონოთერაპიის შედეგებს (10% ნაცვლად 6%-ისა, 18% ნაცვლად 10% და სტაბილური დაავადების პროცენტი 21% ნაცვლად 9,5% (6. Negrier et al. 1989).

1997 წელს იაპონიაში ჩატარებულმა მესამე ფაზის კვლევამ აჩვენა ლაკ თერაპიის მნიშვნელოვანი ეფექტურობა ქიმიოთერაპიასთან ან სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში ფილტვის პირველადი კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში. ფილტვის პირველადი კიბოს რეზექციის შემდგომ 174 პაციენტი დაიყო საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებად, სადაც საკონტროლო ჯგუფს არ უტარდებოდა ლაკ იმუნოთერაპია, ხოლო კვლევით ჯგუფში კი იყო ორი ჯგუფი-განკურნებული (კურატიული) და პალიატიური რეზექციის ჯგუფები. 5 და 9 წლიანი გადარჩენა საკონტროლო ჯგუფში იყო 33,4% და 24,2%, ლაკ თერაპიის ჯგუფში კი - 54,4% და 52% შეადგენდა, რაც სტატისტიკურად სანდო მაჩვენებელია ( $P < 0.001$ ). კურატიული შემთხვევებში კვლევით და საკონტროლო ჯგუფებს შორის 5 წლიანი გადარჩენის სიხშირის სხვაობა ასევე სტატისტიკურად სანდო იყო (შესაბამისად: 65,5% და 40,6%, ( $P < 0.01$ ). ანალოგიური სურათი იყო არაკურატიულ-პალიატიურ შემთხვევებში (43,0% ლაკ თერაპიის ჯგუფში და 20,8% საკონტროლო ჯგუფში,  $P < 0.01$ ), ადენოკარცინომის ჯგუფში (47,5% ლაკ თერაპიის ჯგუფში და 23,0% საკონტროლო ჯგუფში;  $P < 0.05$ ), ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს ჯგუფში (62,1% ლაკ თერაპიის ჯგუფში და 34,8% საკონტროლო ჯგუფში;  $P < 0.01$ ) (7. Kimura

et al. 1997). ლაკ თერაპია ბოლო ათეული წლებია განსაკუთრებით ინტენსიურად იაპონიაში გამოიყენება. 2004 წლის მონაცემებით ორ წამყვან ცენტრში 1400-ზე მეტი პაციენტი იყო ნამკურნალევი სხვადასხვა დაავადებით, მათ შორის ღვიძლის კიბოთი, საკვერცხის კიბოთი, ფილტვის კიბოთი. ეფექტურობა სხვადასხვა კვლევებისას მერყეობდა 20%-დან 90% მდე (17. K. Egawa, 2004)

ლაკ თერაპია გამოიყენებულ იქნა გლიობლასტომების სამკურნალოდ. რეკურენტული გლიობლასტომის დროს რეოპერაციის შემდგომ ინტრაკავიტარულად შეყვანილი ლაკ უჯრედების კომბინაცია IL-2 -ის შემდგომი ინექციებთან და ქიმიოთერაპიასთან (კარმუსტინი + პროკარბაზინი) სიცოცხლის ხანგრძლივობას ზრდიდა საშუალოდ 53 კვირამდე (87.9 +/- 21.4 კვირამდე, ათვლილს რეოპერაციიდან), მაშინ, როცა ლაკ-თერაპიის გარეშე სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 25.5 კვირას შეადგენდა, (27.4 +/- 3.7) (8. Hayes et al. 1995). მომდევნო კვლევებისას გამოიყენეს IL-2 -ის უფრო დაბალი დოზები, რაც იმუნოთერაპიის დაბალტოქსიურობას განაპირობებდა. 28-პაციენტიდან 6 ცოცხალი იყო რეოპერაციიდან 2 წლის შემდგომაც, ხოლო 2 პაციენტი ცოცხალი იყო 8 წლის შემდგომაც (9. Hayes et al. 2001).

კალიფორნიაში ლაკ უჯრედები გამოიყენეს პაციენტებში პირველადი გლიობლასტომის სამკურნალოდ ადიუვანტურ თერაპიად ქირურგიული ამოკვეთის, ტვინის პარციალური დასხივების, გამა სხივებით რადიოქირურგიისა და თემოდალის (თემოზოლომიდის) მიღების შემდგომ. ლაკ უჯრედები მზადდებოდა პერიფერული სისხლის მონონუკლეარებისაგან, ის გამოიყენებოდა IL-2 -ის ინექციების გარეშე და შეჰყავდათ ადგილობრივი დაზიანების უბანში. ტოქსიურობა იყო მინიმალური. შედეგების მიხედვით გადარჩენის პროცენტი მატულობდა და მიიღწეოდა 20% ნაცვლად 12-15 % -ისა (10. Dillman et al. 2009).

იმავე ჯგუფმა შეისწავლა ასევე ლაკ უჯრედების ინტრაკავიტალური შეყვანა რეკურენტული გლიობლასტომის დროს. შესწავლილი იქნა 41 პაციენტი, სადაც ლაკ თერაპია ინტერლეიკინ-2 ის გარეშე იქნა გამოყენებული. საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა იყო 17,5 თვე ნაცვლად საკონტროლო 13,6 თვისა. (11, Dillman et al. 2004) . 2011 წელს იაპონიაში ლაკ უჯრედები გამოიყენეს თავ-კისრის ლორწოვანი გარსის მელანომის სამკურნალოდ. ცხვირის ღრუს ან სინონახალური კომპლექსის მელანომის დროს ქირურგიული და ქიმიოთერაპიული მკურნალობის მერე ტარდებოდა ადიუვანტური თერაპია ლაკ უჯრედებით. ლაკ უჯრედებით ნამკურნალე პაციენტებში 5 წლიან გადარჩენა 66% შეადგენდა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში ლაკ -ის გარეშე-33% (12. Kanetaka et al. 2011)

დღემდე ერთეული სამეცნიერო სტატიებია გამოქვეყნებული თავ-კისრის ბრტყელ-უჯრედოვანი კიბოს დროს ლაკ უჯრედების გამოყენების შესახებ, თუმცა კვლევების უმეტესობა მოიცავდა ინ ვიტრო ან ცხოველურ მოდელებს, სადაც ლაკ უჯრედების აქტიობას სწავლობდნენ ( 13. Wanebo et al. 1991, 14, Sacchi et al, 1991, 15. Sacchi, 1991). თავ-კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს შორსწასულ შემთხვევებში როგორც წესი, ვითარდება იმუნოდეფიციტი, რის შედეგად T-ლიმფოციტებისა და ნატურალური კილელების აქტიობა მცირდება (16. Melioli et al.1992). ამიტომ ლაკ უჯრედების ინ ვიტრო მომწიფება ხელს უწყობს იმუნური სისტემის აღდგენას.

უჯრედული ტექნოლოგიებისა და თერაპიის ცენტრში 2010 წლიდან დაიწყო კლინიკური კვლევები ლაკ უჯრედების გამოყენებით თავ-კისრის სიმსივნების: ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის, ცილინდრომის, მელანომისა და ფარისებრი ჯირკვლის არადიფერენცირებული კიბოს დროს აუტოლოგიური ლაკ უჯრედების უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესასწავლად.

#### **ლაკ უჯრედების მომზადების მეთოდიკა**

თითოეული პაციენტისგან გროვდებოდა 40-100 მლ-მდე პერიფერიული სისხლი, ფიკოლის სიმკვრივის გრადიენტის მეთოდით ხდებოდა მონონუკლეარული უჯრედების სეპარაცია, მათი სტიმულაცია ციტოკინ IL-2-ისა (100ნგ/მლ), ადამიანის შრატისა (10% მოც/მოც) მეშვეობით RPMI-1640-მედიაუმში 7 დღის განმავლობაში 5% CO<sub>2</sub> ინკუბატორში, 37°C-ზე, 100% ტენიანობის პირობებში. უჯრედებს უტარდებოდა გამდინარე ციტომეტრია გამდინარე ციტომეტრით CD3-FITC/CD56-PE და CD45-FITC/CD56-PE პანელით. მიიღებოდა კილერი უჯრედების (CD3-/

CD56+ და CD3+/CD56+) რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდით (10–100 ჯერ ფარგლებში). უჯრედები რვა დოზად იყენებოდა პროგრამირებული გამყინავით (კრიოპრეზერვაცია 10% DMSO-იან კრიონიადაგში) და ინახებოდა თხევად აზოტში გამოყენებამდე. გამოყენებისას ისინი დნებოდა 37°C -ზე წყლის აბაზანაში, ირეცხებოდა სუსპენდირდებოდა 0,5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში და უჯრედების ინექცია ტარდებოდა მტკენის არეში ინტრადერმულად.

### **კვლევის დიზაინი**

ღია კვლევის ძირითადი მიზანი იყო ლაკ თერაპიის უსაფრთხოების შესწავლა და მისი ეფექტურობის განსზღვრა. 2010-2013 წლები კვლევაში მონაწილეობდა 17 პაციენტი (13 - სამკურნალო და 4 პროფილაქტიკური ჯგუფებში). ერთ პაციენტს ჩაუტარდა 3 კურსი, 4-ს ორი კურსი და დანარჩენებს-თითო.

პაციენტები დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად. პირველ ჯგუფში შევიდნენ რადიკალურად ნამკურნალევი პაციენტები (4 პაციენტი), რომელთაც კლინიკური გამოკვლევებით დაავადების ნიშნები არ აღენიშნებოდათ და ლაკ თერაპია ტარდება პროფილაქტიკური მიზნით სისხლში მოციროკულირე (ნარჩენი) სიმსივნური უჯრედების გასანადგურებლად ამრიგად, უჯრედული თერაპია ხორციელდება, როგორც სიმსივნის რეციდივისა და მეტასტაზირების განვითარების პრევენციული ღონისძიება და პრინციპში წარმოადგენს ადიუვანტურ იმუნოთერაპიას. პირველ ჯგუფში შევიდნენ პაციენტები ყურის ნიჟარის კანის მელანომით-1 პაციენტი, ხორხის კიბოთი-2 პაციენტი, ცხვირ-ხახის ბრტყელურელოვანი კიბოთი-1 პაციენტი.

მეორე ჯგუფი კი შეადგინეს გავრცელებული კიბოს მქონე ინკურაბელურმა პაციენტებმა (13 პაციენტი), რომელთაც ყველა სახის ტრადიციული მკურნალობის მეთოდის ამოწურვის შემდეგ უტარდებოდათ ლაკ თერაპია სიმსივნური ზრდის შენელების ან სტაბილიზაციის და სიცოცხლის გახანგრძლივების მიზნით. ამ ჯგუფს სამკურნალო ლაკ თერაპიის ჯგუფი ეწოდა. პაციენტების ნაწილისათვის ლაკ თერაპია იყო მონოთერაპია, მეორე ნაწილისათვის კი კომბინირებული ქირურგიულ, სხივურ და ქიმიოთერაპიასთან. პროფილაქტიკურ ჯგუფში ლაკ თერაპია იყო მონოთერაპია, ხოლო სამკურნალო ჯგუფში 4 პაციენტში ჩატარდა, როგორც მონოთერაპია, დანარჩენ 13-ში კი როგორც კომბინირებული თერაპიის ნაწილი.

### **მკურნალობის კურსი**

თითო კურსი მოიცავდა რვა ინექციას, რაც სრულდებოდა ან მონოთერაპიულ რეჟიმში (თითო ინექცია ყოველ კვირას პირველი თვის განმავლობაში + თითო ინექცია ყოველ მომდევნო თვეს, სულ 5 თვის მანძილზე 8 ინექცია) ან კომბინაციაში ქიმიო- ან სხივურ თერაპიასთან ინდივიდუალური გრაფიკით, ჯამში 8 ინექცია. ყოველ პაციენტზე ინექციის შემდგომ ხორციელდებოდა 2-3 საათიანი მონიტორინგი ჩივილების, ინსპექციის, ტემპერატურის და არტერიული წნევისა. ამის შემდეგ პაციენტი ტოვებდა კლინიკას. პაციენტები პროცედურას კარგად იტანდნენ, არ აღნიშნულა რაიმე სერიოზული გართულება. ერთეულ შემთხვევაში აღინიშნა ადგილობრივი სიმპტომები (სიწითლე და ქავილი ინექციის ადგილას, რაც კონსერვატიულ თერაპიას ადვილად ემორჩილებოდა). გვერდითი მოვლენების გამო არცერთ პაციენტს არ შეუწყვეტია მკურნალობა. მკურნალობა ტარდებოდა ქირურგებთან, სხივური მედიცინის სპეციალისტებთან და ქიმიოთერაპევტებთან მჭიდრო თანამშრომლობით და მკურნალობის პერიოდში დაავადების პროგრესირების ნებისმიერი საეჭვო ნიშნების შემთხვევაში ხდებოდა დაუყოვნებელი რეაგირება და საჭიროებისას სამედიცინო ჩარევა (ქირურგიული, ქიმიოთერაპიული ან რადიოთერაპიული მეთოდებით).

### **შედეგები**

სამკურნალო ჯგუფში გარდაიცვალა 8 (1- ენის ბრტყელურელოვანი კიბოთი, 1-პირის ღრუს ფსკერის ინოპერაბელური ცილინდრომა, მეტასტაზით ღვიძლში, 1-ფარისებრი ჯირკვლის არადიფერენცირებული ინოპერაბელური კიბო (გარდაცვალება ლაკ მონოთერაპიის დაწყებიდან 23 თვის შემდგომ), 3 - კანის შორსწასული მელანომით მრავლობითი მეტასტაზებით თავის ტვინში, ფილტვისა და ღვიძლში (გარდაცვალება ლაკ თერაპიის დაწყებიდან 5-7 თვეში),

2- შორსწასული ხორხის კიბო მრავლობითი ადგილობრივი და შორეული მეტასტაზებით (გარდაცვალება ლაკ თერაპიის დაწყებიდან 3 და 4 თვეში). პროფილაქტიკურ ჯგუფში არცერთ პაციენტს არ აღენიშნა დაავადების პროგრესირებისა, რეციდივის ან მეტასტაზის არცერთი შემთხვევა, მათ შორის ორს, რომელთაც ლაკ თერაპია 3 წლის წინ ჩაუტარდათ. სამკურნალო ჯგუფიდან დარჩენილ 5 პაციენტიდან ერთს ცხვირ-ხახის კიბოთი, რომელსაც ლაკ თერაპია უტარდებოდა კომბინაციასი სხვიურ და ქიმიოთერაპიასთან, აღენიშნა სიმსივნის სრული, ხოლო ერთს ცხვირ-ხახის კიბოთი-ნაწილობრივი რეგრესი, ერთ პაციენტს ფარისებრი ჯირკვლის არადიფერენცირებული კიბოთი ქიმიოთერაპიასთან ერთად კი აღენიშნა სტაბილიზაცია. 2 პაციენტის მკურნალობის შეფასება დროის სიმცირის გამო ჯერ ნაადრევია.

ამრიგად, წარმოდგენილია თავ-კისრის სიმსივნეების ლაკ თერაპიით მკურნალობის საწყისი შედეგები. კვლევამ გვიჩვენა მეთოდის უსაფრთხოება. ლაკ უჯრედების ინექცია წარმოადგენს უსაფრთხო მეთოდს, რომელსაც პრაქტიკულად არ ახლავს ზოგადი და ადგილობრივი გართულებები. წინასწარი მონაცემები მიუთითებს, რომ მეთოდი ეფექტურია პროფილაქტიკური მიზნით გამოყენებისას, ასევე ახანგრძლივებს სიცოცხლეს ინკურაბერულ პაციენტებში.

ამჟამად კლინიკური კვლევა საბოლოოდ ჯერ არ დასრულებულა. მკურნალობის უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის მაჩვენებლების, მათ შორის სიცოცხლის გახანგრძლივების საბოლოო მაჩვენებლის დადგენა კვლევის დასრულების შემდგომ მიღებული სრული მონაცემების დეტალური ანალიზის საფუძველზე იქნება შესაძლებელი.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. E.A. Grimm et al. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of Natural Killer-resistant Fresh Solid Tumor Cells by Interleukin 2-activated Autologous Human Peripheral Blood Lymphocytes. Journal of Experimental Medicine • Volume 155, June 1982. PP. 1823-1841.
2. E.A. Fagan et al. Immunotherapy for cancer: the use of lymphokine activated killer (LAK) cells. Gut, 1987, 28, PP. 113-116.
3. Immunotherapy of Disease. Immunology and Medicine. T.J. Hamblin (Editor), Kluwer Academic Publisher 1989.
4. Андре Лёфевр. Стратегия интегрированного противоракового лечения. Протокол комбинированного применения лучевой, иммунной и химиотерапии. Российский Биотерапевтический Журнал. Т4, том 4, 2005
5. SA Rosenberg et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985 Dec 5; 313(23):1485-92.
6. S. Negrier et al. Interleukin-2 with or without LAK cells in metastatic renal cell carcinoma: a report of a European multicentre study. Eur J Cancer Clin Oncol. 1989;25 Suppl 3:S21-28.
7. H Kimura et al. A phase III randomized study of interleukin-2 lymphokine-activated killer cell immunotherapy combined with chemotherapy or radiotherapy after curative or noncurative resection of primary lung carcinoma. Cancer. 1997 Jul 1;80(1):42-49.
8. RL Hayes et al. Improved long term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. Cancer. 1995 Sep 1;76(5):840-852.

9. RL Hayes et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;39(1-2):31-42.
10. RO Dillman et al. Intralesional lymphokine-activated killer cells as adjuvant therapy for primary glioblastoma. *J Immunother.* 2009; 32(9):914-919.
11. RO Dillman et al. Intracavitary placement of autologous lymphokine-activated killer (LAK) cells after resection of recurrent glioblastoma. *J Immunother.* 2004; 27(5):398-404.
12. S Kanetaka et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 2: 907-910, 2011.
13. H Wanebo et al. Augmentation of the lymphokine-activated killer cell response in head and neck cancer patients by combination interleukin-2 and interferon-alpha. *Am J Surg.* 1991 Oct;162(4):384-387.
14. M Sacchi et al. Induction of tumor regression in experimental model of human head and neck cancer by human A-LAK cells and IL-2. *Int J Cancer.* 1991 12;47(5):784-791.
15. M Sacchi et al. Antitumor activity of adherent LAK cells (A-LAK) in a model of squamous carcinoma of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1991 11(4):405-415.
16. G Melioli et al. Perilymphatic injections of recombinant interleukin-2 (rIL-2) partially correct the immunologic defects in patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 1992 May;102(5):572-8.
17. K Egawa. Immuno-cell Therapy of Cancer in Japan. *Anticancer Research* 24: 3321-3326 (2004).



სუბლინგვალური წვეთები

ცხოვრების ხარისხის  
გაუმჯობესება

სიმპტომური გაუმჯობესება

ტკივილების შემცირება

სიცოცხლის გახანგრძლივება

# ვიდატოქსი

მორიელის შხამის აქტიური გამოყენება  
სიმსივნური დაავადებების მკურნალობაში  
დღევანდელი მედიცინის აქტუალური თემაა

CH VIDATOX R 30

წარმოადგენს ჰომეოპათიურ პროდუქტს. მისი აქტიური მოქმედი ნივთიერებაა Rhopalurus junceus მორიელის შხამი პროპორციით 30/100 ერთეული. პროდუქტი ჰომეოპათურად არაბოტანური ხსნარის ფორმაში. მისი გამოყენება არ გამოიწვევს და არ ზღუდავს კიბოს მკურნალობის სხვა ტრადიციულ მეთოდებს, უფრო მეტიც, მათ ერთდროულ გამოყენებას შიძლება ჰქონდეს სინერგიული ან ჰომეოპათიური ეფექტი.



**LABIOFAM S.A.**  
Empresa Comercializadora

Immobilaria Siboney-Palco Edificio 1 y B Piso 11 Vedado,  
Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.  
Teléfonos 893-3995, 837-1352, 836-2654, 836-0374  
Email: labiofam@marcilibio.net.com.cu

ში პი სი -ს აფთიაქების ქსელი:

ხინანოშვილის ქ. 37  
გაგაგაძის გამზ. 50  
ყაზბეგის გამზ. 10  
წერეთლის გამზ. 55  
გაგაგაძის გამზ. 2  
ვაჟა ფშაველას გამზ. 17  
ვაჟა ფშაველას გამზ. 48  
გაგაგაძის გამზ. 23/25

ფარმაცევტული აფთიაქების ქსელი:

წინანდლის №9 (არაგვიანდის ტერიტორია,  
№64 მხედრალური აფთიაქი);  
ირაკლი აბაშიძის ქ. №41;  
სანაპიროს ქ. №10ა;  
ც. დავითაძის ქ. №2 (გადას. ხილთაძე);  
ჭიკურაძის ქ. №11. (დიდუბის განივი)

ში პი სი -ს საინფორმაციო

სამსახური  
**2 71 07 07**

ფარმაცევტული საინფორმაციო

სამსახური  
**2 400 004**

ი. კუზანოვი<sup>1</sup>, კ. მარდალეიშვილი<sup>2</sup>, ა. კუზანოვი<sup>1</sup>, ზ. დაბრუნდაშვილი<sup>2</sup>, გ. კუზანოვი<sup>1</sup>,  
გ. იოსელიანი<sup>1</sup>, მ. მაჭავარიანი<sup>1</sup>, ვ. ჯავახიშვილი<sup>2</sup>, გ. ბარათაშვილი<sup>2</sup>.

## პლასტიკური ქირურგია თავ-კისრის რეკონსტრუქციაში ონკოლოგიურ პაციენტებში

თსსმუ, ქირურგიის დეპარტამენტი, პლასტიკური ქირურგიის მიმართულება,  
რეკონსტრუქციულ-პლასტიკური და ესთეტიკური ქირურგიის კლინიკა “კუზანოვ კლინიკა”;  
“მარდალეიშვილის ონკოლოგიური ცენტრი”.

### Plastic Surgery in head and neck reconstruction of oncologic patients.

I.Kuzanov <sup>1</sup>, K.Mardaleishvili <sup>2</sup>, A.Kuzanov <sup>1</sup>, Z.Dabrundashvili<sup>2</sup>, G.Kuzanov<sup>1</sup>, G.Ioseliani<sup>1</sup>,  
M.Machavariani<sup>1</sup>, V.Javakhishvili<sup>2</sup>, G.Baratashvili <sup>2</sup>.

Tbilisi State Medical University, division of plastic surgery. Clinic of plastic, reconstructive and  
aesthetic surgery “Kuzanov Clinic”<sup>1</sup>.

“Mardaleishvili Oncological Center”<sup>2</sup>.

After excision of extensive tumors reconstruction of loss tissue without use of a microsurgical technique does not allow to restore in full function and esthetics of the face. Often biomechanics of food intake is broken. In individual cases nasal and oral cavities are opened, that causes in swallowing, speech and breathing function disorder. Such patients often become asocial and are compelled to hide not only from a society, but also from members of own family.

Development of microsurgery and use of flap surgery gave us possibility to cover such big and compound defects with healthy not irradiated tissues. Free and rotated flaps can stimulate reparation and revascularization process in reconstructed regions and can less the period of rehabilitation of patients with head and neck cancer.

Since 1985 under the guidance of K.Mardaleishvili and I.Kuzanov two teams (oncologic and plastic surgeons) started collaboration in treatment of oncologic patients with head and neck tumors. We performed more 47 one stage and delayed reconstructions with use of free or rotated flaps.

At this presentation we will talk about collaboration work and achievements of two teams oncologic and plastic surgeons in treatment of oncologic patients with head and neck cancer.

Thus, teamwork of oncologic surgeons and plastic surgeons allows achieving good functional and aesthetic results in treatment of oncologic patients with head and neck tumors.

ონკოლოგიურ დაავადებათა მაჩვენებლები იზრდება მთელ მსოფლიოში. მათ შორის თავ-კისრის ონკოლოგიური დაავადებები შეადგენენ 15-20%, ხოლო დაგვიანებული მიმართვები (III-IV სტადია) შეადგენს 70-80% (1,2,3).

მიუხედავად წარმატებებისა სხიური და მედიკამენტოზური მკურნალობაში, ქირურგიული მკურნალობა ისევ რჩება ძირითად მეთოდად ამ პაციენტების მკურნალობაში (4,5). თავ-კისრის რთული ანატომია, ქსოვილების და ორგანოების მჭიდრო განლაგება, სიმსივნის აბლასტური ამოკვეთისას იწვევს ფართო, ვრცელი და შერწყმული დეფექტების ჩამოყალიბებას. რაც იწვევს ორგანოების ფუნქციის სერიოზულ დარღვევას და პაციენტების დამახინჯებას. ხშირად ირღვევა სუნთქვის, ღეჭვის, ყლაპვის, და მეტყველების პროცესები(6,7).

ბოლო დრომდე ჩატარებული მკურნალობის შეფასებათ ითვლებოდა ავადმყოფის პოსტოპერაციული ცხოვრების ხანგრძლივობა. მაგრამ ბოლო დროს უფრო მეტი ყურადღება ენიჭება ცხოვრების ხარისხს და სოციალურ რეაბილიტაციას. “რადგან ჩვენ არ შეგვიძლია პოსტოპერაციული ცხოვრების განსაზღვრული ვადის გარანტირება ავადმყოფისთვის, ქირურგიის ამოცანას წარმოადგენს ადრეული ფორმის და ფუნქციის აღდგენა იმისათვის რომ ადამიანმა სრულყოფილად იცხოვროს, ცხოვრების დარჩენილი დროის მანძილზე (Chambers R. 1981).

როგორც წესი თავ-კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადყოფებს ოპერაციამდე უნიშ-  
ნავენ სხიური ან ქიმიური თერაპიის კურსს, რაც თავის მხრივ იწვევს ჭრილობების შეხორცე-  
ბის გართულებას ტროფიკის მოშლის გამო. ამ კატეგორიის ავადმყოფებში დაწეულია ქსო-  
ვილების რეპარაციული თვისებები, რაც პოსტოპერაციულ პერიოდში იწვევს გართულებებს  
ანთებით პროცესის სახით, სტომების ფორმირებით, რასაც ხშირად თან ახლავს ჭრილობაში  
ნერწყვის შეღინება, ოსტეომიელიტის მოვლენები, მაცერაცია და ახლომდებარე ქსოვილების  
ინფიცირება (4,5).

XX საუკუნის 80 წლებამდე თავ-კისრის დეფექტების შევსების მიზნით ხშირად იყენებდნენ  
ფილატოვის ყლორტს(8). მაგრამ რბილი ქსოვილების აღდგენა ფილატოვის ნაფლეთით საჭ-  
იროებს რამდენიმე ეტაპს, რაც მნიშვნელოვნად აგრძელებს რეაბილიტაციის პერიოდს (7-9  
თვე). ფილატოვის ყლორტის ქსოვილები მნიშვნელოვნად მგრძობიარები არიან ინფექციის  
მიმართ, რაც ხშირად იწვევს ნეკროზის განვითარებას.

მსგავსი დეფექტების მკურნალობაში რევულუციურად ითვლება მიკროქირურგიის გან-  
ვითარება რომელმაც მისცა საშუალება გამოგვეყენა ქსოვილები რომლებიც მდებარეობენ  
დასხივებული ზონიდან მოშორებით და რაც თავის მხრივ მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ქსო-  
ვილების რეპარაციულ პროცესებს ოპერირებულ მიდამოებში და ამცირებს ავადმყოფების  
ანატომო-ფუნქციანალურ და სოციალურ რეაბილიტაციას (9,10).

თავ-კისრის პოსტოპერაციული დეფექტების შევსების მიზნით თანამედროვე მიდგომა  
გულისხმობს კან-ფასციალური, კან-კუნთოვანი და კან-კუნთოვან-ძვლოვანი ვასკულარიზე-  
ბული ნაფლეთების გამოყენებას. რეკონსტრუქციული ოპერაციები შეიძლება ჩატარდეს რო-  
გორც ერთ ეტაპად ასევე გადავადებულად. მეცნიერების უმეტესობა უნიჭებს უპირატესობას  
პირველად რეკონსტრუქციებს. ეს ამცირებს რეაბილიტაციის პერიოდს და აფართოვებს ქირუ-  
რგიული მკურნალობის ჩვენებებს ადგილობრივად ფართოთ გავრცელებული ავთვისებიანი  
სიმსივნეების დროს. ამის შესრულების მიზნით საჭიროა შერწყმული მუშაობა მინიმუმ ორი  
ბრიგადის ონკო ქირურგების და პლასტიკური ქირურგების (3,6,7,11).

საქართველოში თავ-კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების თანამედროვე მკურნალობა დაი-  
წყო 1985 წლიდან როცა პროფ. კ.მარდალეიშვილისი და პროფ. ი.კუზანოვის ხელმძღვანელო-  
ბით ჩატარდა პირველი ერთეულებიანი ოპერაციები ვასკულარიზებული ნაფლეთების გამოყ-  
ენებით.

მოგვეყავს რამდენიმე კლინიკური შემთხვევა რომლებიც მიძღვნილია აღწერილი პრობლემისადმი.

პაციენტი 84 წლის, შემოვიდა კლინიკაში დიაგნოზით გავრცელებული კანის პრტყელუჯრედოვანი  
კიბო ნეკროზის ელემენტებით (სურ 1). სიმსივნური წარმონაქმნის ამოკვეთის შემდეგ ჩამოყალიბდა  
ფართო დეფექტი. დეფექტი დაიფარა დაგრძელებული თორაკოდორსალური ნაფლეთის კანქვეშა გვი-  
რაბში როტაციის საშუალებით (სურ 2-4). პოსტოპერაციული პერიოდი გართულებების გარეშე. ოპ-  
ერაციის შედეგად განხორციელდა ავადმყოფის სოციალური რეაბილიტაცია სურ (5-6)





სურ 1-6. აღწერა იხილეთ ტექსტში.

პაციენტი 54 წლის შემოვიდა კლინიკაში სახის მარჯვენა ნახევრის ავთვისებიანი სიმსივნის ამოკვეთის და წარბის ნაფლეთის როტაციის შემდეგ. აღენიშნება რბილქსოვილოვანი დეფექტი ცხვირის პირის და ჰაიმორის წიაღის გაშიშვლებით (სურ 7-9). საფარი ქსოვილის და ლორწოვანი დეფექტის დაფარვის მიზნით გამოყენებული იქნა ვასკულარიზებული სხივის კან-ფასციალური ნაფლეთის პრეფაბრიკაცია. ნაფლეთის შიგნითა ზედაპირზე გადანერგილი იქნა კანის ავასკულარული გახლეჩილი პერფორირებული ნაფლეთი (სურ 10,11). ავასკულარული ნაფლეთის შენორცების შემდეგ (2 კვირა), ჩატარდა პრეფაბრიცირებული სხივის ვასკულარიზებული ნაფლეთის თავისუფალი გადანერგვა ისე რომ პრეფაბრიცირების საშუალებით რევასკულარიზებული ავასკულარული კანის ნაფლეთი ფარავდა ლორწოვანი დეფექტს, ხოლო სხივის ნაფლეთის კანი საფარი ქსოვილის დეფექტს (სურ 12-15)



სურ 7-15. აღწერა იხილეთ ტექსტში.

მაშასადამე ჩვენ შეგვიძლია დავასკვნათ რომ, თავ-კისრის ონკოლოგიურ პაციენტების მკურანლობაში საუკეთესო შედეგების მიღწევა არის შესაძლებელი ონკო და პლასტიკური ქირურგიების ორი ბრიგადის შერწყმული მუშაობისას. უნდა გაკეთდეს ერთეულებიანი თუ გადავადებული რეკონსტრუქცია, ეს უნდა იყოს გადაწყვეტილი ორივე ბრიგადის მიერ, პაციენტის დეტალური დათვალიერების და დისკუსიების შემდეგ. ნაფლეთების პრეფაბრიკაციის მეთოდის გვაძლევს საშუალებას დავფაროთ როგორც საფარაი ქსოვილების ასევე ლორწოვანი ქსოვილის დეფექტები.

### ბიბლიოგრაფია:

1. Пачес А.И. (2000) Опухоли головы и шеи. Медицина, Москва, 480 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (2006) Основные показатели онкологической помощи населению России. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 г. М., 252 с.
3. Hausamen J.E. The scientific development of maxillofacial surgery in the 20th century and an outlook into the future //J.Cranio\_maxillofacial Surg. – 2001. – Vol.29 (1). – P.2\_2
4. Миланов, Н.О. Пластическая хирургия лучевых повреждений Текст. / Н.О. Миланов, Б.Л. ШИЛОВ. М., 1996. - 78 с.
5. Shilov, B. Préfabrication of free flaps on a base of fascia Text. / B. Shilov, N. Milanov, J. Cannedy // Eur. J. Plast. Surg. 1994. - № 4. - P. 193-197.
6. Решетов, И.В. Пластическая реконструкция глотки и шейного отдела пищевода: лит. обзор. Текст. / И.В. Решетов, С.А. Кравцов // Анналы пластич., реконстр. и эстет, хирург. 1999. - № 3-4. - С. 114-126.
7. Li, L. Successful tissue coverage featuring the latissimus dorsi flap Text. / L Li., R. Schmelzle // J. Cranio-Maxillofacial Surg. -2002. Vol. 30, №. 1. - P. 284.
8. Хитров, Ф.М. Пластическое замещение дефектов лица и шеи филатовским стеблем Текст. / Ф.М. Хитров. — М.: Медгиз, 1954. 245 с.
9. Микрохирургическая пластика при лечении больных с опухолями головы и шеи: методические рекомендации Текст. / сост. В.И. Чиссов [и др.]. — М., 2000,- 11 с.
10. Microvascular free flaps in head and neck cancer surgery in Finland 1986-1995 Text. / A. Makitie [et al.] //Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.). 1997. - № 529. - P. 245-6.
11. Kimata Y., Uchiyama K., Ebihara S. et al. (2000) Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microvascular reconstruction. Plast .Reconstr. Surg., 106(5): 1028–1035.

დ. ნიკოლეიშვილი, ა. ჩხოტუა, გ. მანაგაძე, ლ. მანაგაძე, ა. პერტია

## ექსტრაპერიტონული ენდოსკოპიური რადიკალური პროსტატექტომია (ეერპე), უროლოგიის ეროვნული ცენტრის შედეგები – პირველი 300 შემთხვევა

აღ. წულუკიძის სახ. უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

D. Nikoleishvili, A. Chkhotua, G. Managadze, L. Managadze, A. Pertia

### Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE), evaluation after 300 cases at a National Center of Urology

Nationa Center of Urology, Tbilisi

Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) is a well-established and standardized technique for treating patients with localized prostate cancer. Nevertheless, the procedure is continuously being refined with the expansion of anatomical knowledge. Between June 2010 and November 2013, 300 consecutive patients with a mean age of 65.4 years and clinically localized prostate cancer underwent laparoscopic radical prostatectomy at our institution by one surgeon. In this study, the technique and its evolution are presented in detail, along with an analysis of its clinical efficacy. We also consult the literature to compare EERPE to transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy.

#### შესავალი

1982 წელს P. Walsh-ისა და Donker-ის მიერ შესწავლილი იქნა პროსტატის ანატომიური თავისებურებები. მათ დაამუშავეს რეტროპუბიკური რადიკალური პროსტატექტომიის ოპერაციული ტექნიკა<sup>1</sup>. მას შემდეგ პროსტატის კიბოს ლოკალური ფორმებისათვის ეს მეთოდი მკურნალობის სტანდარტი გახდა. 1997 წელს მონსურის კლინიკაში (პარიზი), პირველად გაკეთდა ლაპაროსკოპიული რადიკალური პროსტატექტომია<sup>2</sup>, ხოლო Raboy და თანაავტორებმა პირველად შეძლეს ეს ოპერაცია ექსტრაპერიტონული მიდგომით განეხორციელებინათ<sup>3</sup>. ეერპე არის მინიმალურად ინვაზიური პროცედურა. კლინიკური და ონკოლოგიური გამოსავალი მსგავსია, ზოგ კომპონენტში უკეთესიც კი ღია და ტრანსპერიტონული ლაპაროსკოპიულ პროსტატექტომიასთან შედარებით<sup>4</sup>. საქართველოში, უროლოგიის ეროვნული ცენტრი ბაზაზე 2010-2013 წლებში გაკეთდა 300 ოპერაცია (ეერპე). უკვე ჩვენი გამოცდილებითაც შეიძლება დავასკვნათ, რომ ეერპე პროსტატის კიბოს ლოკალური ფორმების მკურნალობის სტანდარტი გახდა, როგორც ეფექტური და უსაფრთხო მეთოდი.

#### ოპერაციის ტექნიკა

**პაციენტის წინასაოპერაციო მომზადება.** ექსტრაპერიტონული ენდოსკოპიური რადიკალური პროსტატექტომია ტარდება ზოგადი ანესთეზიის ფონზე. აბსოლუტური უკუჩვენება არის გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მძიმე დარღვევა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება<sup>5</sup>. პაციენტის მდებარეობაა ტრენდელენბურგის პოზიცია (თავი დახრილი) 10<sup>0</sup>-15<sup>0</sup>-ით. მონიტორი განლაგებულია პაციენტის ფეხების შუაში. ქირურგის პოზიციაა პაციენტისაგან მარცხნივ, პირველი ასისტენტი მარჯვნივ განლაგდება, ხოლო მეორე ასისტენტი, კამერაზე პაციენტის თავთან დგება<sup>6,7</sup>.

#### ოპერაციის ტექნიკა.

**პრეპერიტონული სივრცის დისექცია და ტროაკარების განთავსება.** 12მმ განაკვეთი კეთ-

დება ინფრაუმბილიკალურად, პრეპერიტონულ სივრცეში თავსდება 12 მმ ბალონ ტროაკარი და მხედველობის კონტროლით ბალონი ნელ-ნელა იბერება. შეიქმნება ექსტრაპერიტონული სამუშაო სივრცე. ამავე განაკვეთში თავსდება ჰასონის 10-12მმ ოპტიკური ტროაკარი. ოპერაციისათვის გამოიყენება 0<sup>0</sup> ოპტიკა. CO<sub>2</sub>-ის ინსუფლაცია უნდა იყოს 12-13 მმ/ვწს, რათა ავიცილოთ კანქვეშა ემფიზემა. პნევმოპერიტონეუმის მიღწევის შემდეგ სამი 5მმ და ერთი 12მმ ტროაკარი განლაგდება ჭიპის ქვემოთ, განსაზღვრული პროტოკოლის მიხედვით. 12მმ ტროაკარი გამოიყენება ნემსის შესატანად, ლიმფური კვანძების პაკეტის ამოსაღებად და ენდობეგით პროსტატის ამოსაღებად<sup>8</sup>.

**დორზალური ვენური კომპლექსის ლიგირება.** ოპერაციის პირველი ეტაპია ფასცია ენდოპელვიკას ჩაკეუთაა, რის შემდეგაც გამოჩნდება ანუსის ამწევი კუნთი. შემდეგ გადაიკვეთება პუბოპროსტატული იოგი ორივე მხარეს. “სანტორინის წნული” უნდა გადაიკვანძოს. დორზალური ვენური კომპლექსი არ გადაიკვეთება სანამ პროსტატა სრულიად არ იქნება მობილიზებული.

**შარდის ბუშტის ყელის დისექცია.** კეთდება განივი განაკვეთი ბუშტის ყელის პროექციაზე. დისექცია უნდა შესრულდეს ულტრაბგერითი სკალპელის საშუალებით (Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, OH, USA) ამ ინსტრუმენტი გამოიყენება სასურველია ჭარბი სისხლდენის თავიდან აცილების მიზნით. შემდეგ გადაიკვეთება შარდის ბუშტის ყელის წინა კედელი, უკანა კედელი. პროსტატის პოსტეროლატერალური მობილიზაციის შემდეგ დორსალური ვენური კომპლექსი გადაკვეთება. მის ქვეშ მდებარე ურეთრა გაიკვეთება შერეობრივად. ძალიან მნიშვნელოვანია შენარჩუნდეს ურეთრის გრძელი ტაკვი, რათა თავიდან ავიცილოთ გარეთა სფინქტერის დაზიანება<sup>8,9</sup>.

**ვეზიკურეთრული ანასტომოზის ფორმირება.** ამ ანასტომოზის ფორმირებისათვის სტანდარტულად გამოიყენება 7-9 კვანძოვანი ნაკერი. პირველი სამი დაედება უკანა კედლზე, პირობითად 8, 6 და 4 საათზე. ურეთრული კათეტერი ანასტომოზის ფორმირებისათვის ძალიან მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ლატერალური კვანძები დაედება 9 და 3 საათზე, ხოლო ბოლო ორი ვენტრალური 1 და 11-ზე. ანასტომოზირების ასეთი ტექნიკის გამოყენებით შესაძლებელია მიღწეული იქნას სრული ჰერმეტიულობა<sup>10</sup>. ოპერაციის ბოლოს 14 Ch სადრენაჟო მილი თავსდება რეტროპუბიკურ სივრცეში 5მმ პორტიდან და 24 საათის განმავლობაში ვტოვებთ. პრეპარატის ამოღება ხდება მარხენა 12მმ პორტის ადგილიდან. თუ პროსტატა დიდი ზომისაა მაშინ ჭრილობა ცოტათი გაფართოვდება. ჭრილობები გაიკერება შერეობრივად ყრუდ, კანზე ინტრადერმული (კოსმეტიკური) ნაკერი.

#### **გართულებები**

**ვერპე** შემუშავებულია ევროპის სპეციალიზებულ უროლოგიურ ცენტრებში, სადაც აკუმულირებულია უდიდესი ქირურგიული გამოცდილება. მიუხედავად ყველაფრისა ესა თუ ის გართულება ყოველთვის ფიქსირდება. ამ მიმოხილვაში ვერპეს მთლიანი გართულებათა სიხშირე 2-17%ია<sup>8,11</sup>. გართულებები პირდაპირ კავშირშია ქირურგის გამოცდილებასთან და კვალიფიკაციასთან.

ყველაზე ხშირად ფიქსირდება შემდეგი გართულებები: ინტრაოპერაციული ეპიგასტრული სისხლძარღვების დაზიანება, რომელიც ძირითადად მე-4 ტროაკარის ჩადგმის დროს ვითარდება. დაზიანების შემთხვევაში ბიპოლარით და/ან კლიპირებით შეიძლება ჰემოსტაზის მიღწევა. სისხლძარღვთა დაზიანების სიხშირით მეორე ადგილი არის დორზალური ვენური კომპლექსი<sup>11</sup>. თუ დაზიანება საშუალო ხარისხისაა აუცილებელია CO<sub>2</sub>-ის წნევის გაზრდა 20მმ/ვწს-მდე. შემდგომ აუცილებლად ლიგირებაა საჭირო. რექტუმის დაზიანების შემთხვევაში მნიშვნელოვანია ინტრაოპერაციულად გამოვლინდეს დეფექტი და ენდოსკოპიურად 2 სართულად გაიკეროს. ლიმფა-დენექტომიის შედეგად ხშირია ლიმფოცელეს ჩამოყალიბება. ლიმფოცელეს აქვს საკმაოდ სერიოზული გართულებები, ტკივილი, ტემპერატურის მომატება ინფიცირების ფონზე, მოძარდვის გაუარესება, ფეხის შეშუპება და თრომბოემბოლიის განვითარება. მისი მკურნალობა შესაძლებელია პერიტონეუმის ფენესტრაციით. ინტრაოპერაციული ფენესტრაცია კი საგრძნობლად ამცირებს პოსტოპერაციულად ლიმფოცელეს გაჩენის რისკს. შარდის

ბუშტისა და შარდსაწვეთების დაზიანება იშვიათი გართულებებია, რომელიც უხშირესად ვითარდება გაფართოებული ლიმფადენექტომიის დროს, ან ბუშტის ყელის დისექციისა და ანასტომოზის ფორმირების შემთხვევაში. კათეტერის ამოღება პოსტოპერაციულად მე-5 დღეს ხდება. ექტრავაზაციის შემთხვევაში კათეტერის ამოღება გადავადდება 3-7 დღით<sup>8-11</sup>.

### კლინიკური შეფასება

შეფასებულია უროლოგიის ეროვნულ ცენტრში ჩატარებული 300 პაციენტის რადიკალური პროსტატექტომია **ვერპე** მეთოდით. ეს ოპერაციები გაკეთდა 2010 ივნისიდან – 2013 წლის ნოემბრამდე, ერთი ქირურგის მიერ. თუ პსა  $\geq 10$ გ/მლ და/ან გლისონის ქულათა ჯამი  $\geq 8$  პაციენტს უტარდებოდა მენჯის ლიმფადენექტომია. ბილატერალური ნერვის დამზოგველი ოპერაცია გაუკეთდა პაციენტებს T1-T2 დაავადებით, როდესაც პსა  $< 10$ გ/მლ და გლისონის ქულათა ჯამი  $\leq 3+4$ . უნილატერალური ნერვსპარინგი გაუკეთდა პაციენტთა ჯგუფს, რომელთაც გლისონის ჯამი 4+3 ან 4+4 და პალპირებადი ტუმორი ჰქონდათ. პერიოპერაციული მონაცემები ასეთია: პაციენტთა საშუალო ასაკი 65.4 წელი (52-82 წელი). საშუალო პსა 9.8 ნგ/მლ და ოპერაციის საშუალო დრო 156.8 წუთი. სისხლკარგვა საშ. 320 მლ. და ჰემოტრანსფუზიის სიხშირემ შეადგინა 0.8%. 300 პაციენტიდან არცერთი შემთხვევაში არ დაფიქსირდა კონვერსია. მენჯის ლიმფადენექტომია გაუკეთდა 67%-ს, დამხურავი ფოსოს ან უმეტესობას გაფართოებულ საზღვრებში (თედოს საერთო სისხლძარღვებამდე). ბილატერალური ნერვდამზოგველი ვერპე გაუკეთდა პაციენტთა 19%-ს, უნილატერალური 12%. 12 პაციენტს რადიკალური პროსტატექტომიის დროს, სიმულტანურად ჩაუტარდა ინგვინალური ჰერნიოპლასტიკა ბადის გამოყენებით. ასევე 9 პაციენტში ვერპეს დროს მოხდა შარდის ბუშტის კენჭების ექსტრაქცია, 3 მათგანს დასჭირდა ცისტოლითოტომია. პოსტოპერაციული მონაცემები ასეთია, 67%-ს დაუდგინდა pT2 სტადია, ამათგან 12%-ს ჰქონდა პოზიტიური საზღვარი, 16.5% დაუდგინდა pT3, 38.7%-ში პოზიტიური საზღვარი დაუდგინდა. ლიმფადენექტომიის შემდეგ მეტასტაზი აღმოაჩნდა 8,6%-ს ვისაც გაუკეთდა ლიმფადენექტომია. კონტინენცია აღინიშნებოდა 67%, 80.1% და 90% შემთხვევებში 3, 6 და 12 თვის შემდეგ. პოსტოპერაციული ერექციული ფუნქცია ბილატერალური ნერვსპარინგის ჯგუფში უკეთესი იყო. განმსაზღვრელი ფაქტორი აღმოჩნდა ასაკი. 55 წლამდე პაციენტებში რეაბილიტაცია გაცილებით ეფექტური იყო ვიდრე უფრო ხანშიშესულებში. მთლიანად პოტენციის მარეგულირებელი ნერვდამზოგველი ოპერაციის შემდეგ არის 78%.

მთლიანად გართულებების სიხშირე არის 0.89%. ინტრაოპერაციული 7.28% და აღრეული პოსტოპერაციული 0.43%. რექტუმის დაზიანება 1 შემთხვევაში და ინტრაოპერაციულადვე გაიკერა ორ შრედ. ინვაზიური ინტერვენცია პირველი თვის განმავლობაში დასჭირდა 3.45%. ანასტომოზის ექტრავაზაცია დაფიქსირდა 26 შემთხვევაში და ხან-გრძლივი კათეტერიზაციით გადაიჭრა პრობლემა.

**დასკვნა:** თანამედროვე ლიტერატურის მიხედვით ვერპე შეიძლება განიხილებოდეს როგორც სტანდარტული მკურნალობა პროსტატის ლოკალური კიბოს დროს. ამ ტექნიკის უსაფრთხოება და საიმედოობა დადასტურებულია პაციენტების რთულ კონტინგენტზე<sup>12-13</sup>.

1. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982 Sep;128(3):492-7.
2. Guillonau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. J Urol. 2003 Apr;169(4):1261-6.
3. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. Urology 1997; 50: 849–53.
4. Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, Xylinas E, Gillion N et al. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. Eur Urol 2010; 57: 267–72.
5. Stolzenburg JU, Aedtner B, Olthoff D, Koenig F, Rabenalt R et al. Anaesthetic considerations for endoscopic extraperitoneal and laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy. BJU Int 2006; 98: 508–13.

6. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, König F, Aedtner B et al. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol* 2002; 20: 48–55.
7. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Stock C et al. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. Technique and results after 100 cases. *Eur Urol* 2001; 40: 54–64.
8. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Kallidonis P, Liatsikos EN. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 2000 cases. *J Endourol* 2008; 22: 2319–25.
9. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Minh D, Dietel A, Häfner T et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: evolution of the technique and experience with 2400 cases. *J Endourol* 2009; 23: 1467–72.
10. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, Dillenburg W, Witzsch U et al. Vesicourethral anastomosis during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: a prospective comparison between the single-knot running and interrupted technique. *Urology* 2006; 68: 1284–9.
11. Stolzenburg JU, Truss MC, Bekos A, Do M, Rabenalt R et al. Does the extraperitoneal laparoscopic approach improve the outcome of radical prostatectomy? *Curr Urol Rep* 2004; 5: 115–22.
12. Tobias-Machado M, Lasmar MT, Medina JJ, Forseto PH Jr, Juliano RV et al. Preliminary experience with extraperitoneal endoscopic radical prostatectomy through duplication of the open technique. *Int Braz J Urol* 2005; 31: 228–35.
13. Erdogru T, Teber D, Frede T, Marrero R, Hammady A et al. Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis. *Eur Urol* 2004; 46: 312–9.

დ. ლომიძე, გ. კეკელიძე

## გლიობლასტომის რადიოთერაპიული მკურნალობის ასპექტები

მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკა.  
რადიაციული ონკოლოგიის დეპარტამენტი

D. Lomodze, G. Kevlishvili

### Radiotherapy treatment aspects of GBM (Glioblastoma Multiforme) patients

*Nuclear Medicine Department, High Technology Medical Center, University Clinic,*

**Purpose:** The optimal abbreviated radiotherapy (RT) schedule for elderly patients with Glioblastomamultiforme (GBM) remains to be established. The aim of this study is to evaluate effectiveness of standard (60Gy in 30 fractions) and short (40Gy in 15 fractions) radiotherapy treatment courses and compare overall survival, progression free survival and quality of life between these two different arms in correlation with KPS (Karnofsky Performance Status), side effects, toxicities and steroid addiction.

**Methods/Materials:** Between 2009 and 2013, 75 patients (age>60 years) with GBM were participating in this study, among them 62 patients were with KPS <70%. 54 patients were characterized by age  $\geq$  60 years and KPS <70% simultaneously; 40 patients were involved in the group of standard treatment course and 35 of them participated in the group of short treatment course.

**Results:** Average survival was in the range of 30 to 1220 months for these 75 patients. They were divided in two different arms: standard radiotherapy course (60 Gy in 30 fractions) and short radiotherapy course (40 Gy in 15 fractions). According to the results of the study survival of the patients from these two groups are almost the same. Median survival time for standard radiotherapy group was 8.3 months, while for the short radiotherapy group it was 8.2 months. Decrease in KPS (Karnofsky Performance Status) index was observed by average 15% in standard course group patients and by 5% in the short course patients accordingly. The reason of the decrease in KPS index was low KPS at the baseline.

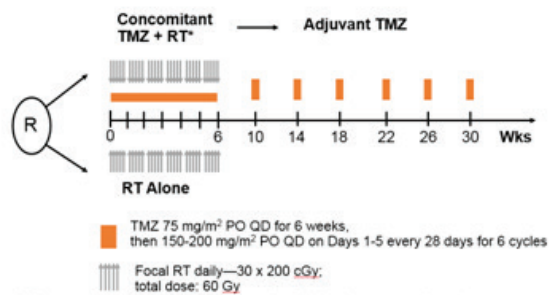
**Conclusions:** There is no difference in survival between patients receiving the short or standard course of radiotherapy. The study still continues, although according to recent results short course of radiotherapy may be recommended as a postoperative treatment option for elderly GBM patients.

თავის ტვინის ავთვისებიანი სიმსივნეები იშვიათი ნეოპლაზმებია და ავთვისებიანი წარმონაქმნების საერთო რაოდენობის 1.5%-ს შეადგენს. თავის ტვინის სიმსივნეთა ჰისტოლოგიური გრადაცია უმნიშვნელოვანესია და ამდენად პათოლოგიური დიაგნოზი უშუალოდ განსაზღვრავს მკურნალობის ტაქტიკასა და პროგნოზს.

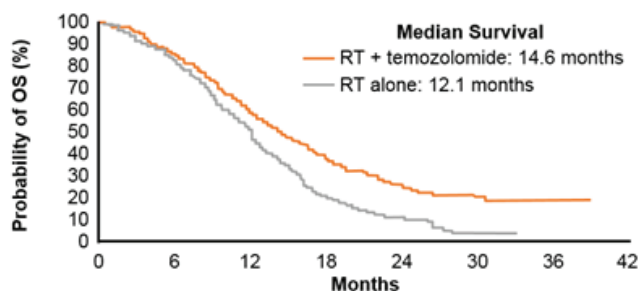
ავთვისებიანი გლიომა თავის ტვინის ყველაზე ფართოდ გავრცელებული სიმსივნეა მოზრდილებში. მათგან დაახლოებით 75% მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხით ხასიათდება. ასეთ სიმსივნეებში გრადი IV, ანუ მულტიფორმული გლიობლასტომა (GBM) ყველაზე აგრესიული სიმსივნეა და საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივიობა ასეთ პაციენტებში 8-14 თვეს შეადგენს.

ამ დიაგნოზის მქონე პაციენტთა საყოველთაოდ აღიარებული, სტანდარტული მკურნალობის კურსი მოიცავს ნეიროქირურგიულ ჩარევას შემდგომი პოსტოპერაციული რადიოთერაპიით (სიმსივნეზე 60 გრეის მიტანით 30 ფრაქციაში) ან მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. მიუხედავად ჩატარებული აგრესიული მკურნალობისა, შედეგები ცუდია და პაციენტთა უმრავლესობა მკურნალობიდან მოკლე ხანში იღუპება.

ბოლო ათწლეულში ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დაინერგა GBM-ის მკურნალობა ქიმიო-სხვიური თერაპიით სხვადასხვა ფრაქციონირებისა და ტექნიკის გამოყენებით.



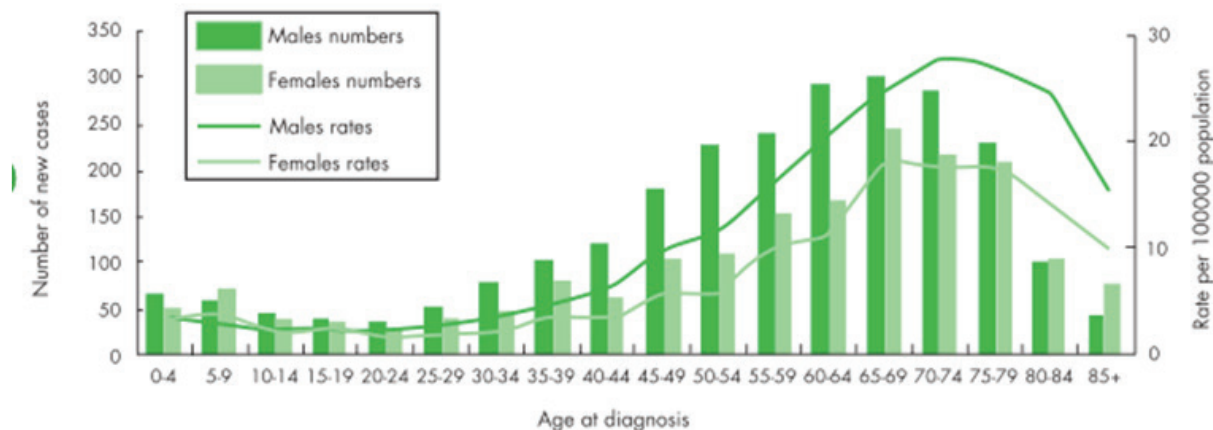
\*PCP prophylaxis was required for patients receiving TMZ during the concomitant phase.  
Stupp R, et al. N Engl J Med. 2005;352:987-996.



Stupp R, et al. N Engl J Med. 2005;352:987-996.

ამჟამად კონკურენტული ქიმიო-სხივური თერაპია თემოზოლამიდით რადიოთერაპიასთან ერთად მკურნალობის სტანდარტულ სქემად ითვლება და იძლევა სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდას პირველად დიაგნოსტირებულ GBM პაციენტებში მხოლოდ სხივურ თერაპიასთან შედარებით.

კლინიკური პროგნოსტული ფაქტორების შეფასებამ გვაჩვენა, რომ ქირურგიული ჩარევისა და სიმსივნის ლოკალიზაციის გარდა, დამატებით, ახალგაზრდა ასაკი და პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის მაღალი მაჩვენებელი პოზიტიურად კორელირდება სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან. სამწუხაროდ პაციენტების უმრავლესობა ასაკოვან ჯგუფს განეკუთვნება.



1578 პაციენტზე ჩატარებულმა (RTOG - Radiation Therapy Oncology Group) კვლევებზე დაყრდნობით Curran et al-მა დაადგინა, რომ ასაკი (>50 წელზე) ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია, რომელიც ნეგატიურად კორელირებს სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან თავის ტვინის მულტიფორმული გლიობლასტომის მქონე პაციენტებში.

გარდა ასაკისა >50 წელზე, პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა აღმოჩნდა კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი პროგნოსტული ფაქტორი. სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა ასაკიან პაციენტებში >50 წელი, კარნოვსკის ინდექსით (KPS score) <70% იყო 4.6 თვე. სამწუხაროდ, პაციენტები >50 წელი, კარნოვსკის ინდექსით <70% წარმოადგენდა ამ კვლევაში მონაწილე პაციენტთა 3/4-ს. ასაკიან პაციენტებში ჩატარებული სხვა კვლევების შედეგებიც იდენტურია და ამ პაციენტთა საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაახლოებით 6 თვეს შეადგენს.

Recursive partitioning analysis (RPA) class	Definition	Historical Median Survival Time	Historical 1-Year Survival	Historical 3-Year Survival	Historical 5-Year Survival
III	Age < 50, KPS ≥ 90	17.1 months	70%	20%	14%
IV	Age < 50, KPS < 90	11.2 months	46%	7%	4%
	Age > 50, KPS ≥ 70, surgical removal with good neurologic function				
V + VI	Age ≥ 50, KPS ≥ 70, surgical removal with poor neurologic function	7.5 months	28%	1%	0%
	Age ≥ 50, KPS ≥ 70, no surgical removal				
	Age ≥ 50, KPS < 70				

ხანგრძლივი აგრესიული მკურნალობით მიღებული შედეგები არ არის დამაიმედებელი, რის გამოც მრავალი ავტორი მოგვიწოდებს ასეთ პაციენტებში ქიმიო-სხივური თერაპიის ერთდროული გამოყენებისაგან თავი იქნას შეკავებული. მხოლოდ სხივური თერაპიის ოპტიმიზაციისათვის სხვადასხვა კვლევებში გამოიყენება რადიოთერაპიის მოკლე კურსები იმის გათვალისწინებით, რომ შედეგები ორიენტირებული პალიატიურ გამოსავალზე. ასეთი ცუდი პროგნოზის მქონე პაციენტთა პოსტოპერაციული რადიოთერაპიული მკურნალობის ოპტიმალური რეჟიმი ჯერჯერობით ისევ კვლევის საგანია.

ავტორები	პაციენტთა რაოდენობა	ასაკი	კარნოვსკის ინდექსი KPS	ფრაქციონირების რეჟიმი	სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა
Newall et al	18	50 <	70% <	ტოტალური თავის ტვინის დასხივება 30გრეი/10 ფრ	კვირა 44
Hernandez et al	14	60 >	40-70%	გრეი 3 კვირაში 54-55	კვირა 30.4
Bauman et al	29	65 ≤	50% ≥	გრეი 3 კვირაში 54-55	კვირა 30.4
Kleinberg et al	219	50 ≤	70% >	ტოტალური თავის ტვინის დასხივება 30გრეი/10ფრ 2კვირა შუალედი + 21გრეი/7ფრ	თვე 5
Jeremic et al	47	60 ≤	50-70%	40გრ/15ფრ	თვე 9
Roa et al	100	60 ≤	70% >	40გრ/15ფრ	თვე 5.6

მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკის რადიაციული ონკოლოგიის დეპარტამენტში 4 წელია მიმდინარეობს თავის ტვინის მულტიფორმული გლიობლასტომის სხვადასხვა ასაკის პაციენტთა მკურნალობა და შესაბამისი კვლევები. კვლევის მიზანია შეფასდეს მოკლე და ხანგრძლივი რადიოთერაპიული მკურნალობის კურსის ეფექტურობა რეციდივის გამოვლენის, საერთო სიცოცხლის ხანგრძლივობისა და დაავადების გარეშე სიცოცხლის ხანგრძლივობის თვალსაზრისით, პაციენტის ზოგად მდგომარეობასთან (კარნოვსკის შკალასთან) კორელაციაში, გვერდითი ეფექტების, ტოქსიური გამოვლინებების, და ჰორმონ-დამოკიდებულებასთან კავშირში.

კვლევის მასალა და მეთოდი: კვლევაში მონაწილეობდა 60 წელზე ზემოთ ასაკის სულ 75 პაციენტი, მათგან დაბალი კარნოვსკის ინდექსით <70% 62 პაციენტი. ერთდროულად 60 წელზე მეტი და 70% KPS-ზე ნაკლები იყო 54 მათგანი. სტანდარტული რადიოთერაპიული მკურნალობა (60 გრეი 30 ფრაქციაში) ჩაუტარდა 40 პაციენტს, ხოლო რადიოთერაპიის მოკლე კურსი (40 გრეი 15 ფრაქციაში) ჩაუტარდა 35 პაციენტს.

შედეგები: შედეგების მონიტორინგის საშუალო მონაცემები 75 პაციენტისათვის 2 პარალელურ ჯგუფში: სტანდარტული რადიოთერაპია და რადიოთერაპიის მოკლე კურსი. დაკვირვებამ აჩვენა, რომ რადიოთერაპიის მოკლე კურსის შედეგები იდენტურია სტანდარტული (60 გრეი 30 ფრაქციაში) მკურნალობის კურსისა. საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა სტანდარტული კურსის ჯგუფის პაციენტებისათვის შეადგენდა 8.3 თვეს, მაშინ როცა მოკლე კურსის ჯგუფის პაციენტებისათვის (40 გრეი 15 ფრაქციაში) 8.2 თვეს. მკურნალობის პროცესში კარნოვსკის ინდექსის შემცირება აღინიშნა სტანდარტული მკურნალობის პაციენტებში საშუალოდ 15 პროცენტით, მაშინ როცა მოკლე კურსის შემთხვევაში მხოლოდ 5 %-ით, რაც სავარაუდოდ პაციენტთა ასაკითა და მკურნალობამდე დაფიქსირებული დაბალი კარნოვსკის ინდექსით იყო განპირობებული.

**დასკვნა:** მიღებული შედეგებით სტანდარტული და მოკლე რადიოთერაპიული კურსის ჩატარების შემდგომ პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის თვალსაზრისით განსხვავება არ გამოვლინდა. კვლევა გრძელდება, თუმცა მიღებული შედეგები იძლევა უფლებას სხივური თერაპიის მოკლე კურსი იყოს რეკომენდირებული ასაკიანი მულტიფორმული გლიობლასტომის მქონე პაციენტებისთვის, როგორც პოსტოპერაციული მკურნალობის მეთოდი.

## ბიბლიოგრაფია:

1. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Milicic B, Stojanovic M, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J. Short-course radiotherapy in elderly and frail patients with glioblastoma multiforme. A phase II study. *J Neuro-Oncol* 44: 85-90, 1999.
2. Greig N, Ries L, Yanick R, et al. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumours in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82 : 1621-4.
3. Jeremic B, Jovanovic D, Djuric Lj, Jevremovic S, Mijatovic Lj. Advantage of post-radiotherapy chemotherapy with CCNU, Procarbazine and vincristine (mPCV) over chemotherapy with VM-26 and CCNU. *J Chemother* 1992; 4 : 123-6.
4. Jeremic B, Grujicic D, Antunovic V, Djuric Lj, Stojanovic M, Shibamoto Y : Hyperfractionated radiation therapy (HFX RT) followed by multiagent chemotherapy (CHT) in patients with malignant glioma : A phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30 : 1179-85.
5. Jeremic B, Grujicic D, Antunovic V, Djuric Lj, Shibamoto Y : Accelerated hyperfractionated radiation therapy for malignant glioma. A phase II study. *Am J Clin Oncol (CCT)* 18 : 449-53, 1995.
6. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Milicic B, Stojanovic M, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J. Short-course radiotherapy in elderly and frail patients with glioblastoma multiforme. A phase II study. *J Neuro-Oncol* 44: 85-90, 1999.
7. Roa W, Brasher PMA, Baumann G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin Oncol* 22: 1583 – 1588, 2004. 50. Konski A, Bracy P, Weiss S, Grigsby P : Cost-utility analysis of a malignant glioma protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 : 575-578, 1997.

ა. შენგელაია, თ. ჯავახაძე, მ. ხვედელიძე

## ბავშვთა ასაკის ლეიკემიების მკურნალობის ოპტიმიზაცია საქართველოში მაღალტექნოლოგიური დიაგნოსტიკური მეთოდების დანერგვა

მ.ი.აშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო

A. Shengelaia , T. Javakhadze , M. Khvedelidze

### Optimization of treatment of childhood leukemia by implementation of state of the art diagnostic methods

*M. Iashvili Children's Central Hospital*

Outcome of childhood oncohematologic diseases has significantly changed within the last decade, survival rate of patients affected with leukemia and lymphoma has increased to 70%.

Analysis of patient data at the Department of Hematology/Oncology at M. Iashvili Children's Central Hospital revealed that, the potential reason of lower event free survival rates in Georgian patients, when compared to the results achieved in the United States and European countries, might be either absence of several key first line investigations or low quality of already available investigations. Among them are immunophenotyping of childhood hematological malignancies and Assessment of Minimal Residual Disease (MRD) by flow cytometry.

In 2013 Georgian Association of Pediatric hematologists acquired funding from Shota Rustaveli National Science Foundation, which made it possible to implement flow cytometry method at M. Iashvili Children's Central Hospital. New specialized laboratory has been set up, where high standard diagnostic immunophenotyping studies and assessment of minimal residual disease in patient samples are being performed.

On the way of successful implementation of high technology methodologies it has become available to:

1. Define Immunological subtypes of acute leukemia
2. Define the risk groups of patients
3. Choose the most optimal treatment approach
4. Make prognosis and prediction of treatment outcomes.

Use of these methodologies in clinical practice will significantly facilitate implementation of Bone Marrow Transplantation in Georgia, which is a treatment option with no alternatives when dealing with leukemia relapses and other cancers with bone marrow involvement.

უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში საქართველოში მნიშვნელოვნად შეიცვალა ბავშვთა ასაკის ონკო-ჰემატოლოგიურ დაავადებათა მკურნალობის გამოსავალი, კერძოდ ლეიკემიითა და ავთვისებიანი ლიმფომებით დაავადებული პაციენტების გადარჩენის მაჩვენებელი ერთეული შემთხვევებიდან 70%-მდე გაიზარდა.

ამასთანავე, უკანასკნელ წლებში თითქმის აღარ ხდება ქვეყნიდან ბავშვთა ონკო-ჰემატოლოგიური პაციენტების სამკურნალოდ გადინება, რაც უკავშირდება თანამედროვე პოლიქმიოთერაპიული პროტოკოლის **BFM (Berlin, frankfurt, munster-სამუშაო ჯგუფი)** დანერგვას.

**აღნიშნული პროტოკოლი 2009 წელს ბავშვთა ონკო-ჰემატოლოგიური დაავადებების მკურნალობის ეროვნულ გზამკვლევად/პროტოკოლად იქნა მიღებული.**

მიუხედავად მიღწეული წარმატებისა, საქართველოში ლეიკემიებითა და ლიმფომებით დაავადებული ბავშვების გადარჩენის მაჩვენებელი წამყვანი ქვეყნების მაჩვენებელზე დაბალია: მწვავე ლეიკემიების 5 წლიანი უშემთხვევო გადარჩენის მაჩვენებელი შეადგენს 70%-ს, მაშინ როდესაც განვითარებული ქვეყნების კლინიკებში ეს მაჩვენებელი 85%-ს აღემატება.

საერთაშორისო ექსპერტთა და ონკო-ჰემატოლოგიური დეპარტამენტის მონაცემების ანალიზმა ცხადყო, რომ საქართველოში ლეიკემიებისა და ლიმფომების მკურნალობის შედარებით დაბალი მაჩვენებლები ევროპისა და ამერიკის შეერთებული შტატების მონაცემებთან შედარებით ძირითადად განპირობებულია შემდეგი პრობლემებით:

ლეიკემიებისა და ლიმფომების სიმსივნური სუბსტრატის იმუნოფენოტიპური კვლევის სარწმუნოების დაბალი ხარისხით, ვინაიდან არ ხდება ბლასტური უჯრედების იმუნოფენოტიპური კვლევა გამდინარე ციტომეტრული მეთოდების გამოყენებით.

თუ მორფოლოგიური და ციტოქიმიური კვლევით შესაძლებელია მოხდეს იდენტიფიცირება ლიმფოიდური და მიელოიდური რიგის ბლასტური უჯრედებისა, იმუნოფენოტიპირება საშუალებას იძლევა განისაზღვროს სიმსივნური უჯრედის ხაზოვნება, რაც კიდევ უფრო ზრდის მკურნალობის შედეგებს.

საქართველოში დღემდე არ ტარდებოდა პროგრამული ქიმიოთერაპიით გათვალისწინებული რიგი სავალდებულო კვლევები, მათ შორის უმნიშვნელოვანესი კვლევა, კერძოდ მინიმალური რეზიდუალური დაავადების (MRD) განსაზღვრა.

ზემოთ აღნიშნულ პრობლემების მოგვარების მიზნით საქართველოს პედიატრ-ჰემატოლოგთა ასოციაციის მიერ 2013 წელს მოპოვებული იქნა შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის გრანტი, რომლის საშუალებით მ. იაშვილის ბ/ც კლინიკაში დაინერგა გამდინარე ციტომეტრის გამოყენება, შეიქმნა სპეციალიზებული ლაბორატორია, სადაც წარმოებს მაღალი სტანდარტის იმუნოფენოტიპური კვლევების ჩატარება ლეიკემიის იმუნოლოგიური ვარიანტისა და მინიმალური რეზიდუალური დაავადების განსაზღვრის მიზნით.

ჩვენს მიერ ჩატარდა 50 პაციენტის იმუნოფენოტიპური კვლევა, რომელთა ზუსტმა დიაგნოსტიკამ საშუალება მოგვცა მიგვეღწია ამ პაციენტთა სრული რემისისთვის. აგრეთვე განისაზღვრება მინიმალური რეზიდუალური დაავადების მაჩვენებლები (MRD) მწვავე ლეიკემიით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის მე-15, 78-ე დღეს და დაცვითი თერაპიის დასრულების შემდეგ (სულ 24 შემთხვევა )

აღნიშნული მაღალ ტექნოლოგიური მეთოდების დასანერგად შესაძლებელი გახდა:

1. ლეიკემიის იმუნოლოგიური ქვეტიპის განსაზღვრა
2. დაავადების რისკის ჯგუფების განსაზღვრა
3. ოპტიმალური მკურნალობის შერჩევა
4. დაავადების გამოსავლის პროგნოზირება.

მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად და რეციდივის ალბათობის დადგენის მიზნით გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით იმუნოფენოტიპირების ჩატარებისას შესაძლებელია დავადგინოთ:

- სიმსივნური უჯრედების, ბლასტების ხაზოვნება
- მომწიფების ხარისხის დადგენა და კლასიფიცირება
- აბერაციული ანტიგენური ექსპრესიის აღმოჩენა
- შერეული ფენოტიპის მქონე მწვავე ლეიკემიის იდენტიფიკაცია
- მინიმალური რეზიდუალური დაავადების ფენოტიპური პატერნების განსაზღვრა .

ALL-BFM,UKLL-2011 და საერთაშორისო კლინიკურმა კვლევებმა კიდევ ერთხელ ცხადყო გამდინარე ციტომეტრიის არსებითად მნიშვნელოვანი როლი მინიმალური ნარჩენი დაავადების მონიტორინგის მიმართულებით.

ზემოთ აღნიშნული კვლევების ჩატარების შედეგად:

- მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ბავშვთა ონკო-ჰემატოლოგიური დაავადების დიაგნოსტიკა და შემცირდა დიაგნოსტიკური შეცდომების ალბათობა;
- განხორციელდა ოპტიმალური და მიზანმიმართული ქიმიოთერაპია და გაიზარდა ლეიკემიებითა და ლიმფომებით დაავადებულ ბავშვთა გადარჩენის მაჩვენებლები

განვითარებული ევროპული ქვეყნების მაჩვენებლების დონემდე.

- განხორციელდა ოპტიმალური სამედიცინო მენეჯმენტი, შემცირდა არამიზნობრივი ხარჯები.

ამ მეთოდების გამოყენება და დანერგვა ხელს შეუწყობს ძველი ტვინის ტრანსპლანტაციის ეფექტურ დანერგვას საქართველოში, რაც ლეიკემიების რეციდივისა და ძველის ტვინის დაზიანებით მიმდინარე დაავადებების დროს მკურნალობის უალტერნატივო მეთოდს წარმოადგენს.

1. **Campana D, Pui CH**

**Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. Blood. 1995;85:1416.**

1. **Campana D, Coustan-Smith E**

**Detection of minimal residual disease in acute leukemia by flow cytometry. Cytometry. 1999;38:139.**

2. **Faroni L, Harrison CJ, Hoffbrand AV, Potter MN**

**Investigation of minimal residual disease in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia by molecular analysis. Br J Haematol. 1999;105:7.**

3. **Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al**

**Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 1998;351:550**

4. **Farahat N, Morilla A, Owusu-Ankomah K, et al**

**Detection of minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia by quantitative flow cytometry. Br J Haematol. 1998;101**

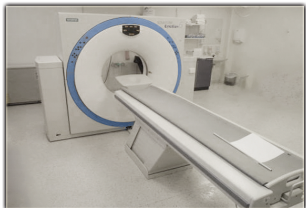
5. **Ciudad J, San Miguel JF, Lopez-Berges MC, et al**

**Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1998;16:3774.**



1951 წელს ქ. ბათუმში დაახსდა აჭახის ავტონომიური ხესპუბლიკის ონკოლოგიური დისპანსეი, ხომელიც დღემდე მაღალკვალიფიციური მომსახურებას უწევს აჭახისა და გუიის ხეგომნებს. დანესებულებას 2013 წელს ჩაუტახდა სხელი ხეგონსტრუქცია და აღიჭურვა თანამედრხოვე სამედისინო აპარატურით. თუმცა უღინიკის მითავაი ღიხსება აქ მომუშავე უხოფესიონაღთა გუნდია, ხომელთა შოხის 7 მედიცინის დოქტოხია.

- უღინიკაში ფუნქციონირიხებს 7 დეპარტამენტი:
- უოლიუღინიკური-დიაგნოსტიკური;
  - ქიმიოთერაპიული;
  - გინეკოლოგიური;
  - მამოლოგიური;
  - სხივიური თერაპია;
  - მედიკამენტოზური თერაპია;
  - ანესთეზიისა და რეანიმაციის.



## ონკონკურაბელური პაციენტების სტაციონარული პალიატიური მზრუნველობის გამოცდილება

ონკოპრევენციის ცენტრის პალიატიური მზრუნველობის კლინიკა  
/თბილისი, საქართველო/

**R. Ghvamichava, M. Shavdia, I. Abesadze, G. Metivishvili**

### **Palliative Care Experience of Advanced Cancer Patients**

*Palliative Care Unit of Cancer Prevention Center (Georgia)*

First Palliative Care Clinic in Caucasian Countries, providing services to patients with advanced cancer started in 4.01.2005, in Tbilisi, Georgia. During 2005-2013, 3475 patients were hospitalized. Among them: women- 64,4%, men- 35,6%. Age group varied from 16-87 years. 90% of patients had advanced metastases, 10% locally spread tumor process. Poor functional status was seen in all the patients. ECOG I grade-47 patients (1,3%), ECOG II- 499 (14,4%), ECOG III-972 (28,0%); ECOG IV – 1957 (56,3%). i.e. poor physical state was observed in 75% of patients. As average, each patient had 7 symptoms. Most frequent of them: asthenia (90,8%), different intensity pain syndrome (87,1%), anorexia (29,5%), dry mouth (46,1) dyspnoea (35,0%) delirium (35,0%), cachexy (28,5%), vomiting/nausea (33,8%), poor dejection (52,2%) urination (31,0%), insomnia (30,2%). Most frequent pathologies: weight loss (more than 10 kg-63,0%), restricted movement (52,9%), anaemia (41,1%), palpable tumour (31,4%), tumescent limbs (26,4), pathological discharge (24,1%), ulceration and festering (13,9%), ascites (13,6), liquid in pleural area (10,5%), pathological fractures (8,7%), etc. Patients undergo symptomatic treatment: detoxication - 98,4%, vitamin therapy-89,6%, different intensity pain relief - 99,5%, pain relief with opioids - 34,7%, hormone therapy - 81,7%, chemotherapy- 33,3%, blood substitutes transfusion - 14,1%, paracentesis and pleurocentesis - 10,8%, small surgical interventions - 7,2%, administration of bisphosphates-6,2%, etc. Patients (100%) were provided with physiological and spiritual support (83,9%). Evaluation of quality of life using Karnovski scale is as follows: improvement in 14,9 % of cases, stabilization - 62,5%, worthening - 11,7%. Lethal cases during hospitalization - 24,1%.

**Conclusions:** 1. Palliative methods of correction insure at least improvement, if not stabilization of health status of incurable patients.

კავკასიაში პალიატიური მზრუნველობის პირველი სტაციონარული განყოფილება გაიხსნა თბილისში /ლისის ტბის დასახლება/ ონკოპრევენციის ცენტრის ინიციატივით 2005 წლის 4 იანვარს 12 საწოლზე, 2007 წლიდან კი – 18-ზე. 4/01/2005 წლიდან 2013 წლის 20 ოქტომბრამდე სულ ჰოსპიტალიზებული იყო 3475 ანუ წელიწადში საშუალოდ 386 პაციენტი (ცხრილი 1). კლინიკაში ჰოსპიტალიზებულ პაციენტთა 97,8%-ს ჰქონდა სხვადასხვა ორგანოს სოლიდური ავთვისებიანი სიმსივნე, ხოლო 2,2% სისხლძმადი ორგანოების ავთვისებიანი დაავადება. სოლიდური ავთვისებიანი სიმსივნეები შემთხვევათა 97,7%-ში იყო ეპითელიური წარმოშობის, ხოლო 2,3%-ში შემაერთებელ ქსოვილოვანი გენეზის. 3475 პაციენტიდან 2881 /82,9%/ იყო პირველადი, დანარჩენი - 594 /17,1%/ მოთავსდა განმეორებით. 2012-2013 წლებში ჰოსპიტალიზებულთა რიცხვი (1055) 2,1 ჯერ მეტი იყო, ვიდრე 2005-2006 წწ.-ში (477). პაციენტთა რიცხვი გაცილებით მეტი იქნებოდა, შესაბამისი რაოდენობის საწოლების შემთხვევაში, რადგან დაავადებათა კონტროლის ინსტიტუტის მონაცემებით 2005-2013 წწ.-ში ყოველწლიურად გამოვლენილი 7000 პირველადი პაციენტიდან დიაგნოზის დადგენის მომენტისთვის საშუალოდ 42-45%-ს (3000) IV სტადია ჰქონდა. მათგან 80,0% კვდებოდა იმავე წელს. ამრიგად, მინიმალური გათვლებით პალიატიურ მზრუნველობას ჩვენს ქვეყანაში წლიურად საჭიროებს 2000-2500 ინკურაბელური პაციენტი, რეალურად კი მას იღებს 500-600.

**ცხრილი 1. 2005-2013 წლებში ჰოსპიტალიზებულ ონკოინკურაბელურ პაციენტთა ყველაზე ხშირი პირველადი სიმსივნის ლოკალიზაცია (აბს. რიცხვებში და პროცენტში)**

№	ლოკალიზაცია	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2005-2013
1	ბუბუ	/35	/66	/93	/86	/95	/79	/76	/126	/109	/765
		16,2	25,3	25,8	25,6	22,3	20,3	21,0	22,1	22,5	22,0
2	მსხვილი ნაწლავი	/77	/73	/42	/28	/58	/54	/27	/69	/49	/477
		35,6	28,0	11,6	8,3	13,6	13,9	7,9	12,1	10,1	13,7
3	ფილტვი	/18	/25	/35	/30	/48	/48	/70	/91	/83	/448
		8,3	9,6	9,7	9,2	11,3	12,3	19,3	15,9	17,1	12,9%
4	საშვილოსნოს ყელი და ტანი	/21	/12	/34	/27	/36	/32	/23	/38	/33	/256
		9,7	4,6	9,5	8,1	8,4	8,2	6,3	6,7	6,8	7,4%
5	საკვერცხე	/12	/22	/41	/37	/39	/24	/19	/35	/23	/252
		5,6	8,4	11,4	11,0	9,2	6,2	5,3	6,1	4,7	7,3%
6	კუჭი	/9	/14	/27	/37	/23	/38	/22	/27	/21	/218
		4,2	5,4	7,5	11,0	5,4	9,7	6,1	4,7	4,3	6,3%
7	უცნობი პირველადი	/4	/2	/16	/20	/21	/15	/13	/24	/23	/138
		1,8	0,8	4,4	6,0	4,9	3,9	3,5	4,2	4,8	4,0%
8	პროსტატა	/3	/2	/5	/1	/10	/13	/11	/37	/31	/113
		1,4	0,8	1,4	0,3	2,3	3,3	3,0	6,5	6,4	3,3%
9	ცხვირ-ხახა	/12	/2	/7	/7	/14	/10	/8	/24	/21	/105
		5,6	0,8	1,9	1,8	3,3	2,6	2,2	4,2	4,3	3,0%
10	სარკომები	/4	/7	/8	/9	/9	/7	/11	/17	/16	/88
		1,8	4,4	2,2	2,7	2,1	1,8	3,0	3,0	3,3	2,5%
<b>სხვა სიმსივნეები</b>		/21	/36	/53	/115	/73	/70	/82	/83	/75	/533
		9,7	13,8	14,7	29,0	17,1	18,0	22,7	14,5	15,5	15,3%
<b>ჯამი</b>		<b>/216</b>	<b>/261</b>	<b>/361</b>	<b>/397</b>	<b>/426</b>	<b>/390</b>	<b>/362</b>	<b>/571</b>	<b>/484</b>	<b>/3475</b>
		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

წარმოდგენილი პირველი ცხრილიდან ჩანს, რომ ინკურაბელურ პაციენტთა შორის ყველაზე მეტი დაავადებული იყო ბუბუს /22%/ , კოლორექტული /13,7%/ და ფილტვის /12,9%/ ავთვისებიანი სიმსივნეებით. 9 წლიანი დინამიკა აჩვენებს, რომ ფილტვისა და პროსტატის კიბოს შემთხვევები მატულობდა.

2005-2013 წლებში ონკოპრევენციის ცენტრის კლინიკაში პალიატიურ მზრუნველობას საშუალოდ თვეში გადიოდა 30-35 პაციენტი, საწოლ-დღის რაოდენობამ 1 ავადმყოფზე საშუალოდ შეადგინა 7 დღე, მაშინ როდესაც კლინიკის გახსნის პირველ 2 წელს იგი 14,1 დღე იყო.

აღსანიშნავია, რომ ყველა პაციენტი, რომელიც მოთავსდა ონკოპრევენციის ცენტრის პალიატიური მზრუნველობის კლინიკაში იყო ინკურაბელური და მიეკუთვნებოდა IV კლინიკურ

ჯგუფს. შესაბამისად მათი მდგომარეობა იყო უკიდურესად მძიმე, რამაც ასახვა ჰპოვა მეორე ცხრილში წარმოდგენილი 3475 ონკოლოგიური ინკურაბელური პაციენტის ჯანმრთელობის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასების (ECOG-WHO) შკალის მონაცემებზე.

**ცხრილი 2. 2005-2013 წლებში ჰოსპიტალიზებულ ონკონკურაბელურ პაციენტთა ჯანმრთელობის მდგომარეობა ECOG-WHO შკალით (აბსოლ. რიცხვი და პროცენტი)**

	მდგომარეობა	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2005-2013
I	ამბულატორული	/14 6,8	/7 2,7	/1 0,3	/2 0,5	/15 3,5	/6 1,5	/1 0,3	/1 0,1	-	/47 1,3%
II	საწოლშია 50%-ზე ნაკლები	/47 21,7	/64 24,5	/68 18,8	/58 14,6	/66 15,5	/40 10,3	/28 7,7	/74 13,0	/54 11,2	/499 14,4%
III	საწოლშია 50%-ზე მეტი	/47 21,7	/76 29,1	/117 32,4	/138 34,8	/120 28,2	/90 23,1	/94 26,0	/159 27,9	/131 27,1	/972 28,0%
IV	მიჯაჭვულია საწოლს	/108 50,0	/114 43,7	/175 48,5	/199 50,1	/225 52,8	/254 65,1	/246 66,0	/337 59,0	/299 61,7	/1957 56,3%
	ჯამი	/216 100%	/261 100%	/361 100%	/397 100%	/426 100%	/390 100%	/369 100%	/571 100%	/484 100%	/3475 100%

ცხრილიდან ჩანს, რომ ონკონკურაბელურ პაციენტებს ჰქონდათ განსხვავებული გრადაციის ჯანმრთელობის მდგომარეობის ფუნქციური დარღვევები და შესაბამისად, სხვადასხვა სიმძიმის სიმპტომები და გართულებები; კერძოდ, თითქმის ყველა პაციენტი - 98,7% (3428) იძულებული იყო, რომ დღის დროის გარკვეული პერიოდი გაეტარებინა საწოლში. 3475 პაციენტიდან მხოლოდ 14,4% (499) იყო საწოლში დღის დროის 50%-ზე ნაკლები (ECOG-WHO შკალის II გრადაციით), ხოლო 28,0% (972) - საწოლში იყო დღის დროის 50%-ზე მეტი (ECOG-WHO შკალის III გრადაცია), 56,3% (1957) - მუდმივად მიჯაჭვული იყო საწოლს.

აღსანიშნავია, რომ კლინიკის გახსნის საწყის ეტაპზე (2005-2006 წლებში) მძიმე პაციენტების რიცხვი – III-IV გრადაციის შედარებით ნაკლები (72-73%) იყო, ვიდრე გამოცდილების გაღრმავების შემდეგ 2012-2013 წლებში (86,9-88,8%), განსაკუთრებით გაიზარდა უმძიმეს პაციენტთა მიღების რიცხვი, რომელიც 2005 წელს შეადგენდა 50%-ს (ECOG-WHO შკალის IV გრადაცია), ხოლო 2013 წლისთვის 61,7%-მდე გაიზარდა /ცხრილი 2/. აქედან გამომდინარე, მიუხედავად ჩატრებული ინტენსიური პალიატიური მზრუნველობისა 2881 პირველადი პაციენტიდან გარდაიცვალა 26,8% (772), ყველა ჰოსპიტალიზებულიდან (361) კი 22,7%. ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი 2005 წელს იყო 31,5% (216-დან გარდაიცვალა 68), 2006 წელს – 19,9% (261-დან გარდაიცვალა 52), რაც საერთაშორისო სტანდარტების ადექვატურია.

**სქესი და ასაკი.** 2005-2013 წლებში კლინიკაში მოთავსებულ პაციენტთაგან ქალი იყო 64,54%, კაცი – 35,46%. 2005-2013 წლებში შეფარდებამ ქალებსა და კაცებს შორის შეადგინა 1,8. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 16-დან 87 წლამდე. საშუალო ასაკი ორივე სქესისათვის იყო 55,5 წელი, მათგან ქალების 52,8 წელი, კაცების 60,3 წელი. ამდენად, 2005-2013 წლებში პაციენტთა ძირითადი ნაწილი ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, როგორც ქალებში, ისე

კაცებში სწორედ 50 და მეტი ასაკის ადამიანებზე მოდიოდა (70,1%). ახალგაზრდათა წილი (30 წლამდე) იყო 5%-მდე.

**ინკურაბელობის მიზეზები.** 2005-2013 წლებში ჰოსპიტალიზებულ ონკონკურაბელურ პაციენტს დიაგნოზი ავთვისებიანი დაავადებისა და პროცესის გავრცელების შესახებ დადგენილი ჰქონდა საქართველოს სხვადასხვა კლინიკაში. პაციენტთა ინკურაბელობა (ცხრილი 3) შემთხვევათა 83,4%-ში განპირობებული იყო სხვადასხვა ორგანოებში შორეული მეტასტაზებით (ღვიძლში, ფილტვებში, შუასაყარში, ძვლებში, ლიმფურ კვანძებში, თავში და ა.შ.), ხოლო 16,6%-ში პროცესის ადგილობრივი გავრცელებით (ჩაზრდით პარამეტრიუმში, პანკრეასში, სწორ ნაწლავში, შარდის ბუშტში და სხვა ორგანოებში, ირგვლივ მდებარე ქსოვილების ინფილტრაციით და სხვა).

**ცხრილი 3. 2005-2013 წლებში ჰოსპიტალიზებულ ონკონკურაბელურ პაციენტთა ინკურაბელობის მიზეზები (პროცენტი)**

#	ინკურაბელობის მიზეზი	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2005-2013
1	ადგილობრივი გავრცელება	26,9	7,7	16,6	16,5
2	შორეული მეტასტაზები	73,1	92,3	83,4	83,5

2005-2013 წლებში მეტასტაზური დაზიანებით განპირობებული ინკურაბელობის შემთხვევის ჯამური მონაცემების შეჯერებით (ცხრილი 4) გამოვლინდა, რომ ლიმფოგენური ორგანოების (ლიმფური კვანძები შუასაყარში, ლავიწზედა და კისრის არეში, ილღის ქვეშ, რეტროპერიტინეუმში, საზარდულში და ა.შ.) მეტასტაზური დაზიანების შედეგად ინკურაბელობა დადგინდა შემთხვევათა 42,2%-ში, სხვა ორგანოებში შორეული მეტასტაზებით - 39,1%-ში, ხოლო 18,4%-ში - დაავადების გენერალიზაციით ან კანცერომატოზით. ჯამური მონაცემებით ორგანოების მიხედვით მეტასტაზები ყველაზე ხშირად ფიქსირებოდა ღვიძლში - 33,1%, ლიმფურ კვანძებში (ლავიწზედა, ილღის ქვეშა, საზრდულის) - 31,4%, ძვლებში - 30,4% და ფილტვებში - 22,6%. აღსანიშნავია, რომ კლინიკაში მოთავსებულ პაციენტებს საშუალოდ ერთზე მეტი შორეული მეტასტაზი ჰქონდათ (ცხრილი 4).

**ცხრილი 5. 2005-2013 წლებში ჰოსპიტალიზებულ ონკონკურაბელურ პაციენტთა სიმპტომთა სპექტრი (რაოდენობა და პროცენტი)**

სიმპტომი	.წწ 2005-2007 პაციენტი 838	.წწ 2008-2010 პაციენტი 261	.წწ 2011-2013 პაციენტი 1213	.წწ 2005-2013 პაციენტი 3475
ტკივილი (ყველა სახის)	90,3	85,1	84,3	87,1
ასთენია	87,0	95,8	91,2	90,8
პირის სიმშრალე	82,8	22,2	13,4	46,1
ანორექსია	70,4	85,1	76,4	76,5
ყაბზობა/დიარეა	64,3	42,9	43,1	52,2
ინსომნია	48,2	14,6	19,0	30,2
თაბრუსხვევა	47,4	11,5	19,0	28,9
გულიწრევა/ღებინება	44,0	25,3	26,9	33,8

აგზნება/დეპრესია	43,2	41,4	13,4	35,0
მათ შორის: აგზნება	8,0	6,1	4,2	6,4
დეპრესია	35,2	35,3	9,3	28,5
დისპნოე	41,8	32,6	26,4	35,0
დიზურია	40,7	26,8	19,9	31,0
წვის შეგრძნება	29,6	13,4	9,7	19,5
ტემპერატურა	28,5	8,4	19,4	19,9
ქავილი	27,2	6,1	9,3	16,0
დისფაგია	25,2	9,2	10,6	16,5
სედაცია	24,1	24,1	19,9	23,0
სპეციფიკური სუნი	21,9	16,1	15,7	18,5
ხველება (სისხლითაც)	19,1	11,9	17,1	16,4
დისფონია	17,2	3,8	6,0	10,2
სისხლდენა სიმსივნიდან	11,6	13,0	9,7	11,6

**სიმპტომთა სპექტრი.** 2005-2013 წლებში პალიტიური მზრუნველობის კლინიკაში მოთავსებულ ონკოლოგიურ ინკურაბელურ პაციენტთა ჯანმრთელობის რთულ მდგომარეობაზე მიუთითებს 5 ცხრილში მოყვანილი სიმპტომების, სინდრომების, გართულებებისა და მდგომარეობების ჩამონათვალი. 2005-2013 წლებში კლინიკაში მყოფ ინკურაბელურ პაციენტთა სიმპტომთა შორის სისშირით მეორე იყო ტკივილის სინდრომი, რომელიც შემთხვევათა 87,1% დაფიქსირდა. ტკივილის სიძლიერის 10 ქულიანი შკალით დადგინდა, რომ ძლიერი ტკივილი, როდესაც აუცილებელია ძლიერი ოპიოიდური ტკივილდაყუჩებითი საშუალებების გამოყენება, აღინიშნებოდა შემთხვევათა 32,7%, საშუალო სიძლიერის – 20,2%, სუსტი სიძლიერის – 37,4%.

ჩამოთვლილი სიმპტომებისა და სინდრომების სიმძიმიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ყველა ონკონკურაბელურ პაციენტს მნიშვნელოვნად დაქვეითებული აქვთ ცხოვრების ხარისხი, რომლის კორექცია და კონტროლი პალიტიური მზრუნველობის ძირითადი ამოცანაა. ამიტომ პაციენტებს უტარდებოდათ სამედიცინო, ფსიქოლოგიური და სპირიტუალური დახმარება. ამასთან, პაციენტის ოჯახის წევრებს ხშირად დამატებითაც მოჰყავდათ ეკლესიის მსახურნი, განსაკუთრებით ტერმინალური მდგომარეობისას (ზიარების მიზნით), რაც პაციენტს და მისი ოჯახის წევრებსაც სულიერ სიმშვიდეს ანიჭებდა. კლინიკაში მყოფი პაციენტების მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენდა სამედიცინო დახმარება, რაც გულისხმობდა სიმპტომთა კონტროლს. ამ მიზნით ჩატარებული იყო მრავალმხრივი სიმპტომური მკურნალობა, რომლის ჩამონათვალი მოცემულია ცხრილში /6/.

**ცხრილი 6. 2005-2013 წლებში პოსპიტალიზებულ ონკონკურაბელურ პაციენტთა სამედიცინო კომპონენტი (პროცენტი)**

№	მკურნალობის სახეობა	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2005-2013
1	დეტოქსიკაცია	97,8	98,5	100,0	98,6
2	ვიტამინოთერაპია	89,5	87,0	93,1	89,6
3	ტკივილდაყუჩება (ა.ა.ს.ს.)	86,4	48,7	57,1	64,8
4	ტკივილდაყუჩება (ოპიოიდებით)	32,7	36,4	42,9	34,7
5	ქირურგიული მანიპულაცია	8,6	5,8	6,5	7,2

6	ჰორმონოთერაპია	89,8	82,0	68,1	81,7
7	ქიმიოთერაპია	24,4	36,4	44,4	33,3
8	ბისფოსფონატებით თერაპია	6,1	7,3	5,1	6,2
9	პლევროცენტეზი	6,9	6,9	2,8	5,9
10	პარაცენტეზი	5,8	4,6	8/3,7	4,9
11	ნეფროსტომა	1,4	1,2	2/0,9	1,2
11	სისხლის ტრანსფუზია	16,9	13,0	23/10,6	14,1
12	რადიოთერაპია	0,8	1,2	5/2,3	1,3

1. R.Ghvamichava, I.Abesadze, M.Shvdia, G.Metivishvili. The First Experience of Palliative Care for Cancer Patients in Georgia. European Journal of Palliative Care, 10<sup>th</sup> Congress of the EAPC, Abstracts, Budapest, Hungary, 7-9 June 2007, p.112;
2. M.Shvdia, I.Abesadze, R.Ghvamichava, M.Jincharadze, M.Gogishvili. Pain and Asthenia in Advanced Cancer Patients. European Journal of Palliative Care, 10<sup>th</sup> Congress of the EAPC, Abstracts, Budapest, Hungary, 7-9 June 2007, p.168;
3. M.Shavdia, Nia Shavdia. Causes of Inadequate Cancer Pain Management in Georgia. European Journal of Palliative Care, 10<sup>th</sup> Congress of the EAPC, Abstracts, Budapest, Hungary, 7-9 June 2007, p.189;
4. **Р.Гвамичава, М.Шавдиа, И.Абесадзе, Г.Метивишвили.** Первый опыт стационарной паллиативной помощи онкоинкурабельных больных в странах Южного Кавказа. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 297-298;
5. **М.Шавдиа, Н.Векуа, Ф.Ревазишвили, Т.Поцхверия, Н.Шавдиа.** Сравнительный анализ внутривенной и пероральной химиотерапий при запущенной стадии колоректального рака. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 260-262;
6. Р.Гвамичава, И.Абесадзе, М.Шавдиа, С.Саникидзе. Спектр симптомов инк-урабельных больных находящихся на дому. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 295-296;
7. И.Абесадзе, М.Шавдиа, Р.Гвамичава; Д.Кордзая. Некоторые трудности в Pain Management у Онкоинкурабельных больных. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 294-295;
8. М.Шавдиа, Л.Яркина, Г.Качахидзе, Ниа Шавдиа, З.Таргамадзе. Значение локальной хим-иотерапии у больных с запущенной формой рака молочной железы. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 263-264;
9. М.Джинчарадзе, Д.Шотадзе, М.Шавдиа, Р.Гвамичава. Первый опыт паллиативной службы онкоинкурабельных больных в Аджарий. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 298-299;
10. З.Заркуа, М.Шавдиа, М. Маглакелидзе, Т.Ревазишвили. Динамика частоты запущенных стадий злокачественных новообразований в Грузии. Матер. IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, 18-19 октября, 2007, с. 33-34;
11. რ. ღვაძიჩავა, მ. შავდია. ონკოლოგია, თბილისი, 2010, 636 გვ.

კ. მარდალეიშვილი; კ. ყიფიანი; კ.ქუნთელია; დ. ღვინიაშვილი; ზ. დაბრუნდაშვილი;  
ლ. კალმახელიძე; ლ. რამიშვილი; დ. ბახტურიძე; ვ. არგანაშვილი

## სადილე არტერიების პროტეზირება თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების გაგრძელებული რეგიონული მეტასტაზების დროს

უჯრედული ტექნოლოგიებისა და თერაპიის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

K. Mardaleishvili; K. Khiphiani; K. Quntelia; D.Ghviniashvili; Z.Dabrundashvili; L.Kalmaxelidze; L.Ramishvili; D. Baxturidze; V. arganashvili

### Replacement of invaded carotid arteries by graft in head and neck cancer

*Cell technology and therapy center, Tbilisi, Georgia*

#### Abstract

Squamous cell cancer of the oral cavity and upper respiratory ways is characterized by high frequency of local metastasis. Presence of local metastasis which invade common or internal carotid artery, as a rule is one of the reason to decline the surgical treatment, resulting death in that group of patients.

Together with vascular surgeons, at Cell technology and therapy center in 2007-2012, there has been conducted 36 operative treatment - ipsilateral radical neck dissection and excision of common or internal carotid artery with simultaneous replacement by graft. The observed 2 year survival was 47.2% and under supervision for 2 years without relapse of disease has been seen in 36.1% of patients.

The results from this study indicate that, in the case of invasion of the common or internal carotid artery by local metastasis, the best modality of radical treatment is en bloc resection of the carotid artery with simultaneous replacement by graft. These data lets us to conclude about benefits from this type of surgical treatment in such group of patients.

We consider that, in the above mentioned group of patients, this type of surgical procedure should be conducted with simultaneous participation and cooperation of oncologists and vascular surgeons. Similar treatment can be used during any other type of cancer which show signs of involvement of major blood vessels.

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსისა და ზედა სასუნთქი გზების ბრტყელუჯრედოვანი კიბოსთვის დამახასიათებელია რეგიონული მეტასტაზების განვითარების მაღალი სიხშირე. ავადმყოფთა დაახლოებით 70% მიმართავს სამკურნალო დაწესებულებებს უკვე რეალიზებული რეგიონული მეტასტაზებით. მკურნალობის კომბინირებული და კომპლექსური მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელია მიღწეულ იქნას ავადმყოფთა 5 წლიანი გამოჯანმრთელება დაახლოებით 50%-ში. დანარჩენ შემთხვევებში პაციენტთა გარდაცვალების მიზეზს წარმოადგენს ძირითადი დაავადების პროგრესირება ადგილობრივი რეციდივების, რეგიონული და იშვიათად შორეული მეტასტაზების განვითარების სახით. რეგიონული მეტასტაზების გამო პაციენტთა გარდაცვალების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს მათი ინვაზია საერთო ან შიგნითა სადილე არტერიაში. ეს თავის მხრივ განაპირობებს რადიკალური ოპერაციების ჩატარებისგან თავის შეკავებას, რადგანაც ზემოთ აღნიშნული არტერიების რეზექცია მათი ერთმომენტური რეკონსტრუქციის გარეშე, შემთხვევათა 45%-ში იწვევს ისეთი სერიოზული ნევროლოგიური გართულებების განვითარების რისკს, როგორებიცაა: თავის ტვინის სხვადასხვა სიმძიმის ინსულტი და კომა (Yoann Pons; Elsa Ukoola-Pons; Philippe Clement – 2009; Christiansen, Leighton L – 2013), ხოლო 20-25%-ში შეიძლება გამოიწვიოს ლეტალური გამოსავალი (Teresa R. Kroeker, MD and John C. O'Brien, MD – 2011; DevrajBasu, MD, PhD, FACS; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD – 2012). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ საერთო ან შიგნითა სადილე არტერიის რეზექციის

დროს ნევროლოგიური გართულებების რისკი მაღალია იმ შემთხვევებშიც კი, როდესაც წინასაოპერაციო და ინტრაოპერაციული ტესტები გვიჩვენებს თავის ტვინის კოლატერალური სისხლძარღვების ადაპტაციის მაღალ ხარისხს.

მეტასტაზური პროცესის საერთო ან შიგნითა საძილე არტერიებში ინვაზიის დროს მრავალი ავტორის აზრით, მკურნალობის ერთადერთ მისაღებ მეთოდს წარმოადგენს სიმსივნური ქსოვილებისა და მიმდებარე ორგანოების რეზექცირება ერთ ბლოკად საძილე არტერიის დაზიანებული უბანთან ერთად და მისი მთლიანობის ერთმომენტური აღდგენა პროტეზირების მეშვეობით (Németh Z, Dömötör G, Tálós M, Barabás J, Ujpal M, Szabó G – 2003; Miao B, Lu Y, Pan X, Liu D – 2008; Ozer E, Agrawal A, Ozer HG, Schuller DE – 2008).

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების გავრცელებული რეგიონული მეტასტაზების ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობის შესწავლა საძილე არტერიების რეზექციისა და მათი მთლიანობის ერთმომენტური აღდგენის შემთხვევაში. ამასთან ერთად, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭებოდა ინტრა და პოსტოპერაციული გართულებების ანალიზს, დაავადების რეციდივების განვითარების სიხშირეს და ავადმყოფთა გამოჯანმრთელების მაჩვენებლებს.

ჩვენი კლინიკის ექიმებისა და სისხლძარღვთა ქირურგების მიერ 2007-2012 წლებში ერთობლივად ჩატარებულ იქნა 36 ოპერაცია თავისა და კისრის სიმსივნეების გავრცელებული რეგიონული მეტასტაზების მქონე პაციენტებში. აღნიშნულ პაციენტებს შორის იყო 31 მამაკაცი (86,1%) და 5 ქალი (13,9%). მათი ასაკი მერყეობდა 45-დან 75 წლამდე. 22 შემთხვევაში (61,1%) პირველადი სიმსივნე ლოკალიზდებოდა ხორხში, ხოლო 14 შემთხვევაში (38,9%) პირველადი სიმსივნე აზიანებდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ორგანოებს.

5 პაციენტს (13,9%) სიმსივნური წარმონაქმნის არეში აღენიშნებოდა კანის ზედაპირის დაწყლულება, დანარჩენ 31 შემთხვევაში (86,1%) კანის ტროფიკა დარღვეული არ იყო.

ყველა პაციენტს მკურნალობის პირველ ეტაპზე ჩატარებული ჰქონდა სხვადასხვა სახის კონსერვატიული მკურნალობა. 23 პაციენტს (63,9%) კისრის რეგიონულ ზონებზე განხორციელებულ ოპერაციასთან ერთად ჩაუტარდა ჩარევა პირველადი სიმსივნის ამოსაკვეთად, ხოლო 13 შემთხვევაში (36,1%) წარმოებულ იქნა ოპერაცია კისრის რეგიონულ ზონებზე მორჩენილი პირველადი სიმსივნის პირობებში.

ყველა პაციენტს, რუტინულ წინასაოპერაციო კვლევებთან ერთად უტარდებოდა კაროტიდული სისტემის დუპლექს-სკანირება და კისრის მაგისტრალური სისხლძარღვების კომპიუტერული ტომოგრაფია ანგიოგრაფიულ რეჟიმში. აღსანიშნავია, რომ ყველა შემთხვევაში აღნიშნული კვლევებით ეჭვი იყო მიტანილი სიმსივნური პროცესის ინვაზიაზე კისრის მაგისტრალურ სისხლძარღვებში. ქირურგიული ოპერაციების ჩატარების კრიტერიუმს წარმოადგენდა თავის ქალის ფუძეზე სიმსივნური პროცესის გავრცელების არ არსებობა.

სიმსივნური პროცესის ინვაზია საერთო ან შიგნითა საძილე არტერიაში ინტრაოპერაციულად ნანახი იქნა 17 (47,2%) შემთხვევაში. 19 პაციენტს (52,8%) აღენიშნებოდა სიმსივნის ზეწოლა მაგისტრალურ სისხლძარღვებზე და მათი გამოხატული დეფორმაცია, თუმცა მათში ინვაზიას ადგილი არ ჰქონდა.

სიმსივნური პროცესის საერთო ან შიგნითა საძილე არტერიაზე მხოლოდ ზეწოლის შემთხვევაში კეთდებოდა კრაილის ან კრაილის ტიპის ოპერაციები. აღნიშნული არტერიების დეკომპრესიასთან ერთად, მათი ფრაგმენტის რეზექციისა და შესაბამისად პროთეზირების აუცილებლობა არ იყო.

რაც შეეხება იმ 17 პაციენტს, რომლებსაც აღენიშნებოდათ სიმსივნური პროცესის ინვაზია საერთო ან შიგნითა საძილე არტერიაში, მათ გაუკეთდათ აღნიშნული არტერიების ფრაგმენტის რეზექცია მათი მთლიანობის ერთმომენტური აღდგენით. II შემთხვევაში არტერიის მთლიანობის აღსადგენად გამოყენებული იქნა დიდი საჩინო ვენის აუტოტრანსპლანტატი, ხოლო 6 შემთხვევაში – პოლიტეტრაფლუოროეთილენის (PTFE) მასალის პროთეზი.

რაც შეეხება თვითონ კისერზე შესრულებული ოპერაციების მაშტაბს, ძირითადად ტარდებოდა კრაილის ან კრაილის ტიპის ოპერაციები.

ოპერაციის მსვლელობისას ხდებოდა ამოსაკვეთი ქსოვილებისა და ორგანოების მობილიზება ერთ ბლოკში. შიგნითა საუღლე ვენის პროქსიმალური და დისტალური ნაწილების ლიგირებისა და გადაკვეთის შემდეგ მობილიზებული ბლოკი მიგვქონდა საძილე არტერიის

დაზიანებულ უბანთან. გამოიყოფოდა საძილე არტერიის პროქსიმალური და დისტალური უბნები (აღსანიშნავია, რომ შიგნითა საძილე არტერიის დისტალურ ნაწილზე მისადგომად 3 შემთხვევაში საჭირო გახდა ქვედა ყბის კუთხის ფრაგმენტისა და ორმუცელა კუნთის უკანა ფეხის რეზექცია). ამის შემდეგ საერთო საძილე არტერიას ედებოდა რბილი მომჭერი და მის გვერდით კედელში ეკერებოდა პროთეზი ან აუტოვენა. დადებული ანასტომოზის ჰერმეტიზმის შეფასებისა და საძილე არტერიის ფიქსაციის დროის შემცირების მიზნით მომჭერი ედებოდა ჩაკერებული პროთეზის ან აუტოვენის დისტალურ ბოლოს, რაც საძილე არტერიაში სისხლის მიმოქცევის განახლების შესაძლებლობას იძლეოდა. არტერიის რეზექცია მობილიზებულ ქსოვილებთან და სიმსივნურ წარმონაქმნთან ერთად ერთ ბლოკად ხდებოდა შემდეგ ეტაპზე თავის ტვინის იშემიის თავიდან აცილების მიზნით. ამის შემდეგ ხდებოდა პროთეზის ან აუტოვენის ჩაკერება არტერიის დისტალურ ნაწილთან. საძილე არტერიების ფიქსაციის დროითი ანასტომოზის დადებისას არ აღემატებოდა 12-15 წუთს. პროთეზი ან აუტოვენა, როგორც წესი იფარებოდა კუნთოვანი ქსოვილით და კანით.

ინტრაოპერაციულად ყველა პაციენტს უტარდებოდა ჰეპარინიზაცია. პოსტოპერაციულ პერიოდში ავადმყოფებს ენიშნებოდათ ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკები.

პოსტოპერაციული მასალის მორფოლოგიური კვლევით გამოვლინდა რომ 14 შემთხვევაში სიმსივნე ინვაზირებული იყო საძილე არტერიის კედლის პრაქტიკულად ყველა შრეში, ხოლო 3 შემთხვევაში იგი აზიანებდა სისხლძარღვის კედლის მხოლოდ ადვენტიციურ შრეს.

პაციენტების საკონტროლო გამოკვლევა ტარდებოდა ყოველ 3 თვეში. იგი მოიცავდა კლინიკო-ლაბორატორიულ კვლევებსა და სისხლძარღვთა დუპლექს-სკანირებას.

### **კვლევის შედეგები:**

ჩატარებული ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ადგილობრივი და ზოგადი გართულებების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ინტრაოპერაციული ნევროლოგიური გართულება არ ჰქონია არც ერთ პაციენტს. პოსტოპერაციულ ნევროლოგიურ გართულებებს ადგილი ჰქონდა მხოლოდ 1 შემთხვევაში, როდესაც ჩამოყალიბდა ე.წ. მცირე ინსულტი ჰემიპარეზით, რომელიც მთლიანად ალაგდა კონსერვატიული თერაპიის ჩატარების შემდეგ ოპერაციიდან ორი კვირის განმავლობაში.

რაც შეეხება არავასკულურ პოსტოპერაციულ გართულებებს, ერთ შემთხვევაში განვითარდა ენის ძირის რბილი ქსოვილების და 3 შემთხვევაში კანის ნაფლეთის კიდითი ნეკროზი.

ოპერაციიდან ერთი წლის შემდგომ ცოცხალი იყო 26 პაციენტი (72,2%), მათგან 6-ს დადგენილი ჰქონდა დაავადების ადგილობრივი რეციდივი, ხოლო 4-ს შორეული მეტასტაზების არსებობა.

ორწლიანი გამოჯანმრთელების მაჩვენებელმა შეადგინა 47,2% (17 პაციენტი), მათგან 3-ს ჰქონდა დიაგნოსტირებული შორეული მეტასტაზების, ხოლო 1-ს ადგილობრივი რეციდივის არსებობა. 13 ავადმყოფს (36,1%) დაავადების რეციდივისა და მეტასტაზირების ნიშნები არ აღენიშნებოდა.

გარდაცვლილი 19 პაციენტიდან 17-ის სიკვდილის მიზეზს წარმოადგენდა დაავადების ადგილობრივი რეციდივი, 2 მათგანი გარდაიცვალა მრავლობითი შორეული მეტასტაზების პროგრესირების გამო.

### **დასკვნა:**

თავისა და კისრის ლოკალიზაციის ადგილობრივად გავრცელებულ რეგიონული მეტასტაზების მქონე პაციენტებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ სიმსივნური პროცესის ინვაზია საერთო და/ან შიგნითა საძილე არტერიაში, ქირურგიული ოპერაცია მასშტაბით ქსოვილებისა და ორგანოების ბლოკის მოცილება სიმსივნურ წარმონაქმნასთან ერთად, საძილე არტერიის ფრაგმენტის რეზექციითა და ერთმომენტიანი პროთეზირებით, წარმოადგენს მკურნალობის ერთადერთ შესაძლო რადიკალურ მეთოდს,

აღნიშნული ქირურგიული ჩარევა შესაძლებლობას იძლევა 47,2%-ში მივალწიოთ 2 წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებელს, ხოლო 36,1%-ში დაავადების 2 წლიან ურეციდივო მიმდინარეობას. ჩვენი აზრით, ეს მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია იმის გათვალისწინებით, რომ ჩვენ საქმე გვაქვს პრაქტიკულად ინკურაბელური ავადმყოფების კონტიგენტთან.

მიგვაჩნია, რომ აღნიშნული ჯგუფის პაციენტების რადიკალური ქირურგიული მკურნალობა უნდა ჩატარდეს ონკოლოგებისა და სისხლძარღვთა ქირურგების ერთობლივი მონაწილეობით. ჩვენი აზრით მსგავსი ოპერაციები შესაძლებელია უფრო ფართოდ დაინერგოს და შესრულდეს სხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეების არსებობისას, როდესაც ადგილი აქვს მათ გაერცელებას მაგისტრალურ სისხლძარღვებში. ყოველივე ეს გააუმჯობესებს მკურნალობის როგორც უშუალო, ასევე შორეულ შედეგებს.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Yoann Pons; Elsa Ukkoola-Pons ; Philippe Clement ; Bernard Baranger; Claude Conessa; **Carotid artery resection and reconstruction with superficial femoral artery transplantation.** 17 June 2009 , head and neck onkology 2009 1:19
2. Christiansen, Leighton L, Mariana R. **Carotid Artery Resection in Head and Neck Cancer Treatment.** last edited by Colombo, on Jun 13, 2013
3. Kenji Nishinari, Nelson Wolosker, Guilherme Yazbek, Luiz Caetano Malavolta, Antônio Eduardo Zerati, Luiz Paulo Kowalski. **Carotid reconstruction in patients operated for malignant head and neck neoplasia** • Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 2002;120(5):137-40.
4. Teresa R. Kroeker, MD and John C. O'Brien, MD. **Carotid resection and reconstruction associated with treatment of head and neck cancer.** 2011 October; 24(4): 295–298.
5. DevrajBasu, MD, PhD, FACS; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA **Management of the Neck With Carotid Artery Involvement.** Mar 23, 2012
1. Katsuno S, Ishiyama T, Sakaguchi M, Takemae H. Carotid resection and reconstruction for advanced cervical cancer. Laryngoscope1997;107:661-4.
2. Miao B, Lu Y, Pan X, Liu D. **Carotid artery resection and reconstruction with expanded polytetrafluoroethylene for head and neck cancer.** 2008 Dec;118(12):2135-8
3. Ozer E, Agrawal A, Ozer HG, Schuller DE. **The impact of surgery in the management of the head and neck carcinoma involving the carotid artery.** 2008 Oct;118(10):1771-4.
4. Németh Z, Dömötör G, Tálos M, Barabás J, Ujpál M, Szabó G. **Resection and replacement of the carotid artery in metastatic head and neck cancer: literature review and case report.** 2003 Dec;32(6):645-50.

## Treatment of HER2-positive breast cancer

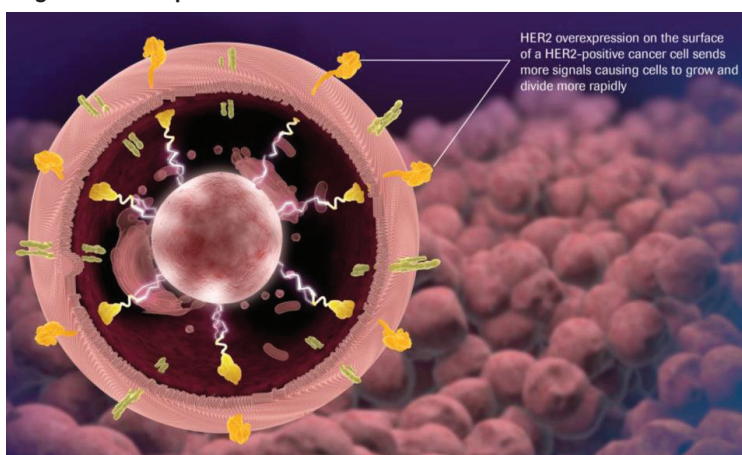
### An aggressive type of breast cancer

#### Breast cancer: a large scale problem

Breast cancer is the most common cancer among women, with about 1.4 million new cases diagnosed worldwide each year<sup>1</sup> – which is the same as the entire population of Hawaii.<sup>2</sup> This means that one person is diagnosed with breast cancer somewhere in the world **every 22 seconds** and more than three people die of breast cancer **every 5 minutes**.<sup>1</sup>

#### HER2-positive breast cancer: an aggressive disease

Figure 1: HER2-positive cancer cell



Around one in five people diagnosed with breast cancer will have a type called HER2- positive breast cancer,<sup>3</sup> which means that the cells have more copies of a protein called HER2 than in other breast cancers (see Figure 1). The HER2 protein sends signals to the control centres of the cells telling them to grow and divide. Too much HER2 can lead to rapid cancer growth and the cancer is more likely to come back, compared to HER2- negative breast cancers.<sup>4</sup>

#### Early-stage and late-stage HER2-positive breast cancer

With breast cancer, the cancer occurs in the breast tissue. If the cancer has not spread to distant locations and is operable, the disease is classified as early-stage.

It is estimated that between 30 and 70 percent of patients first

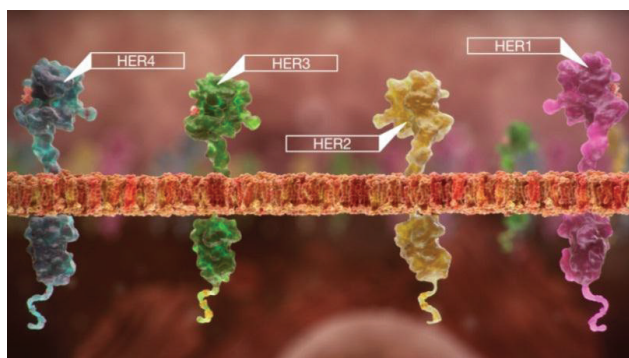
diagnosed with early-stage breast cancer will go on to develop late-stage disease.<sup>5</sup> Late-stage (also called ‘metastatic’ or

‘advanced’) breast cancer is disease which has spread to parts of the body other than the breast. Many patients will receive multiple therapies over the course of their disease in an attempt to prolong their life.<sup>6</sup> Currently, there is no cure for late-stage HER2-positive breast cancer and initial treatment is very likely to stop working in approximately half of patients within 1 year, meaning patients require new personalised treatment options for this disease.<sup>6</sup>

Accurate HER2 testing is essential to identify patients who are most likely to benefit from personalised therapies that target HER2

#### HER2: driving cancer growth

Figure 2: The four proteins of the HER family



A HER2-positive cancer cell has approximately 2 million HER2 proteins on its surface, around 100 times more than on a normal cell.<sup>7</sup> Pairing of HER proteins (also called dimerisation) is a vital step in the signalling pathway that leads to cancer cell growth. There are four proteins in the HER family (see Figure 2). HER2 plays a key role in cancer growth as it is free to pair with other HER family members, which causes multiple signals to be sent to the cell telling it to grow and multiply.<sup>8</sup>

HER2-positive breast cancer background (including product information)



## The development of Roche medicines to treat HER2-positive breast cancer

### The current standard of care: Herceptin® (trastuzumab)

Herceptin treatment for 1 year offers the best chance of a cure in patients with early-stage HER2-positive breast cancer<sup>4,9,11,12</sup>

Herceptin on its own or in combination with chemotherapy, is the current standard of care in early and late-stage HER2-positive breast cancer, and has been used to treat over 1.2 million patients in the last 14 years. The introduction of Herceptin has improved the outlook for women with HER2-positive breast cancer so that it is now similar to that of women with breast cancer that is not

HER2-positive.<sup>9,10</sup> Long term data from a clinical trial has shown survival benefits for women with early-stage HER2-positive breast cancer who received Herceptin for one year compared to those who underwent observation alone remained over an eight-year follow up period.<sup>13</sup> Herceptin has been shown to extend the lives of patients with late-stage HER2-positive breast cancer from 22.7 months with chemotherapy alone to 31.2 months for Herceptin and chemotherapy.<sup>14</sup> A new formulation of Herceptin is currently being developed to allow Herceptin to be injected subcutaneously into the layer of tissue under the skin, rather than given as an intravenous infusion. This provides Herceptin treatment in a ready to use formulation which takes just 5 minutes to administer, and may be more convenient for patients and clinicians.<sup>15</sup> An application for Herceptin subcutaneous has been submitted to the European Medicines Agency, Swissmedic and other regulatory agencies (ex-US) for the treatment of HER2-positive breast cancer.

**Progression-free survival** demonstrates the time a patient lives without their disease getting worse or death, while **Overall survival** is the time a patient lives from the start of being allocated to a study treatment group until death

### Progress in late-stage HER2-positive breast cancer: Perjeta® (pertuzumab)

Perjeta is a new HER2-targeted therapy and is the first medicine designed to stop the pairing of the HER2 protein with other members of the HER family. Perjeta and Herceptin work in a complementary manner to provide a more comprehensive blockade of HER2 signalling pathways. A clinical trial has shown positive progression-free survival and overall survival results for patients with HER2-positive breast cancer treated with Perjeta and Herceptin plus chemotherapy; namely that patients who received the Perjeta combination as the first treatment for their late-stage cancer, lived more than 6 months longer without their disease getting worse (PFS) than those who received Herceptin and chemotherapy alone, from a median of 12.4 months to 18.5 months.<sup>16</sup> The same study also showed

Perjeta is currently approved for use in combination with Herceptin and chemotherapy in the US, Switzerland and Mexico, and Roche has submitted applications for Perjeta in the EU

that the Perjeta combination significantly extended the lives of patients (overall survival), and that the risk of death was reduced by 34 percent for people who received the combination of Perjeta, Herceptin and chemotherapy.<sup>16</sup> Importantly, patients in the trial did not experience any new or unexpected side effects when taking Perjeta over and above those with Herceptin and chemotherapy alone.<sup>16</sup>

## Providing more personalised treatment options for patients with late-stage HER2-positive breast cancer:

### Trastuzumab emtansine (T-DM1)

Trastuzumab emtansine is also a new medicine for HER2-positive breast cancer, known as an antibody-drug conjugate, or ADC. Trastuzumab emtansine is made up of the antibody trastuzumab and the chemotherapy DM1, attached together using a stable linker. This enables it to target HER2 proteins on the surface of cancer cells  
HER2-positive breast cancer background (including product information)

Positive overall survival and progression-free survival results have been reported for T-DM1, as well as improvements in the quality of life for patients with HER2-positive breast cancer



and allows delivery of DM1 directly inside the HER2-positive cancer cells, while minimising effects on normal tissue. In a pivotal study, patients who received trastuzumab emtansine after initial treatment with Herceptin and chemotherapy lived 3.2 months longer without their disease getting worse (PFS), from a median of 6.4 months with a combination of lapatinib and Xeloda® (capecitabine), to 9.6 months with trastuzumab emtansine.<sup>15</sup> Overall survival

Marketeting Applications for trastuzumab emtansine in the treatment of late-stage HER2- positive breast cancer have been submitted to regulatory authorities

results from the same study also showed that trastuzumab emtansine significantly extended the lives of patients by a median of 5.8 months longer than those who received lapatinib and Xeloda, from a median of 25.1 months to 30.9 months.<sup>17</sup> Patients in the trial did not experience any new or unexpected side effects when taking trastuzumab emtansine, and there were less severe adverse events than those in the lapatinib arm.<sup>17</sup>

Roche has been studying the HER2 pathway for over 30 years and the development of Herceptin SC, Perjeta and trastuzumab emtansine for the treatment of HER2-positive breast cancer reflect Roche's commitment to providing increasingly personalised treatment options for patients.

#### References

1. Ferlay J, et al. *International Journal of Cancer*, 2010;127:2893- 2917
2. *Hawaii Population 2012*, [Internet] <http://worldpopulationreview.com/hawaii-population-2012/>
3. Wolff AC, et al. *Arch Pathol Lab Med*, 2007;131:18-43
4. Slamon D, et al. *N Engl J Med*, 2011;365: 1273-83
5. Cardoso F, et al. *Annals of Oncology* 2009; 20 (4): iv15-iv18
6. Nahta R, et al. *Nat Clin Pract*, 2006;269-80
7. Lewis Phillips G, et al. *Cancer Res*, 2008;68:22
8. Franklin MC, et al. *Cancer Cell*, 2004;5:317-328
9. Hortobagyi GN. *N Engl J Med*, 2005;353:1734-6
10. Dawood S, et al. *J Clin Oncol*, 2010;28: 92-98
11. Piccart-Gebhart MJ, et al. *New Engl J Med*. 2005;353:16
12. Perez et al 2011. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366-73
13. Goldhirsch A, et al. *ESMO*, 2012; Abstract #LBA6.
14. Marty M, et al. *J Clin Oncol*, 2005; 28: 92-98
15. Ismael G, et al. *Lancet Oncology*, 2012;13:869-878
16. Baselga J, et al. *N Engl J Med*, 2012;366:109-19
17. Blackwell K, et al. *ASCO*, 2012; Abstract LBA1

HER2-positive breast cancer backgrounder (including product information)

## ბიომიმსგავსებები - სამეცნიერო ასპექტები და მარეგულირებელი კანონმდებლობა

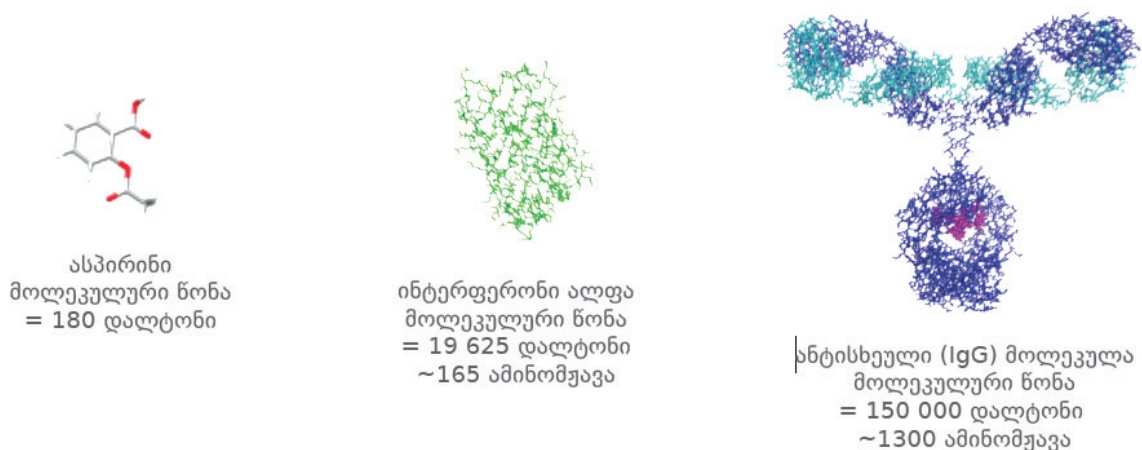
რომ ჯორჯია

### ბიოლოგიური და ქიმიური წამლები

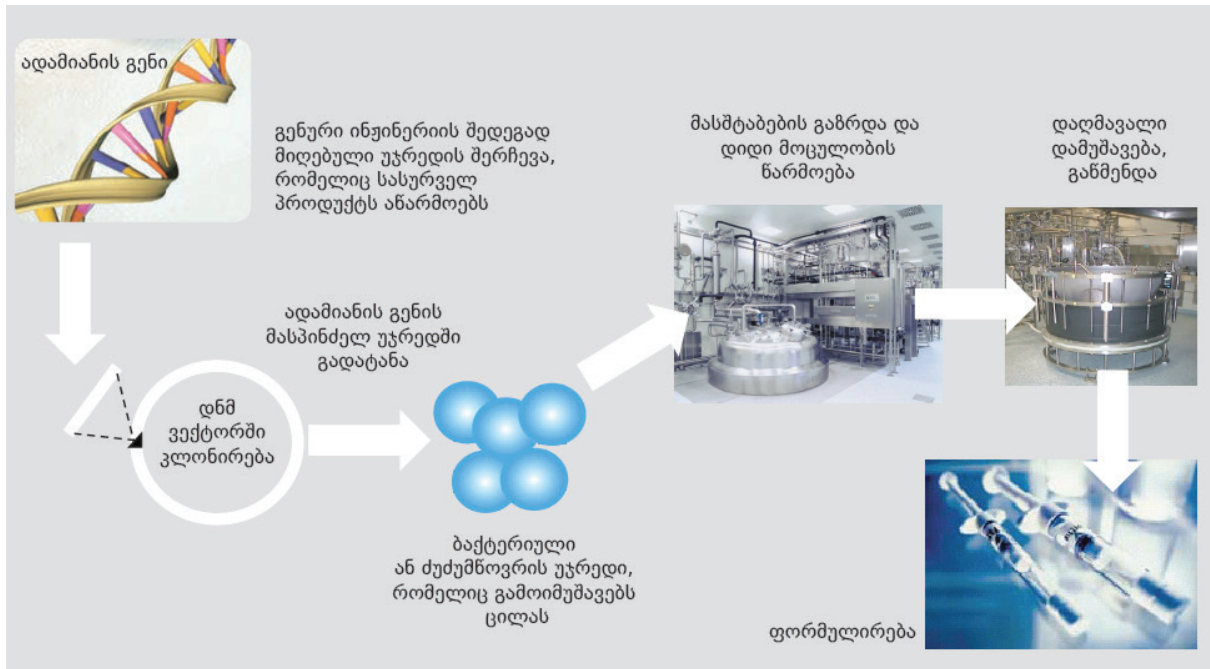
ბიოლოგიური წამლები დიდი და კომპლექსური ცილოვანი სტრუქტურებია, რომლებიც ცოცხალი უჯრედებისგან მიიღება. ისინი ბუნების პროდუქტებია, რამდენადაც იქმნება ბიოლოგიური პროცესით. მათი ბიოლოგიური წარმომავლობა, ზომა და მოლეკულების კომპლექსურობა არის მთავარი მახასიათებელი, რაც განასხვავებს ბიოლოგიურ წამლებს პატარა მოლეკულის მქონე ქიმიური მედიკამენტებისგან. ბიოლოგიურმა წამლებმა ფუნდამენტურად შეცვალეს მრავალი ისეთი დაავადების მკურნალობა, როგორიცაა კიბო, რევმათოიდული ართრიტი, ჰეპატიტი, დიაბეტი, გაფანტული სკლეროზი და სხვა. ბიოთერაპიული მედიკამენტების წყალობით 350 მილიონ ადამიანზე მეტს მსოფლიოს მასშტაბით მიეცა სიცოცხლის გახანგრძლივების თუ ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესების საშუალება.

ბიოლოგიური წამლები ურთულესი, დიდი ზომის ცილოვანი მოლეკულებია. ისინი 100-1000-ჯერ დიდია ქიმიურ მედიკამენტებთან შედარებით. მარტივი პატარა ზომის ქიმიური პროდუქტებისგან განსხვავებით ბიოლოგიური პროდუქტები შედგება კომპლექსური, მრავალგანზომილებიანი, ჰეტეროგენული მოლეკულებისგან (სურათი 1)

### სურათი 1. ბიოლოგიური და ქიმიური წამლების მოლეკულები



**სურათი 2. ბიოლოგიური პროდუქტის წარმოების პროცესი**



ეს კომპლექსური პროცესი უნიკალურია, რაც განაპირობებს კონკრეტული და ასევე უნიკალური პროდუქტის წარმოებას. მისი ზუსტი გამეორება შეუძლებელია.

ბიოლოგიური პროდუქტები, მიღებული სრულიად განსხვავებული საწარმოო პროცესის შედეგად, შეუძლებელია იყოს იდენტური, შესაძლოა იყოს მხოლოდ მსგავსი. პროდუქტების შემადგენლობის ნებისმიერმა უმნიშვნელო ცვლილებამ შესაძლოა გავლენა მოახდინოს პაციენტის უსაფრთხოებასა და განკურნების შანსზე.

კომპლექსური წარმოების პროცესი განაპირობებს საბოლოო ბიოლოგიური პროდუქტის უნიკალურობას. ხარისხის, ეფექტურობის და უსაფრთხოების მონაცემები ერთი ბიოლოგიური პროდუქტისთვის არ შეიძლება გავრცელდეს სხვა ბიოლოგიურ პროდუქტზე, რომელიც მიღებულია სრულიად განსხვავებული საწყისი ნედლეულიდან და განსხვავებული საწარმოო პროცესის შედეგად, თუ არ მოხდება ხარისხის, უსაფრთხოების და ეფექტურობის მსგავსების დემონსტრირება სათანადო კლინიკურ კვლევებში, როგორც ეს რეკომენდებულია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის, ევროპის წამლის სააგენტოს და სხვა მარეგულირებელი ორგანიზაციის მიერ.

**ბიომიმსგავსებები**

ისევე, როგორც არ არსებობს ორი ერთნაირი თითის ანაბეჭდი, ასევე არ არსებობს ორი ერთნაირი ბიოლოგიური პრეპარატი. ისინი შეიძლება იყოს მხოლოდ მსგავსი.

როგორც კი ორიგინალ ინოვაციურ ბიოთერაპიულ პრეპარატზე პატენტით დაცვის ვადა იწურება, შესაძლებელი ხდება მსგავსი ბიოთერაპიული პროდუქტების (Similar Biotherapeutic Products, SBPs) ანუ ბიომიმსგავსებების რეგისტრაცია და მარკეტინგი. როგორც თავად დასახელებაში აისახება, ბიომიმსგავსება ორიგინალი ინოვაციური ბიოთერაპიული მედიკამენტის მსგავსია, მაგრამ არა იდენტური.

ქიმიურად სინთეზირებული პატარა მოლეკულის მქონე გენერული პრეპარატებისგან განსხვავებით, შეუძლებელია ბიომიმსგავსება იყოს ორიგინალი შესადარებელი ბიოთერაპიული პროდუქტის ზუსტი ასლი.

ბიოთერაპიული პრეპარატების კომპლექსური ბუნების გამო, ბიომიმსგავების ლიცენზირებას ესაჭიროება სპეციალიზებული მარეგულირებელი გზა - ორიგინალ პრეპარატთან მსგავსების დამადასტურებელი ეფექტურობის და უსაფრთხოების სათანადო მონაცემები, რომლებიც უნდა ეყრდნობოდნენ ფართომსშტაბიან კლინიკურ კვლევებს. არსებობს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის გაიდლაინი და ასევე, მრავალი რეგიონული თუ ეროვნული კანონმდებლობა სხვადასხვა ქვეყანაში, რომლითაც რეგულირდება ბიომიმსგავსების ლიცენზირება, რათა მხოლოდ სათანადო კლინიკური კვლევებით დადასტურებული ეფექტურობის და უსაფრთხოების მქონე მედიკამენტებმა იარსებონ პაციენტებისთვის.

**ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) გაიდლაინი** მსგავს ბიოთერაპიულ პროდუქტს განსაზღვრავს, როგორც „ბიოთერაპიულ პროდუქტს, რომელიც უკვე ლიცენზირებული შესაძარბელი ორიგინალი პროდუქტის **მსგავსია ხარისხის, უსაფრთხოების და ეფექტურობის თვალსაზრისით (და არა ქიმიური ანალიზით).**

**ევროპის წამლის სააგენტო (EMA)** აცხადებს, რომ „ბიომიმსგავსება არის ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტი, რომელიც შეიცავს იმ აქტიური ნივთიერების ვერსიას, რომელიც უკვე ავტორიზებულია როგორც ორიგინალი ინოვაციური სამედიცინო პროდუქტი (შესადარებელი სამედიცინო პროდუქტი). ბიომიმსგავსება შესადარებელი (რეფერენს) სამედიცინო პროდუქტის მსგავსია ხარისხის მახასიათებლების, ბიოლოგიური **აქტიუობის, უსაფრთხოების და ეფექტურობის** თვალსაზრისით, რაც ეყრდნობა კომპლექსურ შედარებითობის კვლევებს.“ ევროკავშირის, აშშ, მსოფლიოს მრავალი ქვეყნის კანონმდებლები და ასევე ჯმო-ს ექსპერტები თანმხლებიან:

- ქიმიურად მიღებული სამედიცინო პროდუქტების შემთხვევაში გამოიყენება სტანდარტული გენერიული მიდგომა (ბიოექვივალენტურობის დადასტურება შესაბამისი ბიოშელწევადობის კვლევებით).
- ბიოლოგიური/ბიოტექნოლოგიური მედიკამენტების შემთხვევაში გენერიკული მიდგომა მეცნიერულად გაუმართლებელია. ისინი არ უნდა იწოდებოდნენ „გენერიკებად“.
- ბიოლოგიური მედიკამენტების შემთხვევაში გამოიყენება „ბიომსგავსებული ბიოლოგიური ფარმაცევტული პროდუქტების“ მიდგომა.

### **ბიომიმსგავსების შეფასება**

კომპლექსური ბუნების გათვალისწინებით ბიომიმსგავსებებს ესაჭიროებათ გენერიული მედიკამენტებისგან განსხვავებული მარეგულირებელი გზა - **ბიომსგავსების კონცეფციის განსაზღვრება**. იმისთვის რომ ბიომიმსგავსება იყოს „მაღალი მსგავსების“ ორიგინალ ინოვაციურ მედიკამენტთან მიმართებაში, იგი ხარისხით, უსაფრთხოებით და ეფექტურობით მნიშვნელოვნად არ უნდა განსხვავდებოდეს ორიგინალისგან. თუ კვლევები აჩვენებს ხარისხის „მაღალ მსგავსებას“, შესაბამისად, შემდგომი პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევები შეიძლება შემოკლდეს ორიგინალი პრეპარატის მწარმოებლის მიერ ჩატარებულ კვლევებთან შედარებით. თუმცა, ეფექტურობის და უსაფრთხოების მსგავსება უნდა დადასტურდეს პირდაპირ (**head to head**) კვლევებში ორიგინალ პრეპარატთან. თუ ხარისხის, უსაფრთხოების და ეფექტურობის შედეგებში „მნიშვნელოვანი განსხვავებები“ იქნა ნანახი, პროდუქტს არ უნდა მიეცეს „ბიომიმსგავსებული“ კვალიფიკაცია და ბაზარზე ლიცენზირებისთვის საჭირო უნდა გახდეს სრული კლინიკური კვლევების ჩატარება, როგორც ეს ახალ მოლეკულებს მოეთხოვებათ.

პაციენტთა განსხვავებული ჯგუფები შესაძლოა განსხვავებულად პასუხობდნენ ერთსა და იმავე ბიოპრეპარატს, რისი მიზეზიცაა განსხვავებული ასაკი, სქესი, თანმხლები დაავადებები ან სხვა მედიკამენტების გამოყენება. ასე რომ, მსგავსება ეფექტურობის, უსაფრთხოების და იმუნოგენურობის თვალსაზრისით უნდა შეფასდეს პაციენტთა იმ პოპულაციებში, რომლებიც ყველაზე მეტად სენსიტიურები არიან ამ პარამეტრებში არსებულ განსხვავებებზე. (სურათი 3)

სურათი 3. ბიომიმსგავსებელი პრეპარატების კანონმდებლობა (ევროკავშირი 2004წ, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის სახელმძღვანელო 2009წ)

**დრო**

ბიოლოგიური პრეპარატი

ალანინიდან იმუნოგენიზაცია

1. ბიომიმსგავსების დამტკიცება შესაძლებელია, თუ:

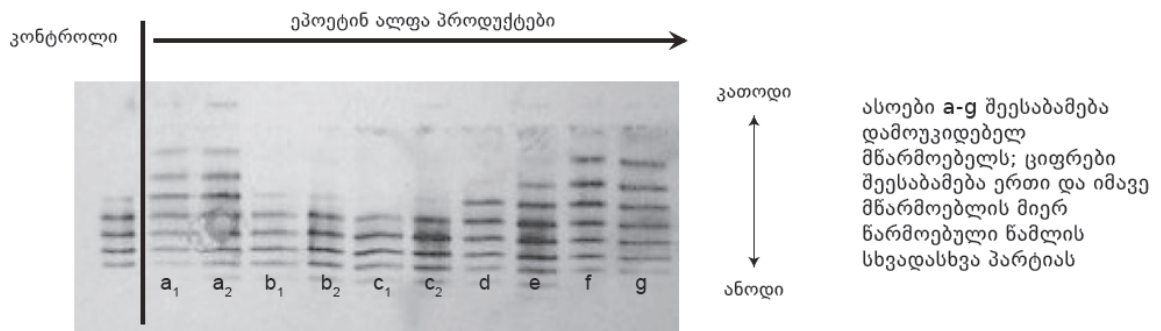
- ნარმოდგენილია ხარისხის სრული დოსიე პლიუს ორიგინალურ პრეპარატთან პირდაპირ (head to head) კლინიკურ კვლევაში შედარებული:
  - ხარისხი, პრეკლინიკური და კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება
  - ვალდებულება: დამტკიცების შემდგომი აქტიური ფარმაკოზედამხედველობა, რეგისტრაციის შემდგომი კვლევები

2. ალტერნატივა: განაცხადი და სრული დოსიე, როგორც ახალ დამოუკიდებელ პროდუქტზე (შედარება არ არის საჭირო)

**განსხვავებული პროცესი - განსხვავებული პროდუქტი**

სხვადასხვა ერიტროპოეტინის (EPO alpha) ანალიზმა აჩვენა, რომ განსხვავებული, დამოუკიდებელი წარმოების პროცესის შედეგად მიღებული პროდუქტები განსხვავებულია. (სურათი 4)

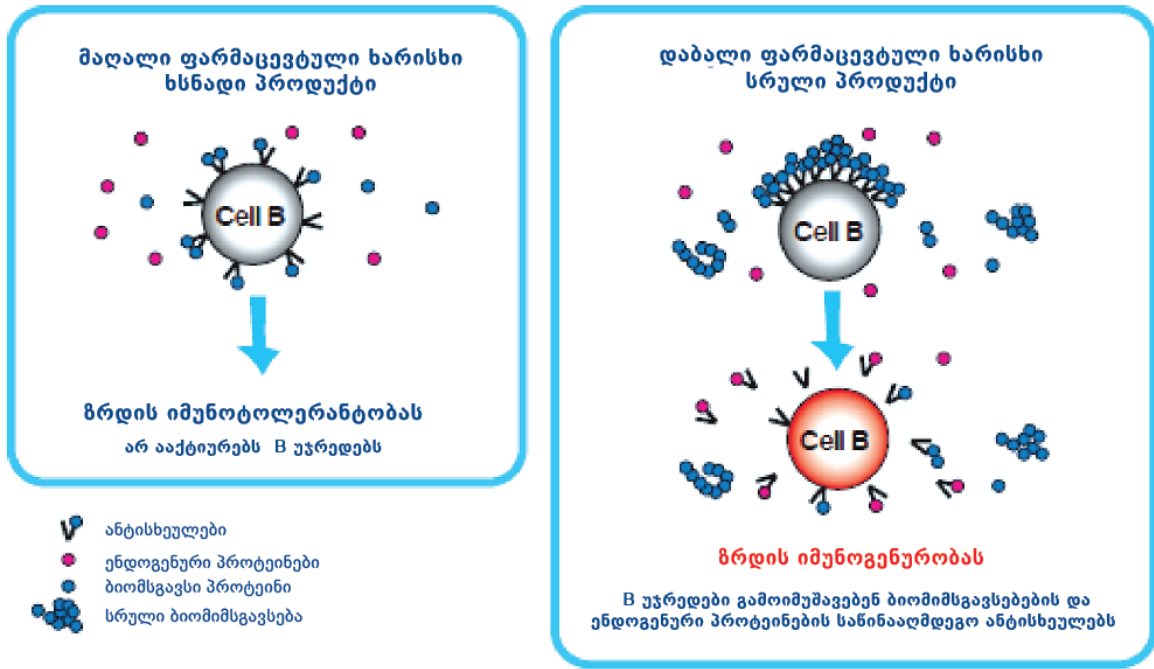
**სურათი 4. ერიტროპოეტინის (EPO alpha) ანალიზის შედეგები**



ადაპტირებულია Schellekens (2004) Eur J Hosp Pharm 3:43-47

ბიოლოგიური წამლის უსაფრთხოების ყველაზე მნიშვნელოვანი ასპექტია იმუნოგენურობა. ფარმაცევტული პროდუქტის ხარისხი გავლენას ახდენს იმუნოგენურობაზე. (სურათი 5)

**სურათი 5. იმუნოგენურობის დამოკიდებულება ფარმაცევტული პროდუქტის ხარისხზე**



იმუნოგენურობამ შესაძლოა მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს პაციენტის სიცოცხლეზე. იმუნოგენურობამ შეიძლება გამოიწვიოს:

წამლის ეფექტურობის დაკარგვა, რასაც სავალალო შედეგი შეიძლება მოჰყვეს იმის გათვალისწინებით, რომ ხშირ შემთხვევაში ბიოლოგიური წამალი პაციენტის სიცოცხლის გადამრჩენია

- წამლის ეფექტურობის დაკარგვა, რასაც სავალალო შედეგი შეიძლება მოჰყვეს იმის გათვალისწინებით, რომ ხშირ შემთხვევაში ბიოლოგიური წამალი პაციენტის სიცოცხლის გადამრჩენია
- ტოქსიურობა
- იმუნოგენურობა ყველა ბიოლოგიური პროდუქტის უსაფრთხოების მნიშვნელოვანი ასპექტია და მისი ადეკვატური შეფასება მხოლოდ კლინიკური კვლევებით არის შესაძლებელი

არსებული საწარმოო პროცესის შედეგად მიღებული პროდუქტის უსაფრთხოების მონაცემები არ უნდა გავრცელდეს ბიომიმსგავსებაზე, რომელიც მიღებულია სრულიად განსხვავებული პროცესის შედეგად და განსხვავებული საწყისი ნედლეულიდან.

შეუძლებელია იმუნოგენურობის წინასწარ განსაზღვრა პრეკლინიკურ მოდელებში და მისი შეფასება სპეციფიკურ სამიზნე პოპულაციაში ყოველთვის კლინიკურად უნდა მოხდეს. კლინიკური მონაცემები უნდა შეგროვდეს

როგორც ნებართვის მიღებამდე, ასევე პოსტ-მარკეტინგულად. უსაფრთხოებაზე ხანგრძლივმა დაკვირვებამ შეიძლება გამოავლინოს

გვერდითი მოვლენები, რომლებიც კლინიკური კვლევების დროს არ იქნა ნანახი.

**მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) უნიკალური ასპექტები**

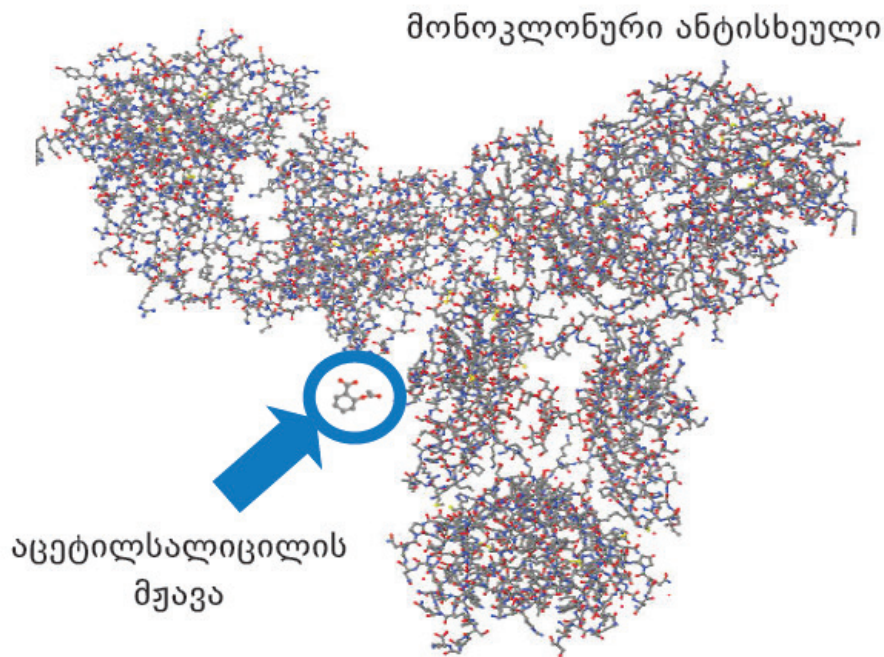
მონოკლონური ანტისხეულები (mAbs) სტრუქტურულად და ფუნქციურად ძალიან რთულია, შესაბამისად, მათი რეპლიკაცია უფრო რთულია სხვა ბიოტექნოლოგიურ პროდუქტებთან შე-

დარებით. ყველა mAb რთული და უნიკალურია, აქვთ სტრუქტურული განსხვავებები, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ფუნქციაზე, და აქედან გამომდინარე, ბიოლოგიურ აქტივობა-სა და უსაფრთხოებაზე. (სურათი 6)

mAb-ების მოქმედების მექანიზმების სიმრავლე (მოიცავს როგორც სამიზნესთან მიმაგრებას, ასევე იმუნოეფექტორულ ფუნქციებს) ზღუდავს პრეკლინიკური მონაცემების ექსტრაპოლაციას კლინიკურ გარემოში. mAb-ების სტრუქტურული და ფუნქციური სირთულის გამო მათი ბიომიმსგავსების შემუშავება და წარმოება წარმოადგენს კიდევ უფრო დიდ ტექნიკურ და რეგულატორულ სირთულეს სხვა არა-mAb ბიომიმსგავსებებთან შედარებით.

mAb-ის მოქმედების მექანიზმების სიმრავლე სხვადასხვა ხარისხის გავლენას ახდენს კლინიკურ მოქმედებაზე და იცვლება ჩვენებების მიხედვით. კლინიკური მონაცემების გადატანა ერთი ჩვენებიდან მერეზე მოითხოვს ზედმიწევნით ფრთხილ განხილვას და სამეცნიერო დამტკიცებას.

### სურათი 6. სხვაობა მონოკლონურ ანტისხეულსა და აცეტილსალიცილის მჟავის ზომასა და სირთულეში



ადაპტირებულია Steven Kozlowski, Director OBP, FDA

### შეჯამება - საკანძო ფაქტები ბიომიმსგავსებების შესახებ

1. ბიომიმსგავსება მისი ორიგინალი ბიოთერაპიული მედიკამენტის მსგავსია, მაგრამ არა იდენტური.
2. ბიომიმსგავსებები განსხვავდებიან ქიმიურად სინთეზირებული მცირე მოლეკულური გენეროული მედიკამენტებისგან, რომლებსაც უფრო მარტივი ქიმიური სტრუქტურა აქვთ და აქტიური ინგრედიენტი მათი შესადარებელი ორიგინალი მედიკამენტის იდენტურია.
3. ბიომიმსგავსებები დიდი, კომპლექსური მოლეკულებია, რომლებიც მოითხოვენ გენერული მედიკამენტებისთვის არსებული მარეგულირებელი გზისგან განსხვავებულ მიდგომას.
4. იმისთვის რომ ლიცენზირდეს როგორც ბიომიმსგავსება, მედიკამენტმა უნდა დაადასტუროს ორიგინალ ინოვაციურ პროდუქტთან მაღალი მსგავსება ხარისხის, უსაფრთხოების და

ეფექტურობის თვალსაზრისით. „მაღალი მსგავსება“ ფასდება კარგად დაგეგმილი ბიომიმსგავსების კვლევების საშუალებით, რომლებიც გულისხმობს ორიგინალთან პირდაპირ (head to head) შედარებას ერთი კვლევის ფარგლებში, როგორც ეს რეკომენდებულია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის, ევროპის წამლის სააგენტოს და სხვა მარეგულირებელი ორგანიზაციების მიერ.

5. როდესაც ბიომიმსგავსება პასუხობს ლიცენზირების მოთხოვნებს ერთი ჩვენების დროს გამოყენებისთვის, არ უნდა ვივარაუდოთ, რომ შესაძლებელია კლინიკური მონაცემების ავტომატური გადატანა ორიგინალი მედიკამენტისთვის დამტკიცებული სხვა ჩვენებისთვის.
6. მეცნიერულ მონაცემებზე დამყარებული მარეგულირებელი სტანდარტები საიმედო ფარმაცოზედამხედველობის სისტემასთან ერთად კრიტიკულად მნიშვნელოვანია პაციენტის უსაფრთხოების დასაცავად მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში.

### References:

- WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- Current new draft EMA Guidelines on Similar Biological Medicinal Products (March 2013)
- Adapted from Schellekens (2004) Eur J Hosp Pharm 3:43-47

**Z. FERAHKOSE**

**RESULTS OF THREE-FIELD LYMPH NODE DISSECTION**

**IN THE TREATMENT OF THORACIC ESOPHAGEAL CARCINOMA: THE TURKISH EXPERIENCE**

**BAYINDIR HEALTHCARE GROUP, ANKARA – TURKEY**

**Introduction:**

Esophageal Cancer is the sixth most common cause of the deaths worldwide. Most common histological type is squamous carcinoma, but, in western countries, Type I cardia adenocarcinoma is most common type of esophageal cancer.

- Surgery is the basic treatment modality of esophagus carcinoma.
- Chemotherapy and radiotherapy or chemoradiotherapy is not as successful as surgery. Recurrence of the disease occurs 80 % in two years.
- **There is no effective method that will control tumour recurrence of the lymph node in the neck.**
- **Is it possible to control recurrences?**

**Radiotherapy: uncertainty of the results**

**chemoradiotherapy: ineffective**

Esophageal cancer fastly spread to lnd metastasis. Epithelial and lamina propria mucosa cancer don't show nodal metastasis. Therefore, these level cancer, local resection, such as endoscopic mucosal resection is indicated. Especially when esophageal cancer was infiltrated to muscularis mucosa, lymph node infiltration was found 16 %, in submucosa was found 50 %. Lymphatic spread or recurrence is not a single fatal factor, but one of a number of important causes of death in cancer of esophagus. According to TNM classification, positive supraclavicular lymph node is accepted as M+, Distant metastasis, but The association of Japan esophageal cancer group do not accept distant metastasis, called M1a, that means, the patient can be operated. There is differences lymph node dissections of the neck between cervical esophagus ca and thoracic esophageal ca.; Cervical esophageal carcinoma lymph node dissection comprises level III, IV, V, VI and VII level. However, Lnd dissection of the thoracic esophageal ca is performed limitedly, it comprises IV, V and VII level. After en bloc mediastinal resection of thoracic esophageal ca, recurrence of the lymph node was seen. The most frequently in rnlnds and cervical lymph node, resection of these cervical lnds or additional chemoradiotherapy increased to patient survival. Thus, Survival of cervical lymph node removed patient was found better than hematogenous group with patient. The Lymph flow of thoracic esophagus drains to upward where there is upper mediastinum lymph node group (right and left RNLnds, and infra aortic arch lnd) and right and left neck lymph nodes (Paratracheal, deep midline and inf jugular lnds and subclavicular lnds). In fact, upper mediastinal lymph flow drains mainly into the right cervical nodes. Thoracic Lymph flow also drains to downward; right and left paracardial, right and left gastric artery lymph nodes and celiac lymph nodes, This flow also drains to para aortic and left renal vein lymph nodes. Previous routine procedure was to dissect only mediastinal and abdominal nodes (Nakayama and Logan since 1962),

Despite the currently common practice of incorporating paradigm. Surgical therapy is the golden standard for the management of esophageal malignancy [1]. Type and extent of resection is of major importance as well as the additional lymphadenectomy [2]. Some authors advocate that advanced esophageal carcinoma is a systemic disease, a palliative therapy to manage dysphagia is often adequate and only the early-diagnosed cases can be cured [3,4]. On the other hand, some others believe that esophageal carcinoma is a locoregional disease and can be curable with an extended surgical resection and prophylactic extended lymphadenectomy even if there is no evidence of lymphatic spread [5]. Among curative treatment, Transthoracic en bloc esophagectomy was proposed by Skinner and performed, but recurrence of the disease was seen most commonly in upper mediastinum lymph node and neck lymph node groups.

Then, in National Cancer Institute Tokyo, Dr. Terrui and Dr. Kato planned one research. They performed a study with  $^{99}\text{Tc}$  radioactive material, and they gave this material near to middle or lower esophageal cancer. Radioactive material was spread to upper mediastinal nodes and paratracheal nodes and neck nodes groups. In 1985 they started 3-field node dissection in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Therefore, high recurrence in upper mediastinum and neck nodes, Dr. Isono started 3-field lymph node dissection in 35 university and research center hospitals and results of these researches were published in 1985. Upper mediastinal and neck lymph node recurrence following a successful surgical therapy is the leading cause of death. Although debate on extended lymphadenectomy (total mediastinal lymphadenectomy + cervical functional neck dissection) still goes on, it has a wide acceptance in several centers in Japan [7]. These centers claim that removal of micrometastasis even in the absence of obvious lymphatic spread provides an increased survival by means of stage migration [1,5,8-11]. Dr. Akiyama shows that middle and lower thoracic esophageal cancer was the most common infiltrated upper mediastinum, cervical and also peri-gastric lymph nodes. Cervicothoracic lymph node metastasis is 45%, supraclavicular 30%. The aim of our study is to evaluate the effects of extended lymphadenectomy in terms of morbidity, mortality and survival as the Turkish experience.

**PATIENTS AND METHODS.** Between January 1992 and June 2012, 71 patients with primary squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus underwent esophagectomy (R0 resection) + three-field lymphatic dissection (3FLD) at Gazi University and Bayindir Hospitals, Ankara, Turkey. Forty-seven patients (67.2%) were male and 23 (32.9%) were female. Mean age of patients was  $60 \pm 11.9$  (range 25-82). Preoperative evaluation of patients included barium esophagography, endoscopy and biopsy, cervico-thoraco-abdominal computerized tomography (CT), abdominal ultrasonography (US), endo-US and CEA levels. Patients, whose biopsy results revealed squamous cell carcinoma were included in the study while patients who underwent R1 or R2 resection or who with hematological spread or distant organ metastasis were excluded. Postoperative evaluation was performed according to 2012 UICC-TNM classification and Japanese system was used for lymph node identification [12,13].

### ***Operative Technique:***

All patients underwent right thoracotomy as the first step. Upper paraesophageal (nodes around inferior laryngeal nerves in both sides), upper mediastinal (right paratracheal and infraaortic groups), mid-mediastinal (bilateral subcarinal bronchial and mid-esophageal groups) and lower mediastinal (lower periesophageal, posterior mediastinal and supradiaphragmatic groups) lymph nodes were dissected. Thoracic duct and azygos vein have been resected while preserving bronchial artery and bronchial vagal innervation. After the closure of thoracic cavity, patients were re-positioned in a supine manner. Using a Collar incision, an infra-hyoid bilateral deep cervical functional neck dissection with

jugular, supraclavicular, accessory and paratracheal lymph node dissection was performed. As the third step, using a midline abdominal incision, bilateral para-cardiac, right and left cardiac, perigastric lesser curvature, common hepatic, splenic and celiac lymph node groups were dissected. Gastrointestinal continuity was restored retrosternally in 70 patients. In only one patient (1.4%), left colon was used for continuity as the patient had a former antrectomy+vagotomy. Sixty-five patients (92.8%) were underwent pyloroplasty (47.8%) or pyloromyotomy (5.6%). The anastomosis was made in cervical region in all patients. Single-layer Gambee technique was used in all operations and all were

performed by the same surgeon. Postoperative feeding was administered via a naso-enteral tube which was inserted preoperatively. After visualizing the anastomosis with a contrast radiogram using a water-soluble agent on the ninth day, oral feeding was started (mean oral feeding start at  $11.85 \pm 5.59$  day, range 9-34 days). None of the patients received preoperative chemotherapy or radiotherapy. Seventeen patients with histologically-proven lymph node metastasis received 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> and Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, postoperatively. All data were compiled to a commercially available program (SPSS for Windows, release 7.0, SPSS Inc, USA). Mann-Whitney U and Student t Test were used for statistical

**analysis.** Survival estimates were done by Kaplan-Meier method and the significance of differences in survival was evaluated by the log rank test. Values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

## RESULTS

Postoperative early mortality (30-day mortality) was seen in four (4 %) patients. In one patient, trachea was ruptured after the insertion of the Carlens tube and it was repaired intraoperatively. In the early postoperative course, air leak increased and the patient was re-operated. A new rupture was seen in the operation and it was repaired by a Dacron graft. On the third postoperative day, the patient died as a result of a progressive ARDS and sepsis. There were bronchorrhea in the other two patients on the postoperative days three and four, respectively. They also had ARDS as a result of MRSA infection and died of sepsis. One patient had lymphatic leakage on the postoperative third week and died of pneumonia and ARDS in hospital 40 days after operation. So, overall in-hospital mortality was 7.5 % (five patients). Surgical morbidity was seen in 42 patients (60 %). Postoperative course was uneventful in 11 patients (23.1 %). The most common complication was pneumonia (38.5 %). Lymphatic leak occurred in two patients, one of which resolved spontaneously and the other died. There were 19 anastomotic leakage (27.1 %) and 8 stenosis (11.4 %) which required

dilatation. The incidence of recurrent laryngeal nerve palsy was 8.5 % (6 patients) all of which was unilateral (left side). Mean operative time was  $10.89 \pm 1.40$  hours (range 8-14 hrs). Mean number of blood transfusions was  $2.61 \pm 1.51$  units (range 0-9) in the operations and no patients were reoperated because of bleeding. Mid-esophageal cancer was the most frequently seen tumor in our series (76.1 %). Mean size of the tumor in the pathologic specimen was  $6.9 \pm 2.13$  cm (range 2-10 cm) and the incidence of moderately-differentiated tumor (G2) was 52.2 %. According to the results of endoscopic examination, Borrmann type 2 and 3 lesions had the highest incidence (28.6 and 45.7 %, respectively). Median number of lymph nodes dissected at surgery was 67 (range 29-138). According to TNM classification, T3 tumor had the highest incidence in our series (65.7 %), the incidence of N0 patients was 52.9 % and the incidence of M1a was 6.5 % (3

patients). Overall survival for the patients was 45.6 months and 5-year survival rate was 65 %. Mean disease-free survival was 41.4 months. Twenty-nine patients (52.9 %) had no lymphatic metastasis and they had a 76 % 5-year survival rate while 32 patients (45 %) with lymphatic metastasis had a rate of 46% suggesting a statistically significant difference ( $p=0.014$ ). Five-year survival rate according to stage was as follows; 90% for pStage IA, 78% for pStage 2A, zero for

pStage 2B, 62% for pStage IIIA, 25% for pStage IIIB, 0% for pStage IIIC, 0% for pStage IV according to the pTNM classification in our series. The distribution of patients according to the stage is shown in Table 1. The difference between pStage I, pStage II and pStage IIIA was statistically significant than pStage IIIA and pStage III C ( $p<0.05$ ). Overall survival for female patients was better than the male patients (56.2% versus 40%) but the difference was not statistically significant.

## DISCUSSION

The aim of extended lymph node dissection in esophageal cancer is; to define tumor stage accurately, to minimize regional recurrence and improve survival [5,8]. One of the main aspects of prognosis of esophageal cancer is providing an R0 resection [1,14,15]. R0 resection can be performed for all subcarinally located tumors. But, for the supracarinally located ones, it can only be performed for T1 and T2 tumors [2,16,17]. In a series of 1791 patients from 35 institutions, Isono et al [8] reported an incidence of 30% for cervical lymph node involvement in thoracic esophageal cancer. This incidence is 42% for upper 1/3 esophagus and 20% for lower 1/3 esophagus. Considering the high rate of lymphatic spread, they concluded that 2-field lymphatic dissection (2FLD) was not enough for thoracic esophageal cancer but 3FLD significantly increased survival [5,6,8,9,18-20]. The rates of regional recurrence in standard lymphadenectomy and lymphatic

sampling techniques are 30-60% and 30%, respectively. Skinner and Altorki decreased the rate of recurrence to 8% for subcarinal lesions and reported an increased survival [21-23]. For patients with 1/3 lower esophageal squamous-cell or adenocarcinoma with no obvious lymphatic spread, the incidence of cervical lymph node metastasis after 3FLD dissection is 30 percent [23]. This incidence is 60% for upper thoracic, 20% for mid-thoracic and 12.5% for

lower thoracic tumors [2,8,11]. In our series, these rates were 33.3% for upper thoracic, 11.3 for mid-thoracic and zero for lower thoracic tumors. In our series, celiac metastasis of lower esophageal carcinoma has been found to be

33.3%. The most frequently involved site was mediastinal lymph node group for midesophageal tumors (37.1%). These tumors also had cervical (11.1%) and celiac metastases (5.7%) which indicate the need for 3FLD for thoracic esophagus carcinoma. Location of tumor is also important for dissection. Lymph node metastasis of upper thoracic esophagus tumors are located in the neck (45.7%), upper mediastinum (45%), subcarinal (20%) or cardia (11%). For the tumors of mid-thoracic esophagus, the metastasis is located in the cervical region (28.6%), upper mediastinum (33%), subcarinal (34%) or cardia (37%) [24,25]. The incidence of cervical lymph node metastasis for lower esophageal carcinoma is 28 percent [5,8,10,25-28]. Table 3 describes the distribution of lymphatic spread in thoracic esophageal tumors. Although the survival difference between 3FLD and 2FLD is in favor of 3FLD for lowthoracic tumors, this difference is not statistically significant [5,8,23]. There are also reports suggesting that 3FLD has no advantages at all [29]. So, 3FLD has not been suggested for low-thoracic esophageal tumors in the Consensus Conference [1]. The ratio of the number of positive lymph nodes to the number of total nodes is very important in prognosis. If this ratio is below 20%, the outcome is significantly good. The number of positive nodes is also important [30,31]. Five-year survival rate for 1 to 7 positive nodes is 51.68% while it is 9.86% for eight or more positive nodes ( $p=0.0001$ ). More effective lymphatic node clearance is performed in 3FLD [24]. The distribution of node metastasis is associated with the depth of tumor. The incidence of node metastasis is 16% for muscularis mucosa, 52% for submucosa and 72% for muscularis propria. This proves the necessity of 3FD for tumors beyond submucosa [8,24,25]. According to pTNM classification, the difference between 2FLD and 3FLD has been

found statistically significant for Stage 3 and Stage 4 (advanced) thoracic esophageal cancer [5,8]. The most debatable point in 3FD is the high morbidity. Experienced centers [24] report their rate of early postoperative mortality as low as 2-7% which was 6.5% in our study. According to some study groups, no statistically significant difference was found in terms of morbidity and mortality, particularly in elderly patients [9,22]. The mortality rate reported by Skinner [23] is 5.4%, whereas 2.6% by Kato [25] and 2.5% by Akiyama [24]. A 13% mortality rate for simple esophageal resection in a total number of 122 reports makes these mortality rates for 2FD and 3FD more acceptable [32]. In an 1100 patients series of American College of Surgeons for primary resection, the incidence of major complications was 46%, which was quite similar to those of 2FLD and 3FLD [33]. The main obstacles for wide acceptance of extended lymph node dissection are

technical difficulty and high morbidity. Upper mediastinal, recurrent nerve and left cervical chain groups are particularly difficult in lymphatic dissection. In a series over 1000 cases, Orringer et al [3] emphasized that surgery is only a

palliative approach for esophageal cancer and reported the mortality rate as 1%, recurrent nerve paralysis 13% and anastomotic leakage 13%. They also stated that tracheobronchial and upper mediastinal lymph node dissection led to bronchorrhoea which resulted in longer mechanical ventilation and eventually higher hospital cost. Their report also suggested that recurrent nerve palsy not only caused hoarseness but also upper esophageal sphincter dysfunction leading to severe aspiration pneumonia. But their five-year survival rate was less than 3FLD (23%). According to Akiyama et al [24] and Kato et al [25], patients do not need mechanical ventilation unless the innervation and vascularization of the trachea and bronchi are disturbed. In our series, 5-year survival rate was 56% (34 ) but in this report of 65% which

was higher than other reports. This may, in our opinion, be attributed to the limited number of patients in our series as well as the follow-up period of most patients less than five year. There was well-documented former study report from Turkey on esophageal cancer [35]. In this study [35], 996 patients with esophageal cancer were evaluated and all patients underwent partial esophagectomy. Seven percent of patients had resectable tumor and 3-year and 5-year survival rates were 36% and 21%, respectively.

## CONCLUSION

Thoracic esophageal cancer is an entity that deserves dynamic and multifactorial, work-up from the surgical point of view. Considering the pastime discouraging outcome, the treatment of this “so-called” devastating disease now has “promising” results. Our aim in this study was to evaluate the current therapeutic strategy which favors the three-field lymphatic dissection as well as esophageal resection as a comparison of the results of Turkish experience with those of the experienced centers. Owing to our limited experience, our results were found to be in accordance with several current publications on which we can rely on suggesting the significantly better outcome of total esophagectomy with three-field lymphatic dissection, keeping in mind that lymph node status is the major determinant of prognosis and survival of these patients

## REFERENCES

1. Fumagalli U and panel of experts: Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a consensus conference held at The Seventh World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. 1996;9 suppl 1:30-38.
2. Law S, Wong J: Does lymphadenectomy add anything to the treatment of esophageal cancer? *Adv Surg* 1999;33:311-27.
3. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD: Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999 Sep;230(3):392-400.
4. Orringer MB: Occult cervical nodal metastases in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Mar;113(3):538-539.
5. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H et al: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994 Sep;220(3):364-372.
6. Kato H, Igaki H, Tachimori Y et al: Assessment of cervical lymph node metastasis in the staging of thoracic esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 2000 Aug;74(4):282-285.
7. Law S, Wong J: Two-field dissection is enough for esophageal cancer. *Dis Esoph* 2001;14:98-103.
8. Isono K, Sato H, Nakayama K: Results of a nationwide study on the three fields of lymph node dissection in esophageal cancer. *Oncology* 1991;48:411-420.
9. Udagawa H, Akiyama H: Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of the three-field technique. *Dis Esoph* 2001;14:110-114.
10. Marmuse JP, Koka V, Guedon C et al: Surgical treatment of carcinoma of proximal esophagus. *Am J Surg* 1995;169:386-390.
11. Chakkaphak S, Krishnasamy S, Walker SJ et al: Treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:3307-3310.
12. Sobin LH, Wittkind CH eds. UICC-TNM classification of malignant tumor. 5th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 1997.
13. TNM classifications. *AJCC (American Joint Committee on Cancer)* 2002:101-109.
14. Skinner DB, Little AG, Ferguson MK et al: Selection of operation for esophageal cancer based on staging. *Ann Surg* 1986;204:391-401.

15. DeMeester TR, Zaninotto G, Johansson KE: Selective therapeutic approach to cancer of the lower esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:42-54.
16. Altorki NK: The rationale for radical resection. *Surg Oncol Clin North Am* 1999;8:295- 305.
17. Kato H, Watanabe H, Tachimori Y et al: Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1991 Jun;51(6):931-935.
18. Igaki H, Kato H, Tachimori Y et al: Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2001;20:1089-1094.
19. Igaki H, Kato H, Tachimori Y et al: Cervical lymph node metastasis in patients with submucosal carcinoma of the thoracic esophagus. *J Surg Oncol* 2000;75:37-41.
20. Tachimori Y, Kato H, Watanabe H: Surgery for thoracic esophageal carcinoma with clinically positive cervical nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:954-959.
21. Lerut T, Deleyn P, Coonseman W et al: Esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 1992;216:583-590.
22. Wentao F, Igaki H, Tachimori Y et al: Three-field lymph node dissection for esophageal cancer in elder patients over 70 years of age. *Ann Thor Surg* 2001;72:867-871.
23. Altorki N, Skinner D: Should En-bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma? *Ann Surg* 2001;234:581-587.
24. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H et al: Systematic lymph node dissection for esophageal cancer - effective or not ? *Dis Esoph* 1994;7:2-13.
25. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S et al: Cervical, mediastinal and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1993;72:2879-2882.
26. Yoshioka M, Okuma T, Kaneko H et al: Cervical lymph node metastases in thoracic esophageal cancer and their prognostic role. In: Nabaya K, Hanoaka T, Nogami Heds. *Diseases of the Esophagus*. Berlin, Springer Verlag, 1992. pp.553-557.
27. Okuma T, Kaneko H, Yoshioka M et al: Prognosis in esophageal carcinoma with cervical lymph node metastases. *Surgery* 1993;114(3):513-518.
28. Nishimaki T, Tanaka O, Suziki T et al: Clinical implications of cervical lymph node metastasis pattern in thoracic esophageal cancer. *Ann Surg* 1994;220:775-781.
29. Watanabe H, Kato H, Tachimori Y: Significance of extended systemic lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma in Japan. *Recent Results in Cancer Research* 2000;155:123-133.
30. Siewert J R, Roder JD: Lymphadenectomy in esophageal cancer surgery. *Dis Esoph* 1992;5:91-97.
31. Roder JD, Bursh R, Stein HJ et al: Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1994;81:410-413.
32. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M et al: Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:845-857.
33. Daly JM, Fry WA, Little AG et al: Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000 May;190(5):562-572.
34. Ferahkose Z, Anadol Z, Şen M et al: Three-field –lymph dissection
35. Ökten \_\_, Güngör A: Ösefagus Hastalıkları in Gö\_üs Cerrahisi. 1st ed. Ankara, Sim Matbaacılık, 2003.

ONE OF THE LEADER  
HEALTHCARE SYSTEMS IN TURKEY



**bayındır**  
healthcare group

[www.bayindirhospitals.ru](http://www.bayindirhospitals.ru)  
[www.bayindirhospitals.com](http://www.bayindirhospitals.com)

İş Bank Subsidiary.

TÜRKİYE  BANKASI

მ. შავდია, რ. ღვამიჩავა, თ. მუზაშვილი

## წამლის გადამტანი სისტემა ონკოლოგიაში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

M. Shavdia, R. Gvamichava, T. Muzashvili

### Drug Delivery System in Oncology

Tbilisi State Medical University /Tbilisi, Georgia/

In all cases, the goal of a drug delivery system is to get the right dosage to the right place, where it is needed. Patients tend to prefer methods which are painless and easy, which is why many pharmaceuticals come in the form of topical and enteral methods which can be taken by mouth or applied directly to the skin. These systems must take a number of needs into account, ranging from ease of delivery to effectiveness of the drugs.

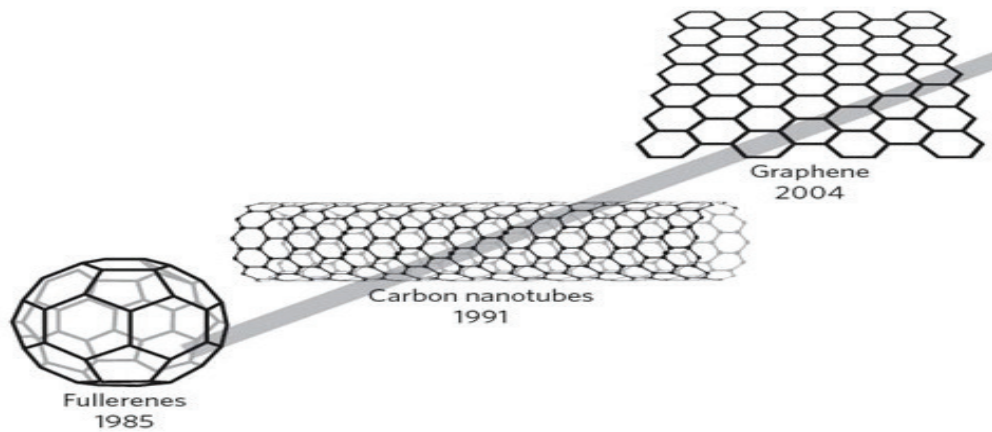
Many vaccines, for example, are delivered through perenteral systems, as are the drugs used in chemotherapy, which are infused into the body for reliable administration. But this system has many bad effects, so it isn't used by us today. The scientists think, that this method will be very successful to treatment for many diseases.

**ისტორია.** ტექნოლოგიური პროგრესისთვის ტერმინი “ნანო” ასოცირებულია პროგრესულთან და პერსპექტიულთან. მისი გამოყენების სფეროები უკვე საკმაოდ ფართოა და ყოველდღიურად იზრდება [2]. მიუხედავად ამ ტექნოლოგიური მიმართულების სიახლისა მისი ფესვები ისტორიაში საკმაოდ ღრმად ვრცელდება. ჯერ კიდევ ჩვენ წელთაღრიცხვამდე ციცერონი წერდა - “მცირე არს ბუნების შემადგენელი” *Parvo est natura contenta* [4]. ეგვიტელები პაპირუსზე წერდნენ გრაფიტის საღებავით, რომელიც გრაფიტისა და ხის ფისის საფუძველზე მიღებულ ნანოკომპოზიტურ საღებავს წარმოადგენდა; უკანასკნელი დღემდე იყო ერთადერთი გრაფიტის საფუძველზე დამზადებული წყალში ხსნადი საღებავი. მაიას ინდიელები ამზადებდნენ ფოროვანი თიხისა და ორგანული ინდიგოსაგან ნანოკომპოზიტურ საღებავს, რომელთა ხასხასა ფერებმა დღემდე შეუცვლელად მოაღწია [1]. ნანოკომპოზიტური დანამატები იყო დამასკოს ხმლების დამზადების საიდუმლოც, რომელიც ღრეზდენის ტექნოლოგიური უნივერსიტეტის მეცნიერებმა აღმოაჩინეს; ასეთი ხმლები შეიცავენ კარბონის ნანომილაკებს, რომლებიც ნაწილობრივ ამოვსებულია ცემენტით და რკინის შენადნობში მარმირებელ სტრუქტურულ ქსელს ქმნის, რაც მას საოცარ სიმტკიცეს ანიჭებს. ნანოკომპოზიტური შემადგენლობაა შუა საუკუნეების ეკლესიათა ფერადი ვიტრაჟებიც ხასხასა ფერების საიდუმლო, რაც ნანოზომის ოქროს ნაწილაკების მინაში შერევით მიიღწეოდა [5].

**თანამედროვე მდგომარეობა.** ნანოერის დასაწყისად ითვლება 1959 წელს რიჩარდ ფეინმანის ცნობილი ლექცია “იქ ქვევით უამრავი თავისუფალი სივრცეა” - “There's Plenty of Room at the Bottom”.

მოყვანილ სქემაზე ასახული 3 ნანოპროდუქტიდან ორის - ფულენერებისა და გრაფენის აღმოჩენმა მეცნიერებმა ნობელის პრემია მიიღეს. თუმცა, მიუხედავად ამისა ნანოტექნოლოგიური რევოლუციის სიმბოლო და ემბლემა გახდა კარბონის ნანომილაკები, რომელსაც ხშირად საუკუნის აღმოჩენას უწოდებენ [7].

მედიცინაში ნანომასალების გამოყენების საფუძველი გახდა მათი შემდეგი მახასიათებლები: 1. ინერტულობა; 2. მაღალი ბიომედიკალულობა; 3. მოდიფიცირების საშუალება/მისი ნაწილობრივად კარკასზე კოვალენტური და არაკოვალენტური ბმებით სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერების დაკავშირების გზით, როგორც გარეთა ისე შიგნითა მხრიდან [6].



ამ მიმართულებით ყველაზე ცნობილია კვლევები ონკოლოგიაში drag delivery system - ციტოტოქსიკური ანტიბიოტიკური მედიკამენტების მიზანმიმართულად სიმსივნურ ქსოვილში ტრანსპორტირება მთელ ორგანიზმზე მანერ ზეგავლენის გარეშე. უკვე მიღებულია პირველი პრაქტიკული შედეგები ძვლოვანი იმლანტების წარმოებაში – ტიტანის დეტალების ნანოკომპოზიტური გელით დაფარვა 2-ჯერ ზრდის ძვლოვანი ხარისხების ზრდის სიჩქარეს და მათში კალციუმის მარილების ჩალაგებას, ამცირებს ანთებითი რეაქციის განვითარებას იმლანტაციის უბანში. ანალოგიური შედეგები საფუძველი გახდა ნანოკომპოზიტური სილიკონის კათეტერების შექმნისა – მათზე თრომბოციტების აგრეგაციის სიჩქარე 2.5 ნაკლებია, ხოლო იმპლანტაციის პირობებში მათ ირგვლივ გრანულომატოზური ანთების განვითარება პრაქტიკულად არ ხდება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. სტომატოლოგიაში უკვე ფართოდ გამოიყენება ნანოკომპოზიტური საბჭენი მასალები, კბილის პასტები ნანოლანამატებით და იმპლანტები [9].

ნანომილაკები/მემბრანა კავშირის სტაბილურობასა და უსაფრთხოებაზე მიუთითებს ის ფაქტიც, რომ ნანოკომპოზიტურ ნიადაგზე იტალიელმა მეცნიერებმა 2009 წ. გაზარდეს ნორმალური მორფოლოგიის ნეირონების კულტურა, რომელიც აქტიურად პასუხობდა ნანომილაკებიდან მომავალ ელექტრონულ სტიმულაციას და მოახდინა მათთან მემბრანული კავშირების დამყარება [12].

ჟურნალ Nature Nanotechnology-ს თანახმად სამხრეთ კორეელმა მეცნიერებმა ექსპერიმენტული გზით საცდელი ცხოველების სისხლში მოდიფიცირებული – NH<sub>2</sub> ჯგუფებთან დაკავშირებული ნანომილაკების შეყვანის შემდეგ, აღმოაჩინეს, რომ ისინი აკუმულირებას ახდენდნენ თავის ტვინში. ასეთი ცხოველებზე დაკვირვებით 1 კვირის განმავლობაში მათ ქცევაში გადახრა არ შეიმჩნეოდა. ექსპერიმენტული ინსულტის გამოწვევის შემდეგ აღმოჩნდა, რომ ნანომილაკებშეყვანილ ცხოველებში დაღუპული ნეიროციტების რიცხვი ბევრად მცირე იყო და რეპარაციის პროცესი უფრო ადვილად მიმდინარეობდა. გარდა ამისა, დადასტურდა რომ, მათში ანთების ბიოქიმიური მარკერების კონცენტრაცია გაცილებით დაბალია იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში [11]. ერთ-ერთი ძირითადი სირთულეა ნანომილაკების ჰიდროფობური ბუნება. კარბონის ნანომილაკები თავისთავად უხსნადია, მაგრამ ხსნადობას იძენს: 1. ქიმიური გზით დამუშავების – ნახშირბადოვან კარკასთან OH, COOH, NH<sub>2</sub> და სხვა ჯგუფების კოვალენტური დაკავშირებისას (უკვე არსებობს მოდიფიცირებული კარბონის ნანომილაკები ზედაპირზე მზა OH, COOH, NH<sub>2</sub> და სხვა ჯგუფებით); 2. ე.წ. შეფუთვის - ლიპიდების, ცილის პოლიმერების, დნმ და სხვა ნაერთების ზედაპირზე არაკოვალენტური დაკავშირების შემთხვევაში; 3. ულტრაბგერითი ზემოქმედების პირობებში წყალში გახსნილ მგდომარეობაში სტაბილურია დიდი ხნის განმავლობაში – დაკვირვების ვადა 2 თვე.

ნანოტექნოლოგიის გამოყენების უპირატესობაზე მიუთითებს კლასიკური სამკურნალო პრეპარატებით მკურნალობის შედეგად გამოვლენილი გვერდითი ეფექტები, რომლებიც დონის გაზრდასთან ერთად პროპორციულად მატულობს. ამიტომ დაავადებათა ნაწილში რთულია

სასურველი შედეგის მიღება [5]. ამ პრობლემის გადასაჭრელად მეცნიერებამ შემოგვთავაზა drug delivery system-მა, რომელიც გვეხმარება თავი ავარიდოთ უარყოფით შედეგებს. იგი ზრდის წამლის ბიოშესაძლებლობებს და ირგვლივ მდებარე ჯანმთელი ქსოვილების გვერდის ავლით აკუმულირდება დაზიანებულ ლოკუსში. ამჟამად მეთოდი განვითარების პროცესშია. სუბსტრატის ორგანიზმში შეასაყვანად შემოთავაზებულია გადამტანი საშუალებები: მიკროპარტიკლები, სინთეზური პოლიმერები, მიკრიკაფსულები, ლიპოსომები და მიცელები. წამლის სასურველ ლოკუსში გამოთავისუფლების 2 ძირითადი მექანიზმი არსებობს: აქტიური და პასიური [7]. პასიური მექანიზმის შემთხვევაში ადგილი აქვს ქიმიოთერაპიული აგენტის აკუმულირებს სოლიდურ სიმსივნეებში. წამლის ტრანსპორტერი თავისი ლიგანდითურთ ამოიცნობა ჩვენი სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორების მიერ. ლიგანდ-რეცეპტორული ურთიერთგააქტიურება ხდება ძლიერი სელექციის პირობებში, რაც საშუალებას გვაძლევს აღნიშნული მეთოდი გამოყენებული იქნას სხვადასხვა მიდამოში ლოკალიზებული სიმსივნეების სამკურნალოდ.

მნიშვნელოვანია წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმები; მოწოდებულია რამოდენიმე ვარიანტი: 1. დიფუზია ტრანსპორტერის მატრიქსში; 2. დიფუზია ტრანსპორტერის კედელში გავლით; 3. ტრანსპორტერის მატრიქსის დაშლა-ეროზია. ასევე შემოთავაზებული იყო, რომ გამოყენებინათ წამლის ტრანსპორტერი პოლიმერები, რომლებიც უპასუხებდნენ სპეციფიურ სტიმულს. მაგალითად, სინათლეს, ტემპერატურას და PH.

ბოლო 20 წელია, რაც მკვლევარები აქტიურად იბრძვიან აღნიშნული სისტემის სრულყოფილებისთვის. მნიშვნელოვანი დილემაა მისი გამოყენებლობა, კერძოდ: 1. თავის ტვინის პათოლოგიებისას ჰემატოენცეფალურ ბარიერში შეუღწევადობის გამო; 2. გასტროინტესტინური ტრაქტის მიერ სუბსტრატის დაშლა ხდება მანამ, ვიდრე ჩვენთვის სასურველი სუბსტრატი სასურველ ადგილს მიაღწევს [12].

ფარმაცევტული ტრანსპორტერებიდან, რომლებიც ნანოტექნოლოგიის ბაზისს წარმოადგენენ ყველაზე ხშირად გამოიყენება პოლიმერული მიცელები; ისინი წარმოდგენილია ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირებული ჰიდროფილური და ჰიდროფობული ნანომერებით. აღნიშნული ტრანსპორტერის დაშლა, რომელიც სუბსტრატისთვის ერთგვარ თავშესაფარს წარმოადგენს, ხორციელდება ენზიმების საშუალებით [8]. მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ლიპოსომებს, ფოსპოლიპიდების ორი შრით. სასურველი წამალი მოთავსებულია ცენტრალურად, რომელიც დაცულია წინასწარი დეგრადაციისგან. ნანოპარტიკლები ორგანიზმში სხვადასხვა გზებით ხვდება. წამყვან პოზიციას იკავებს პერორალური მიღება, მიუხედავად გასტროინტესტინური ბარიერებისა (ენზიმებით გაშუალებული დეგრადაცია, მჟავით ინდუცირებული ჰიდროლიზი). ამ დროს ძირითადად გამოიყენება პროტეინები და პეპტიდები, რომელთაც ნაკლებად შესწევთ უნარი გადაკვეთონ ლორწოვანი ზედაპირი და ბიოლოგიური მემბრანები. ადგილი ქონდა კომპლექსის დვიდში დაშლას. მცდელობა იყო ინტრავენური გზით შეყვანისაც, მაგრამ ოქსალაციურმა პრობლემამ, სისხლში წამლის კონცენტრაციის დადგენის სირთულემ, ამ გზის განვითარება შეაფერხა.

ტრანსპორტირება ფილტვებით, კერძოდ აეროზოლით, წარმატებული აღმოჩნდა როგორც ლოკალური, ისე ორგანიზმში არსებული პროცესების სამკურნალოდ. ამ მეთოდის სრულყოფილება, მომავალში, საშუალებას მოგვცემს ჩავანაცვლოთ ქიმიოთერაპია და თავიდან ავიცილოთ ის უამრავი გართულებები, რომელიც ვითარდება. ამ გზით შესაძლებელი იქნება არამარტო პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესება, არამედ სიცოცხლის გახანგრძლივებაც [2].

მიზეზი, რომელიც საშუალებას არ გვაძლევს მისი პრაქტიკული გამოყენებისა ესაა ნანომილაკების უხსნადობა, ჰიდროფობურობა, ამიტომ კვლევები მიმართულია შეიქმნას ისეთი მოდელი, რომელიც იქნება მეტად ხსნადი და საშუალება ექნება მიაღწიოს სასურველ ადგილს დაშლის გარეშე. ამ პრობლემის გადასაჭრელად იყო მცდელობა მაგნიტური ველის შექმნის, რომელიც შეყვანილ სუბსტრატს სასურველ ადგილას დაშლის გარეშე მიიტანდა. სამწუხაროდ ეს მეთოდი წარუმატებელი აღმოჩნდა. მეორე პრობლემაა ორგანიზმიდან კომპლექსის ელიმინაცია. თავგებში შეყვანილი სუბსტრატი, სასურველ ლოკუსში მიღწევის შემდეგ, დეპონირდა ჯანმრთელ ქსოვილებში [4].

**დასკვნა.** ცოცხალ ორგანიზმზე ნანომასალების რეალური ზეგავლენა ჯერ შესწავლილი არ არის. ძირითადი სიძნელეებია იმუნოლოგიური მექანიზმების სირთულე, ნანონაწილაკების ბიოლოგიურ გარემოში არაპროგნოზირებადი ქცევის ბუნება, ცოცხალ ორგანიზმში მათზე დაკვირვების სიძნელე. პოტენციური საშიშროებაა 1. ნანომილაკების მაღალი ბიოშედწევადობა; 2. აბსოლუტური ინერტულობა, რადგან არ იზრუნება, ორგანიზმში შეუძლია უცვლელი სახით დარჩეს ხანგრძლივად და გამოიწვიოს აზბესტოზის მსგავსი შედეგი-ქრონიკული პროლიფერაციული ანთებითი ცვლილებების და პროგრესირებადი ფიბროზის ჩამოყალიბებით. თუმცა აღმოჩნდა, რომ ნეიტროფილური ლეიკოციტების აზუროფილური გრანულების შემაღვენლობაში შემაკვალი ლიზოსომური ფერმენტი მიელოპეროქსიდაზა შლის მათ ნაწირორჟანგისა და წყლის წარმოქმნით [3].

1. 1. Charman W.N., Chan H.-K., Finnin B.C. and Charman S.A., “Drug Delivery: A Key Factor in Realising the Full Therapeutic Potential of Drugs”, *Drug Development Research*, 46, 316-27, 1999.
2. 2. Kopecek J., “Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20, 1-16, 2003.
3. 3. Muller-Goymann C.C., “Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 343-56, 2004.
4. 4. Bae Y., Fukushima S., Harada A. and Kataoka K., “Design of Environment-Sensitive Supramolecular Assemblies for Intracellular Drug Delivery: Polymeric Micelles that are Responsive to Intracellular pH Change”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 4640-43, 2003.
5. 5. Packhaeuser C.B., Schnieders J., Oster C.G., Kissel T., “In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview”, *European Journ.of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 445-55, 2004.
6. 6. Manabe T., Okino H., Maeyama R. et. All., “Novel strategic therapeutic approaches for prevention of local recurrence of pancreatic cancer after resection: trans-tissue, sustained local drug-delivery systems”, *Journal of Controlled Release*, 100, 317-30, 2004.
7. 7. Byrne M. E., Park K., Peppas N., “Molecular imprinting within hydrogels”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 149-61, 2002.
8. 8. Vandermeulen G. W. M., Klok H-A., “Peptide/Protein Hybrid Material: Enhanced Control of Structure nad Improved Performance through Conjugation of Biological and Synthetic Polymers”, *Macromolecular Bioscience*, 4, 383-98, 2003.
9. 9. Vasir J. K., Tambwekar K., Garg S., “Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system”, *International Journal of Pharmaceutics*, 255, 13-32, 2003.
10. 10. Winterhalter M., Hilty C., Bezrukov S. M. et. All., “Controlling membrane permeability with bacterial porins: applications to encapsulated enzymes”, *Talanta*, 55, 965-71, 2001.
11. 11. Santini Jr, J.T., Richards A.C., Scheidt R., Cima M.J. and Langer R., “Microchips as Controlled Drug-Delivery Devices”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 2396-407, 2000.
12. 12. Haag R., “Supramolecular Drug-Delivery Systems based on Polymeric Core-Shell Architectures”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 278-82, 2004.
13. 13. Charman W.N., Chan H.-K., Finnin B.C. and Charman S.A., “Drug Delivery: A Key Factor in Realising the Full Therapeutic Potential of Drugs”, *Drug Development Research*, 46, 316-27, 1999.
14. Kopecek J., “Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20, 1-16, 2003.
15. 14. Muller-Goymann C.C., “Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 343-56, 2004.
16. 15. Bae Y., Fukushima S., Harada A. and Kataoka K., “Design of Environment-Sensitive Supramolecular Assemblies for Intracellular Drug Delivery: Polymeric Micelles that are Responsive to Intracellular pH Change”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 4640-43, 2003.

17. 16.Packhaeuser C.B., Schnieders J., Oster C.G., Kissel T., "In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview", *European Journ.of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 445-55, 2004.
18. 17. Manabe T., Okino H., Maeyama R. et. All., "Novel strategic therapeutic approaches for prevention of local recurrence of pancreatic cancer after resection: trans-tissue, sustained local drug-delivery systems", *Journal of Controlled Release*, 100, 317-30, 2004.
19. 18. Byrne M. E., Park K., Peppas N., "Molecular imprinting within hydrogels", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 149-61, 2002.
20. 19.Vandermeulen G. W. M., Klok H-A., "Peptide/Protein Hybrid Material: Enhanced Control of Structure nad Improved Performance through Conjugation of Biological and Synthetic Polymers", *Macromolecular Bioscience*, 4, 383-98, 2003.
21. 20. Vasir J. K., Tambwekar K., Garg S., "Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system", *International Journal of Pharmaceutics*, 255, 13-32, 2003.
22. 21.Winterhalter M., Hilty C., Bezrukov S.M. et. All., Controlling membrane permeability with bacterial porins: applications to encapsulated enzymes", *Talanta*, 55, 965-71, 2001.
23. 22.Santini Jr, J.T., Richards A.C., Scheidt R., Cima M.J. and Langer R., "Microchips as Controlled Drug-Delivery Devices", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 2396-407, 2000.
24. 23.Haag R., "Supramolecular Drug-Delivery Systems based on Polymeric Core-Shell Architectures", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 278-82, 2004.

## გასტროინტესტინული სტრომული სიმსივნის მკურნალობის თანამედროვე მიდგომა

მელიქლაბჯორჯია

N. Sharikadze; K. Tsintsadze; E. Giorgadze; T. Esakia; K. Maisaia

### Management of Gastrointestinal Stromal Tumours

MediClubGeorgia

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common type of gastrointestinal mesenchymal tumors. As a group, however, they are relatively uncommon and constitute < 1% of all gastrointestinal tumors. Despite the progress in managing advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) with the advent of imatinib, surgery remains the principal and only potentially curative therapy for localized, resectable, primary disease. Prior to the advent of imatinib, the standard of care after complete surgical resection had been observation alone as conventional cytotoxic modalities such as chemotherapy and radiotherapy had minimal to no activity or significant toxicity in gastrointestinal stromal tumors (GIST). There is now a large body of data from phase I to phase III clinical trials demonstrating the significant clinical benefit of imatinib in patients with GIST, both with objective responses as well as prolonged stable disease, and median overall survival is now approaching 5 years. Sensitivity to the highly selective kinase inhibitor imatinib and the multitargeted kinase inhibitor sunitinib depends on the site of mutation(s) in *KIT* and *PDGFRA*. Patients who respond upfront can develop secondary mutations over time, leading to resistance. Based on the improved understanding of the mechanisms of primary and secondary resistance, and of alternate pathways of activation, multiple other tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and novel therapeutic agents are currently being studied in clinical trials for gastrointestinal stromal tumors (GIST). Additional promising strategies to overcome resistance include combining agents with imatinib either for broader kinase inhibition or for inhibition of a downstream target in the signal transduction cascade.

გასტროინტესტინული სტრომული სიმსივნეები (გისს) კუჭ-ნაწლავის მეზენქიმური სიმსივნეების ყველაზე გავრცელებულ ტიპს წარმოადგენს. მიუხედავად ამისა, საკმაოდ იშვიათი დაავადებაა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სიმსივნეებს შორის დაახლოებით 1%-ში გვხვდება. გასტროინტესტინული სტრომული სიმსივნე ვითარდება კუჭნაწლავის ტრაქტის შემართებელი ქსოვილის წინამორბედი უჯრედებისგან. პირველადი გისს 60% შემთხვევაში ვითარდება კუჭში, 35% -ში - წვრილ ნაწლავში. შედარებით იშვიათად გვხვდება მსხვილ ნაწლავში, სწორ ნაწლავსა და ანუსში. შესაძლოა სიმსივნე გამოვლინდეს საყლაპავში, თორმეტგოჯა ნაწლავში, აპენდიქსში, ნაღვლის ან/და შარდის ბუშტში. მეტასტაზი უპირატესად ვითარდება ღვიძლში და პერიტონეუმში. ექსტრა აბდომინული მეტასტაზები იშვიათია და შესაძლოა განვითარდეს ფილტვში, ძვლებში, კანქვეშა რბილ ქსოვილებსა და თავის ტვინში. იმატინიბის მკურნალობაში გამოყენების შემდეგ შორეული მეტასტაზირების სიხშირე 5%-მდე შემცირდა. დაავადების ყველაზე ხშირი კლინიკური გამოვლინებებია - გასტროინტესტინული სისხლდენა, დისკომფორტის შეგრძნება, მოცულობითი წარმონაქმნის არსებობა მუცლის ღრუში. პაციენტების 70%-ს აღენიშნებათ კლინიკური სიმპტომები, 20%-ში დაავადება მიმდინარეობს უსიმპტომოდ, ხოლო 10% შემთხვევაში დიაგნოზი ისმება აუტოპსიით. ექსპერტთა უმრავლესობას გისსი მიაჩნია ავთვისებიან დაავადებად, თუმცა დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობასა და რეციდივირების რისკს მთელი რიგი პროგნოზული ფაქტორები განსაზღვრავს. სიმსივნის ზომა, ლოკალიზაცია, მიტოზური ინდექსი განსაზღვრავს დაავადების პროგნოზს, რის საფუძველზეც შექმნილია დაავადების მეტასტაზირების რისკის შეფასების

სტანდარტი: მაღალი (30% მეტი), საშუალო (10%-30%), დაბალი (1%-10%) და მეტასტაზირების რისკის არ მქონე ჯგუფი. მეტასტაზირების რისკ ჯგუფებს განაპირობებს სიმსივნის ზომა და მიტოზური ინდექსი. დაავადების დიაგნოსტიკა და მენეჯმენტი რადიკალურად შეიცვალა მას შემდეგ რაც დადგინდა, რომ გისს-ის პათოგენეზში KIT პროტო-ონკოგენი (თიროზინკინაზის KIT ანუ CD117) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. KIT-ის ანუ CD117-ის იმუნო-ჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგად გამოვლენამ დიდი როლი ითამაშა დაავადების დიაგნოსტიკაში (გისს 95% ვლინდება რეცეპტორის ექსპრესია) და მკურნალობაში. გისს არის საუკეთესო მაგალითი ტრანსლაციური თერაპიის კლინიკურ პრაქტიკაში წარმატებულად დანერგვისა. მას შემდეგ რაც შესაძლებელი გახდა გისს მოლეკულური პათოლოგიის განსაზღვრა, შეიქმნა KIT თიროზინკინაზის ინჰიბიტორის მცირე ზომის მოლეკულა, რამაც განაპირობა გლივეკის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვა. მანამდე არ არსებობდა გისს ეფექტური სისტემური მკურნალობა.

მიუხედავად გისს მედიკამენტოზურ მკურნალობაში დიდი პროგრესისა, ოპერაციული ჩარევა წარმოადგენს ლოკალური, რეზექტაბელური და პირველადი დაავადების პრინციპულად და პოტენციურად განკურნების ერთადერთ საშუალებას. ოპერაციის მიზანია განხორციელებული სიმსივნის ამოკვეთა მაკროსკოპულად ჯანსაღი ქსოვილების ფარგლებში, მიკროსკოპულად სიმსივნისგან თავისუფალი რეზექციის კიდეებით. გლივეკის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე, რადიკალური ოპერაციის შემდეგ, ხორციელდებოდა მხოლოდ მეთვალყურეობა. სისტემური ქიმიოთერაპია და სხვიური თერაპია კი ავლენდა მინიმალურ ეფექტურობას, თანაც სერიოზული ტოქსიურობით. რეტროსპექტიული კვლევებით გამოვლინდა რეციდივირების მაღალი სიხშირე იმ პაციენტებში, რომლებსაც მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა ჩაუტარდათ რეციდივირების სიხშირე იყო 85-90% მაღალი რისკის ჯგუფში; ამერიკის ონკოქირურგთა კოლეჯმა ჩაატარა 2 კლინიკური კვლევა გლივეკის ადიუვანტურ რეჟიმში გამოყენების შესაფასებლად. II ფაზის კვლევამ (Z9000) 107 რეზექციურული გისს მქონე პაციენტის მონაწილეობით (კვლევაში ჩართული იყო რეციდივირების მაღალი რისკის მქონე პაციენტები: სიმსივნე 10 სმ მეტი ზომის, რუპტურირებული ან სისხლმდენი სიმსივნით ოპერაციის დროს ან 5-მდე პერიტონეალური იმპლანტით), აჩვენა რომ იმატინიბის 400მგ დღეში 1 წლის განმავლობაში მიღება ადვილად გადასატანია, 4 წლის მეთვალყურეობის შემდეგ გამოვლინდა 3 წლიანი საერთო გადარჩენის (OS) სიხშირე და რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენა (RFS) შესაბამისად 97% და 61%. III ფაზის, ორმაგი ბრმა, რანდომიზირებული კვლევა, პირველად რეზექციურული KIT პოზიტიური გისს 3სმ მეტი ზომის სიმსივნის მქონე პაციენტებში, სადაც იმატინიბს 400მგ ან პლაცებოს 1 წლის განმავლობაში იღებდნენ, რეციდივის შემდეგ იმატინიბის ჯვარედინად მიღება იყო დაშვებული. კვლევა შეწყდა დროზე ადრე, 713 პაციენტის რანდომიზაციის შემდეგ, შუალედურმა სტატისტიკურმა ანალიზმა ადიუვანტური იმატინიბის ჯგუფში აჩვენა რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენის მნიშვნელოვანი უპირატესობა: 1 წლიანი RFS იმატინიბის ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით იყო 98% და 83% შესაბამისად. ორი შემდგომი კვლევა არის დასრულებულების სხვადასხვა ეტაპზე. სკანდინავიური SSGXVIII კვლევის საფუძველზე კვების პროლუქტებისა და წამლის კონტროლის ადმინისტრირების სააგენტომ (FDA) იმატინიბის დანიშნულებაში შეიტანა ახალი ჩვენება- გისს ადიუვანტურ რეჟიმში გამოყენება, რასაც მოჰყვა NCCN რეკომენდაციაში საშუალო და მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში ადიუვანტურ რეჟიმში იმატინიბით მკურნალობა 36 თვის განმავლობაში. პაციენტებს რეზექციურული გისს ფორმით ესაჭიროება პირველი 5 წლის განმავლობაში 3-6 თვეში ერთხელ დაავადების სტატუსის შეფასება კომპიუტერული ტომოგრაფიით, შემდეგ წელიწადში ერთხელ, რათა დროულად მოხდეს დაავადების პროგრესირების დაფიქსირება. კლინიკურ პრაქტიკაში თიროზინკინაზის ინჰიბიტორების იმატინიბის და სუნიტინიბის დანერგვამ გისს გავრცელებული ფორმების მკურნალობაში ოპერაციული ჩარევის შესაძლებლობა გაზარდა. პაციენტთა უმრავლესობა გისს გავრცელებული ფორმით თიროზინკინაზის ინჰიბიტორების ფონზე სტაბილურია დიდი ხნის განმავლობაში.

პაციენტთა 80% პასუხობს იმატინიბით მკურნალობას, 5% ნაკლებთან დგება სრული პათოლოგიური რემისია. უფრო მეტიც დაავადების პროგრესირებამდე დრო არის 18-24 თვე,

შემდეგ ვითარდება მეორადი რეზისტენტობა იმატინიბის მიმართ. როდესაც ადგილი აქვს მედიკამენტოზურ რეზისტენტობას, დაავადება პროგრესირებს ან ადგილობრივად ან სისტემურად (გენერალიზაცია).

გავრცელებული და/ან მეტასტაზური ფორმის დროს ოპერაციული ჩარევის მიზანშეწონილობა ძნელი განსასაზღვრია. ჯერ კიდევ არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება იმისა, რომ ოპერაციული ჩარევის შემდგომი გამოსავალი უკეთესია ვიდრე თიროზინკინაზის ინჰიბიტორებით მკურნალობა ქირურგიული ჩარევის გარეშე. ამაზე პასუხი შესაძლებელი იქნება რანდომიზირებული კვლევების ანალიზის შემდეგ. პაციენტების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა, მოლეკულური ტარგეტული თერაპიის დანერგვამდე, იყო 5-12 თვე. მკურნალობა სისტემური ქიმიოთერაპიით უშედეგო, იყოობიექტური პასუხით 0% - 5% მდე. 2001 წელს გამოქვეყნდა იმატინიბის შთამბეჭდავი პრეკლინიკური შედეგები გისს უჯრედული სუბსტრატის მიმართ. ამავე წელს გამოქვეყნდა პირველი მნიშვნელოვანი კლინიკური პასუხი 50 წლის პაციენტთან, გისს 4 წლიანი მეტასტაზური ანამნეზით.

ამ დროისთვის დაგროვდა იმატინიბის კლინიკური ეფექტურობის დამადასტურებელი მონაცემთა დიდი ბაზა. პირველი ფაზის კვლევებიდან დაწყებული დამთავრებული მესამე ფაზის კვლევებით ნათელი გახდა ობიექტური პასუხის და სიცოცხლის გახანძლივების შესაძლებლობა, საშუალოდ 5 წელი. არარეზექტაბელური გასტროინტესტინული სტრომული სიმსივნით დაავადებულ პაციენტთათვის რეკომენდებულია პირველი ხაზის თერაპია - იმატინიბი 400მგ დღეში. იმატინიბის 400მგ დღიური დოზის ეფექტურობა და ნაკლები ტოქსიურობა მაღალ დოზასთან შედარებით გამოვლინდა რანდომიზირებული კვლევების საფუძველზე. ჩატარდა III ფაზის კვლევა (EORTC და US Sarcoma Group), სადაც პაციენტები პროგრესირებისას იღებდნენ ჯვარედინად მაღალ დოზას 400მგ 2-ჯერ დღეში. პირველადმა დაკვირვებამ დღეში 2-ჯერ მიღებული დოზის ჯგუფში აჩვენა დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდის გაუმჯობესება EORTC კვლევაში, თუმცა არ იყო განსხვავება საერთო გადარჩენაში, პასუხის ინდუცირებაზეც არ ახდენდა გავლენას მაღალი დოზა, მაღალი დოზის ჯგუფში დაფიქსირდა მეტი ტოქსიურობა, მნიშვნელოვნად მაღალი რიცხვი დოზის რედუცირებისა, მკურნალობის შეწყვეტისა. კინაზის გენოტიპის ანალიზი იძლევა კორელაციის საშუალებას KIT და PDGFR გენების მუტაციასა და მკურნალობაზე პასუხს, საერთო გადარჩენადობას, დაავადებისაგან თავისუფალ პერიოდს შორის. ასეთი ანალიზი რეკომენდირებულია ყველა პაციენტისათვის რომლებიც იმყოფებიან თიროზინკინაზის ინჰიბიტორებზე, რადგან მუტაციის არსებობა ან არარსებობა განსაზღვრავს პასუხს სპეციფიურ თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორებზე. პაციენტთა 90% რომელთა სიმსივნესაც აქვს KIT exon 11 მუტაცია პასუხობს იმატინიბით მკურნალობაზე. პაციენტთა 50% KIT exon 9 მუტაციით რეაგირებს იმატინიბით მკურნალობაზე. ასეთი პაციენტები რეზისტენტულები არიან იმატინიბის დაბალი დოზის მიმართ, და გააჩნიათ უპირატესი დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი მაღალი დოზის მიღების დროს. ამიტომ KIT exon 9 მუტაციის მქონე პაციენტების მკურნალობა ნაჩვენებია იმატინიბის 800მგ (400მგ 2-ჯერ დღეში). დოზის თანდათანობით გაზრდა 4-8 კვირის განმავლობაში ხასიათდება ნაკლები ტოქსიურობით. პაციენტთა უმრავლესობა PDGFR გენის მუტაციით ასევე რეაგირებს იმატინიბზე. პაციენტები PDGFR D842V მუტაციით ჩვეულებრივ არ არიან მგრძობიარე იმატინიბის მიმართ და არ უნდა მიიღონ იმატინიბი ადიუვანტურ რეჟიმში. პაციენტებში, გავრცელებული გისს wild type სიმსივნით, რომლებსაც აქვთ KIT და PDGFR გენების სიმწირე მნიშვნელოვნად დაბალია იმატინიბზე პასუხი. პაციენტები იმატინიბ რეზისტენტული მუტაციით ან იმატინიბის მიმართ აუტანლობით საჭიროებენ მკურნალობის გაგრძელებას სუნიტინიბით. იმატინიბით მკურნალობა გრძელდება დაავადების პროგრესირებამდე, საჭიროა 3 თვეში ერთხელ რადიოლოგიური კვლევების ჩატარება რათა დროულად შეფასდეს მკურნალობაზე პასუხი ან პროგრესირება. პაციენტები იმატინიბის მაღალ დოზაზე 400მგ 2ჯერ დღეში პროგრესირების შემდეგ საჭიროებენ მკურნალობის გაგრძელებას მეორე ხაზის თერაპიით - სუნიტინიბით. სუნიტინიბი არის თიროზინკინაზის მულტიტარგეტული ინჰიბიტორი. ის KIT და PDGFR ინჰიბიტორის გარდა ახორციელებს ვასკულარულ ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGRF1;-2;-3) რეცეპტორის ინჰიბირებას.

I/II ფაზის კვლევებში იმატინიბ რეზისტენტულ ფორმებში გამოვლენილი კლინიკური აქტივობის შემდეგ, რანდომიზირებული პლაცებო კონტროლირებადი კვლევები ჩატარდა. იმატინიბ რეზისტენტული 312 პაციენტი რანდომიზირებული იყო 2:1; სუნიტინიბი 50მგ ან პლაცებო 6 კვირიანი ციკლით 4 კვირა მკურნალობა, 2 კვირა დასვენება, პროგრესირების შემთხვევაში ჯვარედინი მკურნალობა დაშვებული იყო. შუალედურმა სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა პროგრესირებამდე დროსთან მიმართებაში: 27.3 კვირა სუნიტინიბის ჯგუფში და 6.4 კვირა პლაცებოს ჯგუფში. დაავადებისგან თავისუფალი დრო და საერთო გადარჩენა მნიშვნელოვნად უკეთესი იყო სუნიტინიბის ჯგუფში. პასუხის სიხშირე იყო : 7% ნაწილობრივი პასუხი, 58% სტაბილიზაცია, 0% და 48% სუნიტინიბისა და პლაცებოს ჯგუფებში შესაბამისად.

სუნიტინიბით მკურნალობისას 2 კვირის შესვენების დროს სიმსივნური უჯრედების რეაქტივაცია დაფიქსირდა, რაც გახდა II ფაზის კვლევის საფუძველი სუნიტინიბი 37.5მგ უწყვეტად, 24 კვირას პაციენტთა 13% - ში დაფიქსირდა ნაწილობრივი პასუხი, 40% სტაბილიზაცია, რომელიც იყო შედარებადი მკურნალობის წყვეტილ სქემასთან და არ დაფიქსირებულა ახალი გეგრდითი მოვლენები.

იმატინიბის მსგავსად სუნიტინიბზე პასუხიც დამოკიდებულია სიმსივნის გენოტიპზე. In vitro პრეპარატი ეფექტურია KIT exon 11 მუტაციის დროს. კლინიკური ეფექტი ნანახია KIT exon 9; KIT exon 11 მუტაციის და wild type KIT/PDGFR დროს. სუნიტინიბის მკურნალობა უტარდებათ პაციენტთა უმრავლესობას KIT exon 11 მუტაციით, რომლებსაც განუვითრდათ პროგრესირება იმატინიბით მკურნალობის ფონზე, მათ როგორც წესი აღენიშნებათ მეორადი მუტაცია. სუნიტინიბმა გამოავლინა აქტივობა KIT exon 13 და exon 14 მეორადი მუტაციის დროს. მაგრამ არა KIT exon 17 და exon 18 მეორადი მუტაციის დროს (8).

მეორე ხაზის თერაპიის დროს სუნიტინიბი შეიძლება გამოყენებული იყოს, როგორც 50მგ/დღეში წყვეტილი სქემით, ანდა 37.5მგ/დღეში უწყვეტად.

პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდათ დაავადების პროგრესირება როგორც იმატინიბზე, ასევე სუნიტინიბზე, შესაძლებელია მკურნალობა გააგრძელონ თიროზინკინაზის მულტიტარგეტული პრეპარატით რეგორაფენიბით 160მგ/დღეში 3 კვირა 4 კვირიანი ციკლით. ნილოტინიბი არის მეორე ხაზის თიროზინკინაზის ინჰიბიტორი, რომელიც შესწავლილია როგორც მონოთერაპიის ისე კომბინაციის სახით, ჯერ ჯერობით მონაცემები არ არის სახარბიელო. მიმდინარეობს სხვა მულტიტარგეტული თიროზინკინაზების კვლევა (სორაფენიბი, პონატიინიბი);

ამრიგად, გავრცელებული და მეტასტაზური გისს ეფექტური მკურნალობის იმედის მოძიებაში სტრატეგიაა, ერთის მხრივ, იმატინიბის კომბინაციის გამოყენება რეზისტენტობის დაძლევის მიზნით, მეორეს მხრივ კი პათოგენური რგოლის გადამცემი სიგნალის კასკადის გამშვები ტარგეტის ინჰიბირება.

### ლიტერატურა:

1. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer*. 2005;117:316-325
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26:626-632.
3. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1107-1113.
4. Blay JY, Shen L, Kang YK, et al. Phase III trial of nilotinib versus imatinib as first-line targeted ther-

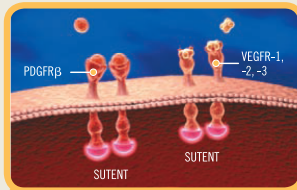
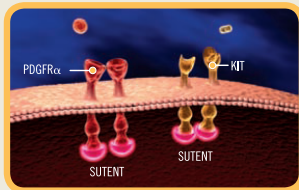
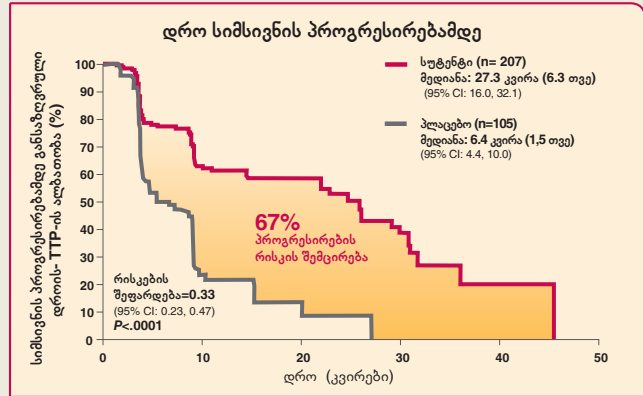
- apy of advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). Program and abstracts of the 49th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 31 - June 4, 2013; Chicago, Illinois. Abstract 10501.
5. Casali PG, Fumagalli E, Gronchi A. Adjuvant therapy of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13:277-284.
  6. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. 2008 Program and Abstracts of the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium; January 25-27, 2008; Orlando, Florida. Abstract 8.
  7. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1097-1104.
  8. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27:3141-3147
  9. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(suppl 2):S1-S41.
  10. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multi-center, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:295-302.
  11. Fumagalli E, Coco P, Morosi C, et al. Sunitinib rechallenge in two advanced GIST patients after third-line anti-tyrosine kinase therapy. Program and abstracts of the 2010 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2010; Chicago, Illinois. Abstract e20519.
  12. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer.* 2009;45:1959-1968.
  13. Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4375-4384.
  14. Joensuu H, De Braud F, Coco P, et al. Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol.* 2008;19:173-177.
  15. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265-1272.
  16. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1109-1118.
  17. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:211-222.
  18. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1433-1437
  19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1-12.

20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
- 21 Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:477-489.
22. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma v.1.2013. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed October 12, 2013.
23. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103:821-829.
24. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg.* 2001;136:383-389.
25. van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2002;38(suppl 5):S83-S87.
26. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127-1134.
27. Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1471-1475.
28. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1074-1080.

# გამოავლინა ახალი შესაძლებლობები გასტროინტესტინური სტრომული სიმსივნის (GIST) მკურნალობაში

სუტენტი მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა დროის ინტერვალის სიმსივნის პროგრესირებამდე დაავადების პროგრესის რისკის 67%-ით შემცირებით

GIST-ის დროს პაციენტებისათვის იმატინიბით მკურნალობის მიმართ განვითარებული რეზისტენტობის (დაავადების პროგრესის) ან იმატინიბის აუტანლობის დროს.



## სუტენტი ინჰიბირებს მრავლობით კინაზებს

- ძლიერი ორმაგი ანტიპროლიფერაციული და ანტიანგიოგენური ეფექტი
- პირველი მულტი კინაზური თერაპია გასტროინტესტინური სტრომული სიმსივნის სამკურნალოდ. ერთდროულად აინჰიბირებს თრომბოციტურ ზრდის ფაქტორს და სისხლძარღვოვან ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს

## სუტენტი აჩვენებს:

- პირდაპირი ანტიპროლიფერაციული აქტივობა თრომბოციტური ზრდის ფაქტორის (PDGFRα და PDGFRβ) რეცეპტორების ინჰიბირებით
- ანტიანგიოგენური აქტივობა სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის რეცეპტორების (VEGRF1, VEGFR2 და VEGFR3) და ღეროვანი უჯრედების რეცეპტორების (KIT) ინჰიბირებით და ამგვარად გამოიწვია:

## სიმსივნის რეგრესი, ანგიოგენეზის ინჰიბირება, და მეტასტაზის პროგრესის შეჩერება პრეკლინიკურ კვლევებში

სუტენტის კაფსულის 3 სხვადასხვა ფორმა იძლევა დოზის ტიტრაციის საშუალებას

<p><b>სუტენტი</b> 50 მგ მყარი ფელატინის კაფსულა</p>	<p><b>სუტენტი</b> 25 მგ მყარი ფელატინის კაფსულა</p>	<p><b>სუტენტი</b> 12.5 მგ მყარი ფელატინის კაფსულა</p>
---	---	---

სუტენტი ავლენს მნიშვნელოვან ეფექტურობას იმატინიბ-რეზისტენტული გასტროინტესტინური სტრომული სიმსივნის (GIST) დროს პერორალურად დღეში ერთხელ მიღებისას;

სუტენტი ინიშნება 50 მგ ერთჯერ დღეში; 4კვირის განმავლობაში უწყვეტად, მომდევნო 2 კვირის განმავლობაში შესვენებით – დაავადების პროგრესირებამდე; მიიღება საჭმელთან ერთად ან მის გარეშე;

სუტენტის დოზა შეიძლება დაზუსტდეს 12.5 მგ-ის ბიჯით ნებისმიერი პაციენტის ინდივიდუალური უსაფრთხოების და პრეპარატისადმი მგრძობილობის საფუძველზე; თუ პაციენტი იღებს ძლიერ CYP3A4-ის ინჰიბიტორს (მაგალითად: კეტოკონაზოლს ან რიფამპინს), რეკომენდირებულია დოზის შემცირება – არანაკლებ 37.5 მგ-ისა კლინიკური პასუხის მონიტორინგის პარალელურად; არავითარი დოზის კორექცია არ ხდება ასაკის, რასის, სქესის, სხეულის წონის, კრეატინინის და ECOG- ის მიხედვით.

SUT-13-01-GEO



ფაიზერ ლუქსემბურგ სარლის წარმომადგენლობა საქართველოში ტელ. 2252680; ირ.აბაშიძის ქ.58, თბილისი

მ. ჯინჯარაძე, მ. ართმელაძე, მ. ხალვაში, მ. შავდია

## კიბოს ეპიდემიოლოგიური თავისებურებანი აჭარაში /1902-2012 წწ./

აჭარის ავტონომიური რესპუბლიკის ონკოლოგიის ცენტრი, ქ. ბათუმი  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

**M. Jincharadze, M. Artmeladze, M. Khalvashi, M. Shavdia**

### **Cancer Epidemiology in Adjara since 1902 to 2012 years**

**Adjarian Cancer Center /Batumi/, Tbilisi State Medical University /Georgia/**

The structure of cancer incidence in Adjara was investigated by means of descriptive epidemiological research in Localization of 10 major cancers in both genders together.

In the first half of the twentieth century (1902-55 years) took place at the first exposure etiological factors for cervical cancer. Since 60 years the start a sharp decline in the incidence of cervical cancer, the trend is still continuing. The reason for this may have been since the year 50 applied, starting with the active prevention of cervical cancer.

Stomach cancer in the early XX century, taking fourth place. Sixty applied for 15-20 years, held the I place. Then marked decrease in morbidity and maintains the IV to the V place in the last 40 years.

During 110 years skin cancer incidence has steadily from second to third place. Incidence rate of skin cancer in comparison is higher than other regions. The reason may be the ultra - violet rays have longer top to the population. Sixty years of the twentieth century the population of women with breast cancer have steadily occupies the first place, but mixed population together in his place from second to third place.

Lung cancer is diagnosed in the early xx century in the city Batumi was impossible. 50 - Since the start of lung cancer incidence rates have been increasing trend in the eighties of the XX century and still takes the first place in Tbilisi and other regions at the forefront of breast cancer.

აჭარაში ავთვისებიანი სიმსივნეების საწყისი რეგისტრაცია უკავშირდება ქ. ბათუმში 1902 წლის 3 ოქტომბერს პირველი საავადმყოფოს გახსნას 80 საწოლზე (ამჟამინდელი რესპუბლიკური საავადმყოფო, ტბელ აბუსერიძის ქ. 2). მის შემადგენლობაში შედიოდა ქირურგიული, გინეკოლოგიური და სხვა განყოფილებები.

ბათუმის საავადმყოფოს გახსნისთანავე დაიწყო ონკოლოგიურ პაციენტთა რადიკალური ქირურგიული მკურნალობა. კერძოდ, ისეთი რთული ოპერაციები, როგორცაა: რადიკალური მასტექტომია ხოლსტედის წესით, ჰემიკოლექტომიები, სამარღე ბუშტის კედლის რეზექცია ურეთერონეონასტამოზით, საშვილოსნოს ექსტირპაცია და ა.შ. ამის დასტურია ბათუმის საავადმყოფოში მოღვაწე ექიმების ბ. ფილკენშტეინის, კ. მხეიძისა და ვ. პრიანიშნიკოვის მიერ რუსულ სამედიცინო ლიტერატურაში გამოქვეყნებული ნაშრომები ონკოლოგიაში.

სამწუხაროდ, I და II მსოფლიო ომის პერიოდში სამედიცინო დოკუმენტაციის რეგისტრაცია არ წარმოებდა, რის გამოც უცნობია იმ პერიოდში აჭარაში ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა.

**კ მიზანი:** აჭარის რეგიონში ავთვისებიანი სიმსივნეების ეპიდემიოლოგიური თავისებურების შესწავლა 1902-2012 წლებში.

**ამოცანები:** ქ. ბათუმის საავადმყოფოს 1902-1912 წლების ანგარიშებისა და სხვა სამედიცინო დოკუმენტაციაზე დაყრდნობით ავთვისებიანი სიმსივნეების რიცხვის დადგენა და შედარე-

ბითი ეპიდემიოლოგიური ანალიზი; 2. აჭარაში ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობის შესწავლა XX საუკუნის 50-60 წლებში; 3. აჭარაში ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურისა და მისი დინამიკის შესწავლა 1983-1987 წწ და 1988-1992 წწ.; 4. აჭარაში ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობის შესწავლა 2008-2012 წწ.; 5. აჭარაში ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობის ანალიზი 1902-2012 წწ.

**მეცნიერული სიახლე:** 1. დესკრიპტული ეპიდემიოლოგიური კვლევით აჭარაში პირველად იქნა შესწავლილი ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა 1902-1912 წლებში; 2. აჭარაში 1902-2012 წწ. პირველად იქნა შესწავლილი ონკოლოგიური ავადობის დონეებისა და სტრუქტურული ცვლილების დინამიკა.

**მასალა და მეთოდები:** საარქივო მასალა, ძველი სამედიცინო ხელნაწერები, ისტორიები, ოქმები, სამედიცინო ნაშრომები. მოძიებული იქნა 1902-1912 წწ. (1905 წლის გამოკლებით) ქ.ბათუმის საავადმყოფოს წლიური ანგარიშები. XX საუკუნის 50-60-წლებების ონკოლოგიური ავადობის შესასწავლად გამოყენებული იქნა რ. ინაიშვილის, ლ. ჩარკვიანისა და რ. ქიქავას ნაშრომები. XX საუკუნის ბოლოსა და XXI საუკუნის დასაწყისის ავადობის შესწავლად გამოყენებული იქნა აჭარის ონკოცენტრის არქივში დაცული სამედიცინო დოკუმენტაცია.

**მიღებული მასალის ანალიზი.** აჭარაში 1902-1912 წლებში სულ გამოვლენილი იყო ავთვისებიანი სიმსივნის 235 შემთხვევა. მათგან ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურაში პირველ ადგილზე იყო საშვილოსნოს ყელის კიბო, II-ზე კანისა და რბილი ქსოვილების, III-ზე ტუჩისა და პირხახის, IV-ზე ძუძუს, V-ზე – კუჭის. საკმარის რაოდენობით იყო ასევე პაციენტები პირველადი კერის დაუდგენლად (იხ. ცხრილი 1). საყურადღებოა, რომ ფილტვის კიბოს არცერთი შემთხვევა არ იყო გამოვლენილი, რადგან 1902-1912 წლებში ფილტვის კიბოს დიაგნოსტიკა ვერ ხერხდებოდა, ვინაიდან რენტგენის პირველი აპარატი ბათუმის საავადმყოფოში მხოლოდ 1912 წელს დამონტაჟეს.

**ცხრილი 1. ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა ქ. ბათუმის საავადმყოფოს წლიური ანგარიშების მიხედვით 1902-1912 წლები**

№	ლოკალიზაცია	1902 1904	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	ჯამი	რანგი
1	ტუჩი		2	2	4	3	3	2	7	23	III
2	საყლაპავი	1	1	2			1			5	VIII
3	კუჭი	3	2	2	1	1	1	1	1	12	V
4	სწორი ნაწლავი		1	1			1	1		4	X
5	ხორხი		1		2			1		4	XI
6	ფილტვები									0	
7	საშვილოსნოს	1	2	5	9	8	8	13	9	55	I
8	ძუძუ	4	2	4	3		5	3	1	22	IV
9	ყბა-სახე	4	2			3				9	VII
10	თვალი	2	4	1			1		1	9	VIII
11	მუცლის ღრუ	1	4	2	4		1	1	3	16	VI
12	რბილი ქს, კანი ძვალი		3	2	5	15	7	3	3	38	II
13	სხვადასხვა	3	6	8	4	4	6	4	3	38	
14	ჯამი	19	30	29	32	34	34	29	28	235	

როგორც მეორე ცხრილიდან ჩანს, XX საუკუნის 50-იან წლებში /1950-54 წწ./ პირველ ადგილს ინარჩუნებდა საშვილოსნოს ყელის კიბო, II-ს ძუძუს, III-ს კანის, IV-ს კუჭი, ხოლო მეხუთეზე პირველად გამოჩნდა ფილტვის კიბი.

მესამე ცხრილიდან ჩანს, რომ 60-იან წლებში /1955-66 წწ./ პირველ ადგილზე გადავიდა კუჭის კიბო, II-ზე - კანის, III-ზე - ფილტვის, IV-ზე - საშვილოსნოს ყელის, ხოლო V-ზე ძუძუს კიბო. თუმცა აღსანიშნავია, რომ საშვილოსნოს ტანისა და ყელის გაერთიანების შემთხვევაში ეს ორგანო რანგით მესამე ადგილს იკავებს (ცხრილი 4).

**ცხრილი 2. ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა აჭარაში /პირველად დადგენილი/ აბსოლუტურ ციფრებში 1950-1954 წლები /რ.ინაიშვილის მიხედვით/**

№	ლოკალიზაცია	1950	1951	1952	1953	1954	ჯამი	%	რანგი
	ტუჩი	–	2	9	6	5	22	5,4	VII
	ენა	–	–	–	2	1	3	0,7	
	პირის ღრუ	3	–	–	–	–	–	0,7	X
	საყლაპავი	4	1	4	2	2	13	3,2	VIII
	კუჭი	8	15	7	9	10	49	12	IV
	სწორი ნაწლავი	–	5	1	3	2	11	2,7	VIII
	ხორხი	4	4	6	3	6	23	5,7	VI
	ბრონქები, ფილტვები	2	12	2	6	6	28	6,9	V
	საშვილოსნოს ყელი	12	14	18	22	26	92	22,6	I
	ძუძუ	5	7	32	12	6	62	15,2	II
	კანი	9	7	16	13	15	60	14,8	III
	სხვადასხვა	4	11	7	10	9	41	10,0	
	ჯამი	51	78	102	88	88	407	100	

XX საუკუნის ბოლოს - 80-90-ან წლებში /1983-1992 წწ./ სტანდარტიზირებული მონაცემებით 100.000 მოსახლეზე I ადგილზე გავიდა ფილტვის კიბო 30,2, II-ზე – კანის ავთვისებიანი სიმსივნეები – 26,6, III-ზე – ძუძუს -20,0, IV-ზე – კუჭის -17,0, V-ზე საშვილოსნოს ყელის 8,8 (ცხრილი 4).

ცხრილი 3. ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა აჭარაში 1955-1966 წწ. აბს. ციფრები //რ. ქიქავას მიხედვით			ცხრილი 4. ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა აჭარაში 1983-1992 წწ. სტანდარტიზირებული		
№	ლოკალიზაცია	აბს	№	ლოკალიზაცია	ACR
I	კუჭი	513	I	ფილტვი	30,2
II	კანი	444	II	კანი	26,6
III	ფილტვი	289	III	ძუძუ	20,0
IV	საშვილოსნოს ყელი	277	IV	კუჭი	17,0
V	ძუძუ	214	V	საშვილოსნოს ყელი	8,8
VI	საშვილოსნოს ტანი	135	VI	ხორხი	8,7
VII	ხორხი	132	VII	შარდის ბუშტი	8,0
VIII	ტუჩის	114	VIII	მსხვილი ნაწლავი	5,7
IX	შარდის ბუშტი	96	IX	სწორი ნაწლავი	5,1
X	საყლაპავი	91	X	საკვერცხეები	5,1
XI	ლიმფოსარკომა	58			

**ცხრილი 5. ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურა აჭარაში 2008-2012 წ.წ  
აბსოლუტურ ციფრებში**

ლოკალიზაცია	2008	2009	2010	2011	2012	ჯამი	რანგი
ფულტვი	73	98	108	98	104	481	I
ძუძუ	106	79	111	79	100	475	II
კანი	58	50	63	50	66	287	III
კუჭი	45	32	31	32	57	197	IV
პროსტატა	23	20	34	27	33	137	V
სწორი ნაწლავი	32	23	23	23	27	128	VI
საშ ყელი	19	25	20	17	26	107	VII
საშ ტანი	19	17	17	22	21	96	VIII
შარდის ბუშტი	18	14	21	16	26	95	VIII
ხორხი	22	21	12	25	12	92	X

XXI საუკუნის დასაწყისში 2008-12 წლებში პირველ ადგილზე კვლავ ფილტვის კიბოა, II-ზე ძუძუს, III-ზე კანის, IV-ზე კუჭის, V-ზე - პროსტატის, VII-ზე საშვილოსნოს ყელის (ცხრილი 5).

**დასკვნები**

1. აჭარაში ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურაში 1902-2012 წწ სხვადასხვა პერიოდში გამოვლენილი იქნა 10 ძირითადი ლოკალიზაციის კიბოს ავადობის დონეები და სტრუქტურული ცვლილებების დინამიკა.
2. აჭარაში 1902-55 წწ. გარემო ფაქტორების ექსპოზიციზიამ კიბოთი ავადობის სტრუქტურაში I ადგილზე გაიყვანა საშვილოსნოს ყელის კიბო. 60-ანი წლებიდან იწყება საშვილოსნოს ყელის კიბოთი ავადობის კლება, რაც დღესაც გრძელდება. მიზეზი შეიძლება განპირობებული იყოს საშვილოსნოს ყელის კიბოს წინააღმდეგ განხორციელებული პროფილაქტიკური ღონისძიებები.
3. კუჭის კიბო XX საუკუნის დასაწყისში იკავებდა IV ადგილს. 60-იან წლებში ეკავა I ადგილი (15-20 წელი). შემდეგ აღინიშნა მუდმივი კლება.
4. კანის კიბოთი ავადობა 110 წლის განმავლობაში სტაბილურად მერყეობს II—III ადგილებზე. კანის კიბოს ავადობის მაჩვენებელი აჭარაში, საქართველოს სხვა რეგიონებთან შედარებით მაღალია. რაც შეიძლება განპირობებული იყოს წლის განმავლობაში მოსახლეობაზე ულტრაიისფერი სხივების უფრო ხანგრძლივი ზემოქმედებით.
5. XX საუკუნის 60-იანი წლებიდან ქალთა პოპულაციაში ძუძუს კიბო სტაბილურად I ადგილზეა.
6. ფილტვის კიბოთი ავადობის მატების ტენდენცია იწყება 50-იანი წლებიდან და დღემდე აჭარის ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურაში იკავებს I ადგილს. ეს მაშინ, როდესაც საქართველოს სხვა რეგიონებში პირველი ადგილი ორივე სქესში ძუძუს კიბოს უკავია. ფილტვის კიბოს მაღალი ავადობა აჭარაში შესაძლოა გამოწვეული იყოს აჭარის მთიან რაიონებში თამბაქოს მოყვანითა და წარმოებით, თამბაქოს მოწვევის ღრმა ტრადიციებით, ბათუმის ნავთობ-გადამამუშავებელი ქარხანით, რომელიც წლების განმავლობაში აბინძურებს გარემოს, ასევე 80-იან წლებში ჩერნობილის ატომური ელექტრო სადგურის აფეთქების შედეგად ატმოსფეროს დაბინძურებით.

ამრიგად, აჭარაში 1902-2012 წწ იცვლებოდა გარემოსა და ცხოვრების წესთან დაკავშირებული ფაქტორები და მოსახლეობაზე მათი ექსპოზიციის დონეები. პერიოდულად იცვლებოდა კიბოს გამომწვევი ეტიოლოგიური ფაქტორების ზემოქმედება მოსახლეობაზე, რამაც გამოიწვია კიბოთი ავადობის აღნიშნული სტრუქტურა და დინამიკა.

## ლიტერატურა

1. გიორგაძე ნნ., კილაძე ჭ.ვ. შარდის ბუშტის სიმსივნეები და მათი მკურნალობა. აესშ, ბათუმი, 1960, ტ. 5, გვ. 3-10.
2. ქიქავა რ. შ., ჯიბლაძე ა. ვ. სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელების ზოგიერთი თავისებურება აჭარის ასსრ-ში. 1966 ბათუმი გვ. 11-12
3. ჩარკვიანი ლ.ი. საშვილოსნოს ინდუცირებული კიბოს შესახებ აესშ, ბათუმი, 1961, ტ. 6, გვ 80-90.
4. ხეჩინაშვილი გ.გ ქალის სასქესო ორგანოების კიბო, აესშ, ბათუმი, 1951, ტ 1, გვ. 44-54.
5. გაგუა რ., ტყეშელაშვილი ვ. ჯინჭარაძე მ. “ფილტვის კიბო ეპიდემიოლოგია და პრევენცია” ბათუმი 2000 წ.
6. ღვაშიჩავა რ., შავდია მ. ონკოლოგია თბილისი 2010 წელი გვ. 81-59
7. Финкельштейн Б.К случай удаления слепой и восходящей ободочной кишок по поводу рака. ПТОВБ, Батуми,1905, с. 60-61
8. Финкельштейн Б.К 4 случая полного иссечения верхней челюсти по поводу рака. ПТОВБ, Батуми,1905, с. 104-105
9. Инаишвили Р.Р основные принципы организации онкологической помощи населению Аджарии. Госыздат Аджарии ,Батуми. 1957
10. Кикава Р.С. “особенности распространения рака в Аджарской АССР” Москва 1971.

ა. ალადაშვილი; ა. ცალუღელაშვილი; თ. სამუშია; ბ. დვალი.

## კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მთლიანობის აღდგენა ჰარტმანის ოპერაციის შემდეგ

“ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის” ზოგადი ქირურგიის მიმართულება, “კიბოს კვლევის ცენტრი-მარტინ დაბელოფის ლაბორატორიის” ქირურგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ონკოქირურგიის რეზიდენტურა

A. Aladashvili, A. Tsalugelashvili, T. Samushia, B. Dvali

### Restoration of intestinal continuity after Hartmann's procedure

General Surgery Department of “New Vision University”, “Cancer Research Center - Martin D. Abeloff laboratory”, TSMU Residence course – Surgery-Oncology

#### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the morbidity and mortality of the attempted reversal of Hartmann procedure. **Methods:** We retrospectively studied 22 patients undergoing bowel reconstruction after Hartmann procedure at the National Cancer Center, General Surgery Department and “Cancer Research Center - Martin D. Abeloff laboratory” in the period from January 2009 until November 2013. We evaluated the intraoperative and postoperative complications. **Results:** The mean age of patients undergoing operation for intestinal transit reconstruction after the Hartmann colostomy was 52.2 years, and 12 male patients. The average length of stay of the colostomy was 12.6 months (range 3-74 months). Mean operative time was 320 minutes (range 170-780 minutes). The successful restoration of intestinal transit was achieved in 21 patients (94,45%). One patients had anastomotic leak (4,54%) and six had various complications (total 31,81%). There was one death (4.54%) in patients with anastomotic leak and abdominal sepsis. **Conclusion:** Results of our study and various other papers justify a randomized clinical study shows that Restoration of intestinal continuity after Hartmann's procedure is not a benign operation and it's necessary to investigate the one-stage concept with primary anastomosis against the Hartmann's procedure and its reversal. **Key words:** Hartmann procedure, Anastomotic leak, Morbidity, Mortality.

#### საკითხის აქტუალობა:

ჰენრი ალბერტ ჰარტმანმა 1921 წელს საფრანგეთში მოაწოდა რექტოსიგმური კუთხის ობსტრუქციული რეზექციის ოპერაციული ტექნიკა, რომელიც გულისხმობდა პრეპარატის მოშორების შემდეგ პროქსიმული ტაკვის ტერმინალურ კოლოსტომად ფორმირებას და დისტალური, სწორი ნაწლავის ტაკვის ყრუდ დახურვას [3]. როგორც წესი, ხსენებული მანიპულაცია გამოიყენება მსხვილი ნაწლავის ობტურაციული გაუვალობით გართულებული კიბოს და დივერტიკულიტის დროს, როდესაც პირველადი ანასტომოზის ფორმირების რისკი მეტად მაღალია და სხვადასხვა ლიტერატურული მონაცემებით 10%-დან 50%-მდე მერყეობს, ხოლო სიკვდილობა 28%-ს აღწევს [1]. უკანასკნელ წლებში გამოქვეყნებულ შრომებში ასახულია რეზექციის შემდგომი პირველადი ანასტომოზების და ობსტრუქციული ორეტაპიანი ოპერაციების შედარებითი ანალიზი. 953 მსხვილი ნაწლავის დივერტიკულის შემთხვევაში (57% რეზექცია და 43% ჰარტმანის პროცედურა), ობსტრუქციულმა ორეტაპიანმა რეზექციამ აჩვენა

სიკვდილობის უფრო მაღალი ციფრი (4,9% და 15,1%), თუმცა პერიტონიტით (Hinchey III; IV) გართულებისას ეს მაჩვენებელი თითქმის თანაბარია (14,1% და 14,4%), Meyer-მა შეისწავლა 8825 პაციენტი კოლინჯის კიბოთი, მათგან 422 - ს (4,8%) ობტურაციული გაუვალობის, მუცლის ღრუში ანთებითი პროცესის, ქირურგის განწყობის გამო შეუსრულდა ჰარტმანის ოპერაცია და თავი იქნა შეკავებული პირველადი ანასტომოზის ფორმირებისგან [4].

**კვლევის მიზანი:** წინამდებარე ნაშრომის მიზანია ჰარტმანის ოპერაციის შემდგომი რეკონსტრუქციულ-აღდგენითი ოპერაციების გართულებათა სიხშირის და სიკვდილობის შესწავლა.

### **პაციენტები და გამოყენებული მეთოდიკა:**

ჩვენ ჩავატარეთ 22 პაციენტის ისტორიათა რექტოსკოპიური ანალიზი (დიაგნოზი: სიგმის დისტალური მესამედი, რექტოსიგმური კუთხის და სწორი ნაწლავის ზემო ამპულური ნაწილის კიბო, მორფოლოგიური შენებით ყველა შემთხვევა adenocarcinoma G<sub>1-3</sub>, UICC II-III st, T<sub>3-4</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>), პაციენტთა ეს კოპორტა მკურნალობის კურსს გადიოდა 2009-12 წლებში ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრის კოლოპროქტოლოგიურ განყოფილებაში (გამგე პროფესორი ილია ბაქრაძე), ხოლო 2013 წლიდან “კიბოს კვლევის ცენტრ - მარტინ დაბელოვის ლაბორატორიაში” (ხელმძღვანელი პროფესორი ალექსანდრე თავართქილაძე). 12 (54,5%) პაციენტს ჩაუტარდა ქიმიოთერაპია ადიუვანტურ რეჟიმში. კვლევაში ავადმყოფთა ჩართულობას განსაზღვრავდა რეკონსტრუქციულ-აღდგენითი ოპერაციების შემდეგი სახეები: კოლოსტომის ლიკვიდაცია, რეკონსტრუქცია და ანასტომოზის ფორმირება დისტალურ ტაკეთან პრევენტიული სტომით ან მის გარეშე, ცირკულური სტეპლერით ან მანუალურად. Duhamel - ის პროცედურა [5] (მოწოდებული Hirschsprung-ის დაავადების სამკურნალოდ Swenson-ის ოპერაციის პარალელურად). მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა სტიუდენტის T კრიტერიუმით.

### **მიღებული შედეგები და მათი განსჯა:**

კვლევაში ჩართულ პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 23-დან 67-წლამდე (საშუალო ასაკი 52,1). 12 მამაკაცი, 10 ქალი. რადიკალურ ოპერაციასა და რეკონსტრუქციულ ჩარევას შორის დროის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 12,6 თვეს. ყველა შემთხვევაში ოპერაცია ნაწარმოები იქნა ღია წესით, მიდგომა ქვემო-შუა ლაპარატომია. კოლოსტომის ლიკვიდაცია, რეკონსტრუქცია და ანასტომოზის ფორმირება დისტალურ ტაკეთან პრევენტიული სტომით (14) და მის გარეშე (4). Duhamel -ის ოპერაცია შესრულდა 3 შემთხვევაში და სამივე შემთხვევაში დისტალური ტაკეთის უკანა კალთის დამუშავების და შექმნილ გვირაბში ჩატანის შემდეგ ტრანსპლანტანტის სიცოცხლის უნარიანობის გაზრდის მიზნით აუცილებელი გახდა კოლონჯის ელენთის კუთხის მობილიზაცია. ცირკულური სტეპლერი გამოყენებულ იქნა 8 პაციენტთან, დანარჩენ 10-თან ანასტომოზი ჩამოყალიბდა მანუალურად პირით-პირში ორსართულიანი კვანძოვანი ნაკერებით (7) და ე.წ. შმიდენის ნაკერით (3). ოპერაციის საშუალო დრო 320 წუთი, საწოლზე დაყოვნება 11 დღე, ჰემოტრანსფუზია აუცილებელი გახდა 4 - ჯერ. წარმატებული შედეგი განხორციელდა 21 შემთხვევაში (95,45%), ანასტომოზის ფორმირების 18-ვე შემთხვევაში შემოწმდა მისი მთლიანობა, მიუხედავად ამისა, 50%-ში ჩამოყალიბდა პრევენტიული სტომა, ეს მიდგომა ქირურგის არჩევანია.

გართულებათა სახეობანი და სიხშირე წარმოდგენილია ცხრილში #1: ანასტომოზის უკმარისობა 2, ჩირქოვან-სეპტიური 1, სასუნთქი სისტემის მხრივ 2, სანგვისი 1, თრომბოემბოლური 1.

გართულებათა სახეობანი და სიხშირე (პროცენტული მაჩვენებლები)

გართულების სახე	%
ანასტომოზის უკმარისობა	9,09
ჩირქოვან-სეპტიური	4,54
რესპირატორული სისტემის	9,09
სანგვისი	4,54
თრომბოემბოლური	4,54
სულ	31,81

დაფიქსირდა Exitus letalis ერთი შემთხვევა, სიკვდილის მიზეზი: ანასტომოზის უკმარისობის ფონზე განვითარებული აბდომინური სეფსისი. პაციენტის სოციალური რეაბილიტაციის გამო ჩატარებული ოპერაციების შემდეგ, ისეთი ავტორიტეტული კლინიკა, როგორცაა ჰეიდელბერგის Universitätsklinik, 2011 წლის სტატიაში გართულებათა სიხშირეს წერს 49%-ს [1]. ასევე, ჩვენი კვლევებიდან მიღებული შედეგების ანალიზიდან გამომდინარე მიგვაჩნია, რომ საკითხის გადასაწყვეტად საჭიროა მულტიცენტრული, რანდომიზებული კვლევის ჩატარება პაციენტთა სტატისტიკურად სარწმუნო რაოდენობაზე.

## References

1. Alizai PH, Schulze-Hagen M, Klink CD, Ulmer F, Roeth AA, Neumann UP, Jansen M. Primary anastomosis with a defunctioning stoma versus Hartmann's procedure for perforated diverticulitis-a comparison of stoma reversal rates. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Aug 3, pp 235-43.
2. Antolovic D, Reissfelder C, Ozkan T, Galindo L, Büchler MW, Koch M, Weitz J. Restoration of intestinal continuity after Hartmann's procedure - not a benign operation. Are there predictors for morbidity? *Langenbecks Arch Surg.* 2011, pp 989-96.
3. Hartmann, H.: 30th Congress Francais de Chirurgie-Process, Verheaux, Memoires, et Discussions, 1921, 30: p 411.
4. Rodrigo Gomes da Silva; Geraldo Rosendo de Castro Júnior; Carmencita Livia Macartti Ferreira; Magda Maria Profeta da Luz; Sérgio Alexandre da Conceição; Antônio Lacerda-Filho Reconstrução de trânsito intestinal após confecção de colostomia à Hartmann (Restoration of intestinal continuity after Hartmann's procedure). *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões Rev. Col. Bras. Cir.* vol.37 no.1 Rio de Janeiro 2010 Jan./Feb, pp 017-22.
5. Swenson O "My early experience with Hirschsprung's disease". *J. Pediatr. Surg.* **24** (8): (1989). 839-44; discussion pp 844-5.

Г.А.АМБАРЦУМЯН

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЕМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ

*Национальный Центр Онкологии им. В.А.Фанарджяна, Армения*

G.A.Hambardzumyan

**The results of surgical treatment of gastric cancer in various volume  
of lymph node dissection**

*National Center of Oncology after V.A. Fanarjyan, Republic of Armenia*

**Abstract**

Comparative assessment of results of surgical treatment of gastric cancer (2000-2007гг) has been done in this work.

Patients were divided in two groups: I group includes 186 surgeries with D1 lymph node dissection and II group-317 surgeries with D2/3 extended lymph node dissection without pancreato-splenectomy. Totally 503 radical surgeries were performed.

Postoperative complications were observed in 31 patients (16.6 %) of first group and in 61 patients of second group (19.2 %). The mortality was 9,1 % (17 patients) in the I group, and 9.7% (31 patients) in the II group. In D1 group the rate of lymph node metastasis were 35 %, whereas in D2/D3 group - 51.1 % ( $p \leq 0.0001$ ). The three-year survival rate in D1group -  $48.3 \pm 3.7$ , in D2/3 group -  $69.7 \pm 2.6$  ( $p = 0.006$ ). The 3 years diseases free survival was  $41.9 \pm 3.6$  in D1group and  $64.9 \pm 2.7$  in D2/3 group. The 5-years survival was  $12.4 \pm 2.4$  in D1group and  $32.2 \pm 2.6$  in D2/3 group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy provides locoregional control, improves the short term general and diseases-free, and 5-years survival rate without deterioration of direct postoperative results of treatment.

Key words- gastric cancer, extended lymphadenectomy, survival rates

Улучшение непосредственных, ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка до настоящего времени остается актуальной задачей. Гастрэктомия и субтотальная резекция желудка являются основными методами лечения рака желудка. Грозным осложнением в ранние сроки после операции остается несостоятельность швов анастомозов, культи желудка и двенадцатиперстной кишки. Это является одной из причин неблагоприятных исходов (5; 9).

Одной из основных причин неудовлетворительных ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка является локо-регионарное рецидивирование заболевания, частота которого, по данным ряда авторов (4; 5), может достигать 20-40%. В то же время совершенствование техники оперативных вмешательств, особенно выполнение расширенных и расширенно-комбинированных операций, позволяет повысить радикализм вмешательства и сократить число локорегионарных рецидивов до 9-10% за счет широкого удаления потенциально пораженных метастазами лимфатических узлов и клетчатки регионарных зон (11,1, 6, 3).

Оппоненты этого метода лечения, такие как, Bonenkamp J.J(1995), A.Cuchieri (1996), на основании рандомизированных исследований в Европе пришли к заключению, что лимфаденэктомия не столь эффективна, как об этом сообщается японскими авторами, и сопровождается более высокими показателями летальности и послеоперационных осложнений. Имеющиеся в литературе противоречивые данные о результатах расширенных операций (12,8,9) явились побудительной причиной проведения собственного исследования.

Целью нашего исследования была оценка непосредственных, ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка в зависимости от объема лимфодиссекции.

Нами в НЦО им. В.А.Фанарджяна проведена сравнительная оценка результатов хирургического лечения рака желудка в двух группах: I группа – 186 операции с стандартным объемом диссекции D1 и II группа-317 операций с модифицированно-расширенным объемом лимфодиссекции (D2/3)

без панкреато-спленэктомии. Всего выполнено 503 радикальных операций при раке желудка. Гастрэктомия выполнена у 180 (35.7%) пациентов, субтотальная проксимальная резекция желудка – у 27 (5.36%), субтотальная дистальная резекция желудка – у 296 (58.8%) больных

В ближайшем послеоперационном периоде после 186 стандартных операций осложнения возникли у 31 (16.6%) больного, умерло 17 (9,1%), после 317 расширенных операций осложнения наблюдались у 61(19.2%) с послеоперационной смертностью 31(9.7%) больных (разницы статистически не достоверны). *Таблица 1*

*Таблица 1.*

*Частота и структура осложнений после стандартных (D1) и расширенных(D2/D3) операций*

Осложнения	D1 группа	D2-D3 группа
	n= 186 абс. и %	n=317 абс. и %
Пневмония	1.07%))2	5.04%))16
Экссудативный плеврит	1.07%))2	8.8%))28
Инфаркт миокарда	–	0.9%))3
ТЭЛА	–	03%))1
Тромбофлебит	0.53%))1	0.9%))3
Панкреатит	–	1.2%))4
Гипертермия>38 градусов более 2 недель	0.53%))1	0.9%))3
Лимфорей более 5 суток	–	7.7%))20
Выраженная дисфункция кишечника	0	1.2%))4
Анастомозит	1.07%))2	1.2%))4
Внутрибрюшное кровотечение	0	0.67%))2
Кишечная непроходимость	0.53%))1	1.57%))5
Обширное нагноение лапаротомной раны	0.53%))1	1.57%))5
Внутрибрюшной абсцесс	2.68%))5	1.8%))6
Недостаточность швов анастомоза	6.9%))13	3.15%))10
Разлитой перитонит	3.7%))7	0.9%))3
<i>Число пациентов с осложненным течением послеоперационного периода</i>	<i>16.6%))31</i>	<i>19.2%))61</i>

Как видно из таблицы 2, частота послеоперационных осложнений и летальности в обеих группах (D1/D2/3) достоверно не отличаются друг от друга. Можно констатировать, что внедрение расширенной лимфодиссекции в практику не сопровождается ростом числа осложнений и летальности.

Морфологически исследованы 503 препарата желудка с сальниками и регионарными лимфатическими узлами. В группе стандартных операций D1 частота метастазирования составила 35%, тогда как в группе расширенных операций D2/D3 – 51.1% ( $p \leq 0.0001$ ). Количество удаляемых лимфатических узлов в группе стандартных операций составляет от 2 до 5, тогда как в группе расширенных операций – от 16 до 27. Следует отметить, что увеличение частоты лимфогенного метастазирования в группе расширенных операций является следствием более объективной оценки распространенности опухолевого процесса, т.е. более достоверного стадирования и повышения радикализма вмешательства. На основании этих данных можно сделать вывод, что около 16.1% пациентов мигрируют в группу с большей распространенностью процесса.

Мы применили актуальный метод вычисления выживаемости, рекомендуемой JRS GC, с

использованием лонгрангового теста при сравнении кривых выживаемости. Трехлетняя актуриальная выживаемость в группе D2/3 составила  $69.7 \pm 2.6$ , а в группе D1 –  $48.3 \pm 3.7$ . Разница статистически достоверна ( $p=0.006$ ). Таблица 2

Таблица 2

Трехлетняя выживаемость (в %) при лимфодиссекции D1 и D2-3

Лимфо-диссекция	Кол-во больных	N-	N+	Общая трехлетняя выживаемость		Доверительный интервал с достоверностью 95% (t=2)
				абс.	P±m	
D2-3	317	48.9	51.1	221	$69.7 \pm 2.6$	63.6-74.0
D1	186	64.5	35.5	90	$48.3 \pm 3.7$	40.9-55.7

Полученные данные трехлетней безрецидивной выживаемости достоверно лучше в группе D2/3 ( $64.9 \pm 2.7$ ) по сравнению с аналогичными в группе D1 ( $41.9 \pm 3.6$ ). Таблица 3

Таблица 3

Трехлетняя безрецидивная выживаемость (в %) при лимфодиссекции D1 и D2/D3

Лимфо-диссекция	Кол-во больных	N-	N+	Общая трехлетняя безрецидивная выживаемость		Доверительный интервал с достоверностью 95% (t=2)
				абс.	P±m	
D2-3	317	48.9	51.1	206	$64.9 \pm 2.7$	63.6-74.0
D1	186	64.5	35.5	78	$41.9 \pm 3.6$	40.9-55.7

Данные о безрецидивной выживаемости свидетельствуют, что рецидив заболевания развился у  $35.2 \pm 2.7$  (111) больных в группе расширенных операций и у  $58.1 \pm 3.6$  (108) больных с стандартным объемом операций ( $p < 0.0001$ ). По характеру рецидивирования в группе стандартных операций они были локорегионарными (по верхнему и нижнему краю поджелудочной железы, в гепатодуоденальной связке с развитием желтухи), а в группе расширенных операций рецидив представлен в виде дистантных гематогенных метастазов и диссеминации по брюшине.

Показатель безрецидивной выживаемости за данный период наблюдения значительно улучшился после расширенных вмешательств ( $64.9 \pm 2.7$  при D2/3 и  $41.9 \pm 3.6$  при D1;  $p=0.001$ ) во всех стадиях заболевания, что также свидетельствует о повышении радикализма и целесообразности выполнения расширенных операций в хирургическом лечении рака желудка.

При наличии метастазов в лимфоузлах 51.1% расширенные вмешательства улучшили трехлетнюю выживаемость по сравнению со стандартными операциями на 20.8% с ( $48.3\%$  до  $69.1\%$ , соответственно).

На наш взгляд, тенденция к росту выживаемости обусловлена более полным локальным контролем в результате расширенных вмешательств. Улучшение показателей 5-летней выживаемости характеризует лечебный потенциал расширенных операций, обусловленный превышением объема лимфодиссекции степени лимфогенного метастазирования (таблица 4).

Таблица 4

5-летняя выживаемость (в %) при лимфодиссекции D2/D3 и D1

Лимфо-диссекция	Кол-во больных	N-	N+	Общая 5-летняя		Доверительный интервал с достоверностью <b>95%(t=2)</b>
				Выживаемость Абс	Р±m	
D2/D3	317	48.9	51.1	102	32.2±2.6	27.0-37.4
D1	186	64.5	35.5	23	12.4±2.4	7.6-17.2

Таким образом, как показало данное исследование, расширенные операции при раке желудка обеспечивают локорегионарный контроль, улучшают ближайшие показатели трехлетней общей и безрецидивной, а также 5-летней отдаленной выживаемости без ухудшения непосредственных результатов лечения

## Литература

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования. Практич. Онкология 2001; 3(7): 9-17.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва, Практика, 455 стр., 1999
3. И.С.Стилиди, С.Н.Неред. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Практич. Онкология т. 10, № 1-2009.
4. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Федоров Д.А. Лимфогенное распространение рака желудка и его клиническое значение. //Анналы Хирургии 1997, N5, стр.32-36.
5. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Степанов С.О. Осложнения и летальность после расширенных операций при раке желудка. // Российский онкологический журнал, 1999, стр.6-9.
6. А.Ф.Черноусов., С.А.Поликарпов., Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка, Москва 2000., с.159.
7. Bonenkamp J.J; Songun I; Hermans J.et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet, 1995 Mar25, 345:8952, -pp.745-748.
8. J.J.Bonenkamp, J.Hermans, M.Sasako, C.J.H.van de Velde. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Eng J Med 1999; 340:908-14.
9. Bozzetti F; Regalia E; Bonfanti G; Doci R;Ballarini D;Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach.. //Br.J.Surg. 1990, 77(1): -pp. 53-56.
10. Cuschieri A; Fayers P; Fielding J; et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer:preliminary results of the MRC randomized controlled Surgical trial. //The surgical Cooperative Group. Lancet, 1996 Apr 13, 347:9007, -pp.995-999.
11. Kinoshita T., Maruyama K., Sasako M., Okabayashi K. Lymph node dissection for gastric cancer.-A comparative study of pancreatectomy and pancreas preserving operation.// Nippon-Gekka-Gakkai-Zasshi 1992, 93(2): -pp.128-132.
12. Maruyama K. Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extend of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Langenbeck's Arch Surg 1999;384:149-157.

## ავტორთა საყურადღებოდ!

1. ორიგინალური სტატია უნდა წარმოადგინოთ ერთ ეგზემპლარად. დაბეჭდილი 1,5 ინტერვალით, შრიფტის ზომა - 12 პუნქტი; ქართული ტექსტი აკრეფილი უნდა იყოს შრიფტით GeoDumba ან LitNusx, რუსული და ინგლისური - შრიფტით TimesNewRoman, ფორმატში Microsoft Word ან Page Maker . სტატია წარმოადგინეთ დისკზე.

სტატიის მოცულობა არ უნდა იყოს 4 გვერდზე ნაკლები და 7 გვერდზე მეტი. სტატია უნდა შეიცავდეს ციტირებული ლიტერატურის სიას და რეზიუმეს ინგლისურ ენაზე (არა უმეტეს 0,5 გვ.). ილუსტრაციები და სურათების წარწერები უნდა წარმოადგინოთ ცალ-ცალკე. მიმოხილვითი და ზოგადთეორიული სტატიების მოცულობა უნდა შეთანხმდეს ჟურნალის რედაქციასთან.

2. პირველ გვერდზე მიუთითეთ: 1) ავტორის (ავტორების) გვარი და ინიციალები; 2) სტატიის სათაური; 3) კათედრა, ლაბორატორია ან ორგანიზაცია, სადაც შესრულდა სამუშაო, ქალაქი, ქვეყანა.
3. ფოტოები წარმოადგინეთ ერთ ეგზემპლარად, მეორე მხარეს იწერება სურათის ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური და სურათის ორიენტაცია. მიუთითეთ სურათების განლაგების ადგილი ტექსტში. მიიღება მონტაჟებიც. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე.
4. ტექსტში ბიბლიოგრაფიული მითითებები აღნიშნეთ ნომრით კვადრატულ ფრჩხილებში ლიტერატურის ნუსხის შესაბამისად. ლიტერატურის სამიუბელში ავტორები დაასახელებთ ანბანის მიხედვით. მიუთითეთ ნაშრომის სახელწოდება, გამომცემლობა, წელი, ტომი, ნომერი და გამოშვება, გვერდების აღნიშვნით.
5. სტატიას ბოლოში ერთვის პირველი ავტორის ხელმოწერა, სამეცნიერო ხარისხი და წოდება, მისამართი და ტელეფონის ნომერი.
6. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია იტოვებს უფლებას შეასწოროს და შეამოკლოს ჟურნალში გამოსაქვეყნებელი სტატია რეცენზენტის შენიშვნის გათვალისწინებით.

ხელნაწერები, რომლებიც არ შეესაბამება აღნიშნულ წესებს, უბრუნდება ავტორს განხილვის გარეშე. ამონაბეჭდი ავტორებს არ ეგზავნება.

სტატიის ელექტრონული ვერსია გამოაგზავნეთ მისამართზე [gsco.ge@gmail.com](mailto:gsco.ge@gmail.com)

## INFORMATION FOR AUTHORS

1. Original article should be presented in one copy, on a disk (CD), in Microsoft Word or Page Maker formats. Font size 12, space 1.5; For Georgian text use the fonts GeoDumba or LitNusx, for Russian and English texts – Times NewRoman.

Submitted articles should not be not less than 4 and more than 7 typed pages, including the abstract and the list of references. Notes to the photos and illustrations are to be submitted separately. The size of the reviews and general theoretical articles must be agreed with the editorial board.

2. Page 1 should include: 1) the author/authors' names and initials; 2) the title of the article; 3) the department, laboratory and institution (city, country) where the work has been carried out.
3. Photos should be submitted in a single copy, with notes (number of the photo, title of the article, author's name and location within the text) on its back side. Photomontages are also accepted, with notes presented separately.

4. References cited in the text should be numbered in square brackets in accordance with the list of references. List the authors in alphabetical order. The author, title of the article, place of publication, publishing house, publication year, volume, number, edition number, pages (from-to) should be indicated.

5. At the end of the article, signature of first author must be affixed along with the academic degree, address and the phone number.

6. The editorial board retains the right to shorten and edit the articles sent, taking into the consideration the reviewer's remarks.

Manuscripts not prepared according to the instructions will be returned to the authors without consideration. The reprints will not be sent to the authors.

Electronic version of the article should be sent to the address: [gsco.ge@gmail.com](mailto:gsco.ge@gmail.com)