

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა: ტრანსლაციური მედიცინა

**ივანე კილაძე**

**ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (NSCLC) IIIA სტადიის დროს  
ქირურგიული მკურნალობის და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შედარება  
დეფინიტიურ ქიმიო-რადიოთერაპიასთან**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:  
პროფესორი მერაბ კილაძე  
აკადემიკოსი ფრიდონ თოდუა

თბილისი  
2021

## აბსტრაქტი

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი IIIA სტადიის კიბოს (NSCLC) ქირურგიული მკურნალობის და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შედარება დეფინიტიურ ქიმიო-რადიოთერაპიასთან

**შესავალი:** ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის ფილტვის კიბოს თავისი სიხშირით და სიკვდილობის მაჩვენებლით პირველი ადგილი უჭირავს. ფილტვის IIIA სტადიის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მკურნალობა თორაკალურ ონკოლოგიაში ერთ-ერთ მთავარ საკამათო საკითხს წარმოადგენს. ქირურგიული მკურნალობა დღემდე საკამათო საკითხად რჩება. არ არსებობს მკურნალობის სტანდარტი და იგი მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული.

ზემოთაღნიშნული საკამათო საკითხებიდან გამომდინარე ჩავატარეთ კვლევა, რომელიც ფოკუსირებული იყო IIIA სტადიის მქონე პაციენტთა მკურნალობაზე.

**მეთოდები:** რეტროსპექტულ, მულტიცენტრულ, კვლევაში მონაწილეობდა 75 პაციენტი ფილტვის IIIA სტადიის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დიაგნოზით. პაციენტები ორ კლინიკურ ქვეჯგუფად დაიყო: I ქვეჯგუფი - 39 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა, შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და II ქვეჯგუფი - 36 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია.

მოცემულ ჯგუფებს შორის გამოთვლილ და შედარებულ იქნა საშუალო საერთო გადარჩენადობის, ერთწლიანი გადარჩენადობის და მკურნალობის შემდგომი გართულებების სიხშირე და სტრუქტურა.

**შედეგები:** პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 60 (56.1-62.0) და 63 (58.7-63.9) წელი, შესაბამისად ქირურგიულ და ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფებში. ორივე ჯგუფში პაციენტთა დაახლოებით 90%-ს მამაკაცები შეადგენდნენ. გაანალიზებული

შემთხვევებიდან 92%-ს ქირურგიულ და 89%-ს ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფში ECOG სისტემით შეფასდა 0-1 ქულით. ბრტყელუჯრედოვანი კიბო ჰისტოლოგიურად ყველაზე გავრცელებული იყო - 46% ქირურგიულ და 58% ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფებში.

შეფასებულ იქნა გადარჩენადობის პარამეტრები. საშუალო საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელმა ქირურგიულ ქვეჯგუფში 18.0 თვე (95% საიმედოობის ინტერვალი, 10.6-25.3), ხოლო ქიმიო-რადიოთერაპიულ ჯგუფში 19.0 თვე შეადგინა (95% საიმედოობის ინტერვალი, 16.6-21.3), თუმცა ეს განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავებული. მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა ერთწლიანი გადარჩენადობის მხრივაც (69% და 64% შესაბამისად ქირურგიული და ქიმიო-რადიოთერაპიული ქვეჯგუფებისთვის,  $p=0.623$ )

ქირურგიულ ქვეჯგუფში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენა იყო ანემია (18.7%) ხოლო არაჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენებიდან 4 პაციენტში (10.2%) განვითარდა თრომბოემბოლია. ქიმიო-რადიოთერაპიულ (CHRT) ქვეჯგუფში ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენა იყო ეზოფაგატი, რომელიც 16 პაციენტში (44.4%) გამოვლინდა. 6 შემთხვევაში (16.6%) ადგილი ჰქონდა ანემიას, ხოლო 3 შემთხვევაში (8.3%) ფებრილური ნეიტროპენია განვითარდა.

მკურნალობასთან დაკავშირებული სიკვდილი დაფიქსირდა ხუთ შემთხვევაში: მათგან 3 ქირურგიულ ქვეჯგუფში (ორი ფილტვის ემბოლიით და ერთი კარდიოლოგიური გართულებებით) და 2 ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფში (ორივე ფილტვის ემბოლიით). მკურნალობით გამოწვეული გართულებების მხრივ ქვეჯგუფებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა არ დადგენილა.

**დასკვნები:** კვლევამ აჩვენა, რომ ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს დროს ორივე მეთოდი შეიძლება თანაბარი წარმატებით იქნას გამოყენებული. ჩვენი კვლევის მონაცემებით ჯგუფებს შორის არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება,

როგორც 1-წლიანი გადარჩენადობის, ასევე საშუალო საერთო გადარჩენადობის მხრივ. ქირურგიული ჩარევის ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიით და დეფინიტიურ ქიმიო-სხვიური თერაპიის ადრეული გართულებებს შორის არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება.

ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს დროს არჩევის მეთოდია პირველადი ქირურგიული ჩარევა და ამავდროულად პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა და თანმხლები დაავადებები მნიშვნელოვანი ფაქტორებია მკურნალობის ტაქტიკის გადაწყვეტილებაში

აუცილებელია ჩატარდეს პროსპექტული, ფართომასშტაბიანი კვლევა ამ საკითხზე, რათა ზუსტად განისაზღვროს პაციენტთა ჯგუფები, რომლებშიც იქნება ნაჩვენები ქირურგიული ჩარევის უპირატესობები.

## **Surgery with adjuvant chemotherapy versus definitive concurrent chemoradiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer (NSCLC)**

**Objectives:** Treatment of stage IIIA NSCLC requires multidisciplinary co-operation in order to deliver appropriate local and systemic therapies for the various subgroups. Management of stage IIIA NSCLC continues to be challenging, there are no definitively proven optimal approaches and treatment selection in a multidisciplinary team meeting is of paramount importance.

We compared stage IIIA patients (T4N0-1, T3N1, T1-2N2) who were treated with resection followed by adjuvant chemotherapy with patients who received definitive chemoradiotherapy (CH-RT).

**Methods:** This retrospective study is based on 75 patients attending two cancer centers in Tbilisi between 2014 and 2016. Patients were treated either with resection followed by adjuvant chemotherapy (Surgical arm) or a regimen of chemoradiation alone (CHRT arm). Kaplan-Meier curves were used to compare survival outcomes between groups, as well as treatment complications were analyzed.

**Results:** The medical records of 75 patients (39 surgical arm and 36 CHRT arm) were reviewed. The mean age was 60 (56.1-62.0) and 63 (58.7-63.9) in surgical and CHRT arms respectively. More than half of patients in both arms were with squamous cell histological type (51% and 61% respectively).

The extent of surgical resection was lobar or greater. (15 lobectomies and 24 pneumonectomies). All patients had undergone complete mediastinal lymph node dissection.

Median survival in surgical arm was 18.0 month (95% confidence interval, 10.6-25.3) compared to 19.0 month (95% confidence interval, 16.6-21.3) in CHRT arm and this difference was not statistically significant. No difference in the 1-year survival was observed between surgical and CHRT arms (69% vs 64%, respectively.  $p= 0.623$ ).

In CHRT arm most common adverse event was esophagitis (Grade 2) in 16 (44.4%) patients. In surgical arm only one severe bleeding developed and reoperation was performed. Two patients

had wound healing problems. Within 1 month 5 treatment related deaths occurred: 3 patients in the surgical arm (two pulmonary embolus and one cardiac complication) and 2 patients in CHRT arm (two pulmonary embolus). In terms of treatment complications, no statistically significant difference was found among the treatment arms

**Conclusions:**

The authors acknowledge that one multimodality treatment has not been shown to be superior to another and conclude the benefits and harms are fairly closely matched. A treatment strategy with primary surgery and adjuvant chemotherapy is neither clearly better nor clearly worse than chemoradiotherapy.

These results seem to indicate primary surgery as the treatment of choice for stage IIIA in selected patients whenever a complete resection is thought to be technically feasible and the patient's conditions compatible with the extent of the planned surgery. Our data highlight the need to develop new therapies that may result in more patients being viable surgical candidates. Further prospective studies are of paramount importance to address this issue.

**Key words: Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), chemoradiotherapy, surgery, adjuvant chemotherapy.**

## სარჩევი

შესავალი-----	1
პრობლემის აქტუალობა-----	4
კვლევის მიზნები და ამოცანები-----	7
მეცნიერული სიახლე -----	8
ლიტერატურის მიმოხილვა -----	9
ფილტვის კიბოს სტადირება -----	9
IIIA სტადიის კლინიკური დეფინიცია-----	12
პროგნოზული ფაქტორები -----	14
რეზექტაბელობის განსაზღვრება -----	16
ქირურგიული ჩარევა IIIA/N2 სტადიის დროს -----	18
ლობექტომია vs პნევმონექტომია-----	24
შიდაინსტიტუციონალური მრავალფეროვნება-----	29
კვლევის მეთოდები და მასალა -----	31
კვლევის პროექტის სტრუქტურა -----	33
პაციენტების კლინიკური დახასიათება -----	34
სტატისტიკური მეთოდები -----	51
მკურნალობის შედეგები -----	52
დისკუსია -----	57
დასკვნა -----	69
პრაქტიკული რეკომენდაციები -----	70
გამოყენებული ლიტერატურა -----	71
სამეცნიერო პუბლიკაციები ნაშრომის თემაზე -----	86

## ცხრილები და გრაფიკები

ცხრილი #1. სტადირება. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017

ცხრილი #2. TNM-ის მე-8 გამოცემა

სურათი #1 პნევმონექტომია/ლობექტომია

ცხრილი #3. პაციენტთა განაწილება მკურნალობის მეთოდსა და TNM სტადიის მიხედვით

გრაფიკი #1. ქიმიო-რადიოთერაპიის სქემა

სურათი #2 პნევმონექტომია

სურათი #3 ლიმფოდისექცია

სურათი #4 პნევმონექტომია/ლიმფოდისექციის შემდგომ

სურათი #5. 6. 7 გულმკერდის გვერდითი კედლის რეზექცია

სურათი #8,9,10. პნევმონექტომია, პერიკარდიოტომიით და ნაწილობრივი პერიკარდექტომიით, დიაფრაგმის ნერვის რეზექციით და გაფართოვებული ლიმფადენექტომიით.

სურათი #11,12,13. მარჯვენამხრივი გაფართოვებული პნევმონექტომია, ლიმფადენექტომია, დიაფრაგმოტომია და დიაფრაგმის რეზექცია, ბიფურკაციის მიდამოში ტრაქეისა და მარცხენა მთავარი ბრონქის რეზექცია ტრაქეო-ბრონქო ანასტომოზის ფორმირებით

გრაფიკი #2. სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში გამოყენებადი ქიმიოთერაპიული სქემები

სურათი #14. სხივური თერაპიის დაგეგმარება

სურათი #15. სხივური თერაპიის დაგეგმარება

გრაფიკი #2 ასაკის გადანაწილება

ცხრილი #5 პაციენტების მახასიათებლები



გრაფიკი # 3. საშუალო საერთო გადარჩენადობა

ცხრილი #6. ქვეჯგუფების მიხედვით 1-წლიანი საერთო გადარჩენადობა

ცხრილი #7 მკურნალობის გვერდითი მოვლენები

ცხრილი #8 ზოგადი სტატუსის შეფასება ECOG-ის (ონკოლოგთა აღმოსავლეთის გაერთიანების ჯგუფი) მიხედვით

### აბრევიატურების ჩამონათვალი

NCDC- დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი

TNM - სიმსივნე-კვანძი-მეტასტაზის საერთაშორისო სისტემა

UICC classification -საერთაშორისო კიბოს კონტროლის გაერთიანების კლასიფიკაცია

CHRT -ქიმიო-რადიოთერაპია

RT - რადიოთერაპია

PET -პოზიტრონ-ემისიური ტომოგრაფია

MRI- მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია

FEV1- 1 წუთში ფორსირებული სუნთქვის მოცულობა

Gy- გრეი

LA-NSCLC - ლოკალურად გავრცელებულ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვან კიბო

CT -კომპიუტერული ტომოგრაფია

HR- რისკების შეფარდება

CI- სანდოობის ინტერვალები

OS -საერთო გადარჩენადობა

IASLC- ფილტვის კიბოს კვლევის საერთაშორისო ასოციაცია

PFS - პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა

ESMO- ევროპის სამედიცინო ონკოლოგების ასოციაცია

## შესავალი

ფილტვის კიბო ავადობის და სიკვდილობის მაჩვენებლებით ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა. 2012 წლიდან 2018 წლამდე ფილტვის კიბოს პირველადი შემთხვევების რიცხვმა მსოფლიოს მასშტაბით 200 000-ით მოიმატა (1.8 მილიონიდან 2 მილიონამდე). (Bray et al, 2018)

ავთვისებიანი სიმსივნით სიკვდილობის ყოველი მე-5 შემთხვევა ფილტვის კიბოზე მოდის და ამ მაჩვენებელმა 2018 წელს შეადგინა 1.76 მილიონი, რაც თითქმის იმდენივეა, რაც პროსტატის, ძუძუს და კოლორექტული კიბოთი გარდაცვალების შემთხვევები ერთად აღებული. (Thandra et al., 2021)

ფილტვის კიბოთი უფრო ხშირად ავადდებიან მამაკაცები. ავადობა განსაკუთრებით მაღალია ცენტრალურ და აღმოსავლეთ ევროპაში და აღმოსავლეთ აზიაში. საქართველოში ფილტვის კიბო, ავადობის მაჩვენებლის 13%-ს შეადგენს. (მამაკაცებში კი 20%-ს). დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით ქვეყანაში ფილტვის კიბოს 81% III-IV სტადიაშია დიაგნოსტირებული. მათგან 60%-ს აქვს IV სტადიის კიბო. დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის (NCDC) მიხედვით ქვეყანაში ფილტვის კიბოს ახალი შემთხვევების 26%-ში დიაგნოსტირდება III სტადიის ფილტვის კიბო. (NCDC. *Cancer in Georgia. 2015-2019.* , 2020)

გამოყოფენ ფილტვის კიბოს ორი ძირითად ჰისტოტიპს - არაწვრილუჯრედოვან (შემთხვევათა 80-85%) და წვრილუჯრედოვანს (10-15%). ზოგიერთი მკვლევარი ცალკე ჯგუფად გამოყოფს ფილტვის კიბოს იშვიათ ჰისტოლოგიურ ფორმებს (ადენოსქვამოზური, მსხვილუჯრედული ნეიროენდოკრინული, ადენოკისტური, მუკოეპიდერმული, სარკომატოიდული, ატიპიური კარცინოიდი), თუმცა უმეტესობა ამ ტიპის სიმსივნეებს არაწვრილუჯრედოვან კიბოს ჯგუფს განაკუთვნებს. (Duma et al. (2019).

თამბაქოს მოხმარება იწვევს ყველა ტიპის ფილტვის კიბოს, მაგრამ იგი უფრო მეტად ასოცირებულია ფილტვის წვრილუჯრედოვან და ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებთან. ადენოკარცინომა ყველაზე ხშირი ჰისტოლოგიური ქვეტიპია, რომელიც ვითარდება არამწვევლებში. (Herbst et al., 2008)

მიუხედავად ადრეული გამოვლენის საშუალებებისა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო (NSCLC) ხშირად შორსწასულ სტადიაზე დიაგნოსტირდება და ცუდი პროგნოზით ხასიათდება. სიმსივნის სტადირების (TNM) საერთაშორისო სისტემის თანახმად, ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევების დაახლოებით 30% დიაგნოსტირდება „ადგილობრივად-გავრცელებული“ ფორმით. ეს უკანასკნელი იყოფა IIIA, IIIB და IIIC სტადიებად და TNM კლასიფიკაციით ვარირებს T3-T4 და N2-N3 შორის. (მათ შორის კონტრალატერალური ლიმფური კვანძების დაზიანებით). (Chen et al., 2014)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს სტადირება ამჟამად ხდება სიმსივნე-კვანძი-მეტასტაზის (TNM) სისტემის მეშვეობით, რომელიც რამდენიმე მნიშვნელოვანი ასპექტით განსხვავდება წინა, მეშვიდე გამოცემისგან. (Detterbeck et al., 2016)

საერთაშორისო კიბოს კონტროლის გაერთიანების კლასიფიკაცია (UICC classification) ძირითადად ემყარება ქირურგიული სერიის შედეგებს. TNM სტადირების მე-8 გამოშვების მიხედვით T4N0 სიმსივნეები მიეკუთვნება IIIA სტადიას (წინა კლასიფიკაციით იყო IIIB სტადია). ასევე მნიშვნელოვანი ცვლილება მოხდა ფილტვის პარენქიმის მეორადი დაზიანების დროს. მეშვიდე გამოცემაში ფილტვის მეორადი კვანძოვანი დაზიანება მიეკუთვნებოდა M1 გავრცელებას, რაც თანამედროვე კლასიფიკაციით შეიცვალა, როგორც T3 (იმავე წილის ფარგლებში) ან T4 (იმავე ფილტვის სხვა წილში) (8th revision). (Goldstraw et al., 2016)

ამ ცვლილებებისგან განსხვავებით, უცვლელი დარჩა შუასაყრის ლიმფური კვანძის დაზიანება და IIIA ან IIIB სტადიაზე მიკუთვნება. რობინსონმა და გულმკერდის ექიმთა ამერიკის კოლეჯმა (College of the American Chest Physicians) შემოგვთავაზეს მედიასტინალური დაზიანების დამატებითი ქვეკლასები, რომლებიც ნაწილობრივ

წარმოადგენენ პოტენციური რეზექციის კრიტერიუმებს. (Robinson et al., 2007) (Ramnath et al., 2013)

ახალი კლასიფიკაციით III სტადიას დაემატა IIIC ქვეჯგუფი, რომელიც განსხვავდება პროგნოზის თვალსაზრისით IIIA და IIIB ქვეჯგუფებისგან. IIIC სტადია მოიცავს ერთდროულად პარენქიმის დიდი ზომის სიმსივნურ დაზიანებას და კონტრალატერალური ლიმფური კვანძების მეორად დაზიანებას. (T3-T4 და N3). (Rami-Porta et al., 2017)

ადგილობრივად-გავრცელებული III სტადიის NSCLC არის დაავადების განვითარების ყველაზე გვიანი სტადია, რომლის დროსაც მკურნალობა ჯერ კიდევ შეიძლება იყოს წარმატებული. კერძოდ - IIIA სტადიის დროს 5 წლიანი გადარჩენადობა 15-35%, ხოლო IIIB სტადიისთვის 5-10%-ია. (Goldstraw et al., 2007)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს III სტადია წარმოადგენს ჰეტეროგენულ დაავადებას, რომლისთვისაც ოპტიმალური მკურნალობის შერჩევა კლინიკურ გამოწვევად რჩება. მკვლევართა უმეტესობის აზრით ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA-IIIB სტადიის მკურნალობაში ოქროს სტანდარტი რადიკალური ოპერაციაა ინტრათორაკალური ლიმფური კვანძების დისექციით N1 ან N2 ფაზაში. ასეთ შემთხვევებში ქირურგიულ ჩარევას ემატება ადიუვანტური ან ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია, ან ნეoadიუვანტური ქიმიო-რადიოთერაპია. მულტიმოდალური მკურნალობის მიზანშეწონილობა წყდება მულტიდისციპლინურად კლინიკური ონკოლოგების, რადიო-ონკოლოგების, პულმონოლოგების, რადიოლოგების, პათანატომების და გულმკერდის ქირურგების მონაწილეობით. (Passiglia et al., 2020)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მქონე პაციენტებში ხშირად სიმსივნური პროცესის არაერთგვაროვან სურათს ვხვდებით, დაწყებული N1 ან მოულოდნელი N2 ტიპის ლიმფური კვანძების ჩართულობით, რომელიც მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის დროს ან პოსტოპერაციული მასალის შესწავლისას დგინდება, დამთავრებული მთლიანი, დიდი ზომის ინვაზიური N2 ტიპის პროცესით, რომელიც არარეზექტაბელურია. შუასაყრის დიდი ზომის, არარეზექტაბელური N2 დაავადების

დროს გადარჩენადობა საკმაოდ დაბალია და ლიტერატურული მონაცემებით 5-წლიანი გადარჩენადობა მერყეობს 2%-5% შორის. (Yoon et al., 2017)

მკურნალობის მეთოდის არჩევისას, საბოლოო გადაწყვეტილების მიღებამდე, საჭიროა გულდასმით იქნას შესწავლილ პაციენტის თანმხლები დაავადებები. გასათვალისწინებელია პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა და თანმხლები დაავადებები, რომლის მიხედვით ფასდება კონკრეტული პაციენტი რამდენად შეძლებს კომბინირებული მკურნალობის ჩატარებას. (Tan et al., 2020) ეს ეხება, როგორც ქირურგიულ ჩარევას, ისე დეფინიტიურ ქიმიო-სხვიურ თერაპიას. (Charlson et al., 1994) (Firat et al., 2002)

### პრობლემის აქტუალობა

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი IIIA სტადიის კიბოს მკურნალობა თორაკალურ ონკოლოგიაში ერთ-ერთ საკამათო საკითხს წარმოადგენს. IIIA სტადიის მქონე პაციენტები საკმაოდ მრავალფეროვან კლინიკურ ჯგუფს წარმოადგენენ, რაც პირველადი სიმსივნის მახასიათებლებისა (T) და ლიმფური კვანძების მდგომარეობის (N) მრავალფეროვნებასთანაა დაკავშირებული. ასევე უმნიშვნელოვანესია პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა და თანმხლები პათოლოგიები. მათი კლასიფიცირების რამდენიმე ვარიანტია შემუშავებული. ერთ-ერთი ყველაზე პრაგმატული მიდგომა IIIA სტადიის სიმსივნის რეზექტაბელობისა და ოპერაბელობის მიხედვით კლასიფიკაციას გულისხმობს.

არარეზექტაბელური IIIA/ N2 სტადიის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევაში სტანდარტულად ითვლება (თუ ამის საშუალებას გვაძლევს პაციენტის ფიზიოლოგიური რესურსი) პირველადი დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია (CHRT) პლატინის შემცველი პრეპარატებით, რომლის შემდეგ სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება მაკონსოლიდირებელი იმუნოთერაპია. (Ettinger et al., 2019)

პოტენციურად ოპერაბელური IIIA სტადიის დაავადების მკურნალობის ოპტიმალური სტრატეგიის შემუშავების საკითხი აქტიური მსჯელობის საგანია. განიხილება ქირურგიული ჩარევა ადიუვანტური ან ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპიით და/ან რადიოთერაპიით ან პირველადი ერთიანი ქიმიო-რადიოთერაპია (CHRT). (Kiladze et al. 2021)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის ქირურგიული მკურნალობა, ფილტვის კიბოს მართვის თვალსაზრისით, საკამათო საკითხად რჩება; მიუხედავად იმისა, რომ ათწლეულების განმავლობაში ის კომბინირებული მკურნალობის ერთ-ერთ მთავარ კომპონენტად მიიჩნეოდა.

პოტენციურად რეზექტაბელური IIIA სტადიის დაავადების ჯგუფის ოპტიმალური მკურნალობის სტრატეგია ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში განიხილება კომბინირებული მოდალობის მქონე თერაპიის ნაწილად.

T3N1 სტადიის მქონე პაციენტთა უმეტესობას უტარდება ქირურგიული ჩარევა. T4 დაავადება მოიცავს ადგილობრივად გავრცელებულ სიმსივნეს, შუასაყრის ორგანოებსა და სტრუქტურებში ინვაზიით, რაც მას უხშირესად არარეზექტაბელურს ხდის.(Eberhardt, De Ruysscher, et al., 2015) მიუხედავად ამისა, რამდენიმე არარანდომიზებული კვლევის შედეგებით, სელექტიურად შერჩეულ პაციენტებში შესაძლებელია ხანგრძლივი გადარჩენადობის მიღწევა, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ არ აღინიშნება გულმკერდშიდა ლიმფური კვანძების დაზიანება. ორფაზიანმა ესპანურმა კვლევამ აჩვენა, რომ T4N0 სიმსივნის სრული ამოკვეთისას 5- წლიანი გადარჩენადობის მიღწევა შესაძლებელია შემთხვევათა 53%-ში. (Garrido et al., 2007)

IIIA-N2 სტადიის მკურნალობაშიც მრავალი ურთიერთწინააღმდეგობებია, რაც ლიმფური კვანძების N2 დონის ჩართულობის სხვადასხვა ქვეკატეგორიითაა გამოწვეული. იგი მოიცავს მოულოდნელად აღმოჩენილ N2 დაავადებას ( ე.წ. N2 „სურპრიზი“), ასევე დიდი ზომის N2 დაავადებას, რომლის მკურნალობაც ძირითადად

დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია და შუალედურ კატეგორიას, რომელიც მოიცავს პოტენციურად რეზექტაბელურ N2 ტიპის პათოლოგიურ პროცესს. (Fiorelli et al., 2015)

რეზექტაბელური IIIA სტადიის შემთხვევაში ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპია ხშირად აუმჯობესებს საერთო გადარჩენადობას და ამდენად იგი წარმოადგენს მკურნალობის სტანდარტს. ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი, III სტადიის კიბოს მართვა განსხვავებულია სხვადასხვა ქვეყნებში, გეოგრაფიულ რეგიონებში, ონკოლოგიურ ცენტრებსა და ცალკეულ ექიმებს შორისაც კი. ასეთი მრავალფეროვნების მიზეზია განსხვავებული რეგიონული სტანდარტები, ხელმისაწვდომი სადიაგნოსტიკო პროცედურები, ასევე სხვადასხვა თერაპიული მიდგომები და რესურსები. IIIA სტადიის დაავადების სამკურნალო სტრატეგიები ონკოლოგიური ცენტრის თანამშრომელთა კომპეტენტურობის საკმაოდ მაღალ დონეს მოითხოვს. IIIA სტადიის ქირურგიული მკურნალობა შესაძლოა მოიცავდეს საკმაოდ ფართომასშტაბიან ჩარევას, როგორცაა პნევმონექტომია, ასევე შუასაყრის დაზიანებული ორგანოების (მაგ. ტრაქეის, ღრუ ვენის, ხერხემლის მალის, პერიკარდიუმის, მარჯვენა წინაგულის ნაწილის) რეზექციას. არაქირურგიული მკურნალობაც მოითხოვს რადიაციული (სხივური) ონკოლოგის მაღალკვალიფიკაციას, რათა შეფასდეს ტოქსიურობა-ეფექტურობის შეფარდება, განისაზღვროს სამიზნე მოცულობები, რისკის ქვეშ მყოფი ორგანოები და დასხივების დოზები, რათა მკურნალობის პროცესი უსაფრთხო იყოს. (Vansteenkiste et al., 2013) მკურნალობის მულტი-მოდალური სტრატეგიის გათვალისწინებით საჭიროა ექსპერტთა გუნდის აქტიური ჩართულობა მთელი მკურნალობის პერიოდში.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მკურნალობის სტრატეგია მკაცრად დადგენილი არაა და ექიმების, თუ სხვა სპეციალისტების მიერ, პაციენტისთვის მკურნალობის საუკეთესო სტრატეგიის შემუშავება ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში ინდივიდუალური მიდგომით ხდება.

ზემოაღნიშნული საკამათო საკითხებიდან გამომდინარე ჩატარდა კვლევა, რომელიც IIIA სტადიის (T4N0-1, T3N1, T1-2N2) მქონე პაციენტთა მკურნალობაზე იყო

ფოკუსირებული. მოცემულ კვლევაში შეფასებულ იქნა გადარჩენადობა და მკურნალობის გვერდითი მოვლენები ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ორი განსხვავებული სახის კომბინირებული მკურნალობა: ქირურგიული ჩარევა შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და კონკურენტული ქიმიო-რადიოთერაპია (CHRT).

### **კვლევის მიზნები და ამოცანები**

სადისერტაციო კვლევის ძირითადი მიზანია ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდების შემუშავების გზით. ამ მიზნის მისაღწევად საჭირო იყო შემდეგი საკითხების გადაჭრა:

- მკურნალობის ორი სტანდარტული მეთოდის, ქირურგიის ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და დეფინიტიური ქიმიო-სხივური თერაპიის შედარება
- ზემოაღნიშნულ ჯგუფებში 1-წლიანი გადარჩენადობის და საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობის განსაზღვრა
- ზემოაღნიშნულ ჯგუფებში მკურნალობის გვერდითი მოვლენების სიხშირის განსაზღვრა და მათი შედარება
- პირველადი ქირურგიული ჩარევის ეფექტურობის დადგენა

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩატარდა რეტროსპექტული კვლევა მულტიცენტრულად, ორ კლინიკაში – აკად. ფ.თოდუას სამედიცინო ცენტრში და კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტში 2016 წლიდან 2018 წლამდე. კვლევაში ჩართული იყო 75 პაციენტი ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს დიაგნოზით. კვლევა შედგებოდა ორი ჯგუფისგან: 1-ლი ჯგუფი, პაციენტები ზემოაღნიშნული დიაგნოზით, რომელთაც ჩაუტარდა რადიკალური ქირურგიული ჩარევა შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის 4 კურსით და მე-2 ჯგუფი, პაციენტები



რომლებსაც ჩაუტარდათ დეფინიტიური კონკურენტული ქიმიო-რადიოთერაპია.  
დასახულ იქნა შემდეგი კონკრეტული ამოცანები:

- 1 მკურნალობის ორი მეთოდის ეფექტურობის შედარება;
- 2 ჯგუფებში საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობის და 1-წლიანი გადარჩენადობის განსაზღვრა;
- 3 ჩატარებული მკურნალობის გართულებების და ლეტალობის შედარება;
- 4 ჩატარებული მკურნალობის გვერდითი მოვლენების შეფასება და ჯგუფებს შორის შედარება;
- 5 პირველადი ქირურგიული მკურნალობის როლის განსაზღვრა;
- 6 მკურნალობის ორ მეთოდს შორის მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე სათანადო რეკომენდაციების შემუშავება;

### მეცნიერული სიახლე

შრომაში პირველად:

- 1 პირდაპირ შედარებულია ორი განსხვავებული მეთოდი და გამოანგარიშებულია მათი საშუალო გადარჩენადობა;
- 2 პაციენტთა ზემოაღნიშნულ ჯგუფებში შედარებული და გაანალიზებულია მკურნალობის უახლოესი და შორეული გართულებები, თანმხლები გვერდითი მოვლენები;
- 3 პაციენტებში ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი, IIIA სტადიის კიბოს დიაგნოზით შეფასებულია პირველადი ქირურგიული ჩარევის ეფექტურობა და როლი.

## ლიტერატურული მიმოხილვა

### ფილტვის კიბოს სტადირება

ყველაზე ფართოდ გავრცელებულია ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს საერთაშორისო TNM კლასიფიკაცია[ცხრილი #1], რომლის მიხედვითაც ხდება დაავადების სტადიის, გავრცელების განსაზღვრა და მკურნალობის მეთოდის შერჩევა.

**T-პირველადი სიმსივნე, N-რეგიონული ლიმფური კვანძები, M-შორეული მეტასტაზები:**

- TX- პირველადი სიმსივნის გამოვლენის შესაფასებლად საკმარისი მონაცემები არ არის.
- T0- პირველადი სიმსივნე არ ვლინდება.
- Tis- პრეინვაზიური კარცინომა: (CIS)  
ბრტყელუჯრედოვანი პრეინვაზიური კარცინომა(SCIS)  
ადენოკარცინომა პრეინვაზიური კარცინომა (AIS)
- T1-სიმსივნე მაქსიმალური ზომით <3სმ, შემოფარგლული ფილტვით ან ვისცერალური პლევრით. ბრონქოსკოპიით არ აღინიშნება გავრცელება მთავარ ბრონქში
- T2-სიმსივნე ზომით >3სმ მაგრამ <5სმ-ზე ან აქვს ქვემოჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთი: (1) ვრცელდება მთავარ ბრონქში, კარინაზე გავრცელების გარეშე, (2) ჩაზრდილია ვისცერალურ პლევრაში (3) დაკავშირებულია ატელექტაზთან ან ობსტრუქციულ პნევმონიტთან, რომელიც ვრცელდება ჰილუსში ფილტვის ნაწილობრივი ან სრული მოცვით.
- T3-სიმსივნე მაქსიმალური ზომით >5სმ მაგრამ ნაკლები 7სმ-ზე ან პირდაპირ ინვაზირებს ქვემოჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთში: პარისული პლევრა,

გულმკერდის კედელი, დიაფრაგმის ნერვში ან პერიკარდიუმში, ან იზოლირებული სიმსივნური კვანძი(ები) იგივე წილში.

- T4-სიმსივნე მაქსიმალური ზომით >7სმ ან ნებისმიერი ზომის, რომელიც ინვაზირებს ერთ ან ორ ქვემოჩამოთვლილ სტრუქტურებში: დიაფრაგმა, შუასაყარი, გული, მსხვილი კალიბრის სისხლძარღვები, ტრაქეა, შებრუნებით ლარინგეალურ ნერვი, საყლაპავი, კარინა ან იზოლირებული სიმსივნური კვანძი(ები) სხვა წილში იფსილატერალურად.
- NX-რეგიონული ლიმფური კვანძების შესაფასებლად საკმარისი მონაცემები არ არის.
- N0-რეგიონული ლიმფური კვანძების დაზიანება არ აღინიშნება.
- N1-დაზიანებულია იფსილატერალური პერიბრონქული და/ან იფსილატერალური ჰილარული ლიმფური კვანძები და ინტრაპულმონური კვანძები, ვლინდება სიმსივნის დეპოზიტები და ყველა ლიმფური კვანძი ნეგატიურია.
- N2-დაზიანებული იფსილატერალური შუასაყარის და/ან სუბკარინული ლიმფური კვანძი(ები)
- N3- -დაზიანებული კონტრალატერალური შუასაყარის, კონტრალატერალური ჰილარული ან ლავიწზედა ლიმფური კვანძი(ები)
- M0-შორეული მეტასტაზების არსებობის ნიშნები არ არის.
- M1-ვლინდება შორეული მეტასტაზები
- M1a-ვლინდება იზოლირებული სიმსივნური კვანძი(ები) კონტრალატერალურ წილში, პლევრალური ან პერიკარდიული სიმსივნური კვანძები, მალიგნური პლევრალური ან პერიკარდიული გამონაჟონი.
- M1b-ერთეული შორეული (ექსტრათორაკალური) მეტასტაზი ერთ ორგანოში.
- M1c- მრავლობითი შორეული (ექსტრათორაკალური) მეტასტაზი ერთ ან მრავლობით ორგანოში.

ცხრილი #1 სტადირება. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017

	T	N	M
სტადია 0	Tis	N0	M0
სტადია IA1	Tmic	N0	M0
	T1a	N0	M0
სტადია IA2	T1b	N0	M0
სტადია IA3	T1c	N0	M0
სტადია IB	T2a	N0	M0
სტადია IIA	T2b	N0	M0
სტადია IIB	T1a/b/c	N1	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
სტადია IIIA	T1/2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/1	M0
სტადია IIIB	T1/2	N3	M0
	T3/4	N2	M0
სტადია IIIC	T3/4	N3	M0
სტადია IV A	T ნებისმიერი	N ნებისმიერი	M1 a/b
სტადია IV B	T ნებისმიერი	N ნებისმიერი	M1 c

## ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის კლინიკური დეფინიცია

TNM-ის მე-8 გამოცემის მიხედვით III სტადიის დაავადებათა ჯგუფი მოიცავს IIIA, IIIB და IIIC სტადიის ფილტვის კიბოს . [ცხრილი #2]

დაავადების ზუსტ სტადირებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს. ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში დაავადების გავრცელებისთვის აუცილებელია ჩატარდეს გულმკერდის, მუცლის და მენჯის კომპიუტერული ტომოგრაფია ან მთელი სხეულის პოზიტრონ-ემისიური ტომოგრაფიით (PET) (რეკომენდირებულია). ვინაიდან III სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებს უფრო მეტად აქვთ ლატენტური მეტასტაზები, რომელთა გამოვლენის სიხშირე 24-51% და განსაკუთრებით ხშირია ინტრაკრანიალური დაზიანებით, ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI) (რეკომენდირებული) ან კომპიუტერული ტომოგრაფია კონტრასტით რეკომენდირებულია დაავადების თავის ტვინში გავრცელების გამორიცხვის მიზნით.

IIIA სტადიის პაციენტები წარმოადგენენ ჰეტეროგენულ ჯგუფს დაავადების განსხვავებული გავრცელების გამო. (T4N0-1, T3N1, T1-2N2). ჰეტეროგენურობის გამო, რაც მოიცავს პოტენციურად რეზექტაბელურ და არარეზექტაბელურ დაავადებას, T3N1-T2N2 სტადიების ფარგლებში, რეზექციისთვის პაციენტების შერჩევა კვლავაც რთულია, როგორც ტექნიკური რეზექტაბელურობის, ასევე სამედიცინო, ან პროგნოზული ოპერაბელობის თვალსაზრისით. (Rami-Porta et al., 2005)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მქონე პაციენტთა ოპტიმალური ლოკალური მკურნალობის არჩევა ერთ-ერთი ყველაზე ურთიერთწინააღმდეგობრივი საკითხია. კერძოდ, მულტიმოდალური თერაპიისთვის პაციენტების შერჩევა და თერაპიის თანმიმდევრობა გაურკვეველი რჩება. IIIA სტადიის კიბო წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ჯგუფს პირველადი სიმსივნის გავრცელების და ლიმფური კვანძების დაზიანების მრავალფეროვნებით. ასევე უაღრესად მნიშვნელოვანია პაციენტის

თანხლები დაავადებები. ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით მკურნალობის განსხვავებული მიდგომები გამოიყენება. (Billiet & De Ruyscher, 2017) მედიასტინალური ლიმფური კვანძების ჩართულობის (IIIA-cN2 სტადია) ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე რთულ ვარიანტს. პროგნოზი არ არის იმედისმომცემი, მკურნალობის ოპტიმალური მიდგომა გაურკვეველია და შედეგები კი ცვალებადი. უაღრესად საინტერესოა პროგნოზულ ფაქტორების იდენტიფიცირება დაავადების ადგილობრივად გავრცელებული ფორმის დროს.

ცხრილი #2 TNM სტადირება (მე-8 გამოცემა)

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

## პროგნოზული ფაქტორები ადგილობრივად გავრცელებული ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს

ადგილობრივად გავრცელებული, III სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ჯგუფს განსხვავებული კლინიკური და ჯერ კიდევ ცუდად განსაზღვრული ბიოლოგიური მახასიათებლებით. კლინიკური მახასიათებლები მოიცავს პირველადი სიმსივნის ზომას, ფილტვის თავდაპირველ ფუნქციას, სქესს, კვანძებისა და კვანძოვანი არელების რაოდენობას, წონის მნიშვნელოვან კლებას ან მის არარსებობას და ფუნქციონალურ სტატუსს. მიკროსკოპული N2 დაავადების მქონე პაციენტებს, რომელთა დაავადებაც მოიცავს ერთ ან ორ არეალს, კონტრალატერალური ან სუპრაკლავიკულური ლიმფური კვანძის (N3) დაზიანების მქონე პაციენტებთან შედარებით უკეთესი შედეგები აქვთ. (Andre et al., 2000)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი, ადგილობრივად გავრცელებული კიბოს მქონე 203 პაციენტის პროსპექტულ კვლევაში მოხდა 10 პროგნოზული ფაქტორის ანალიზი, მათ შორის ასაკის, სქესის, ეთნიკურობის, მწველობის სტატუსის, ფუნქციონალური სტატუსის, სხეულის მასის ინდექსის, 1 წუთში ფორსირებული სუნთქვის მოცულობის (FEV1), თავდაპირველი FDG-PET სკანირების გამოყენების, სტადიის (IIIA vs. IIIB) და თავდაპირველი ჰემოგლობინის ანალიზი. უნივარაციულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ჰემოგლობინი (Hb) > ან=12, დაკავშირებული იყო გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესებასთან (P=.033). კვლევამ აჩვენა FEV1 > 2ლ (P=.014) და უფრო მაღალი მკურნალობამდელი ჰემოგლობინის (Hb) მაჩვენებლის (P=.007) კავშირი, როგორც დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორები, რომლებიც კორელირებს გადარჩენადობასთან. ანალოგიურად კოქსის (Cox) რეგრესიაში, გადარჩენის მაჩვენებელზე გავლენა მოახდინა ჰემოგლობინმა და ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობამ - FEV1 > 2 ლ. ამ ანალიზის მიხედვით FEV1 > 2 ლ, ხოლო მკურნალობამდე ჰემოგლობინის მაღალი მაჩვენებელი დაკავშირებულია ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი III სტადიის კიბოს მქონე პაციენტებში გადარჩენის გაუმჯობესებულ მაჩვენებელთან. ეს ფაქტორები შეიძლება ვალიდური იყოს III

სტადიის კიბოს მქონე პაციენტებში ხელსაყრელი შედეგების პროგნოზირებისას. (Ademuyiwa et al., 2007)

ცნობილი კლინიკური მახასიათებლების გარდა, სავარაუდოდ, მოლეკულური გადახრები მნიშვნელოვან როლს შეასრულებენ ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის შემდგომი შედეგების გაუმჯობესებაში. გლობალურმა გენომურმა კვლევებმა გამოავლინა „ნიმუშები“, რომლებიც დაკავშირებულია ცუდ შედეგთან, რეზეცირებული ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში. (Potti et al., 2006)

დიდი ზომის პირველად სიმსივნეებში, ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანების არ არსებობით (T4N0) ნაკლებად სავარაუდოა სისტემური მეტასტაზური გავრცელების განვითარება, შუასაყრის ლიმფური კვანძების გავრცელებული დაზიანების მქონე მცირე ზომის სიმსივნეებთან შედარებით (მაგ., T1N3) (De Leyn et al., 2009)

რანდომიზებული კვლევების ანალიზით გამოვლინდა პროგნოზული ფაქტორები, რომლებსაც შესაძლოა მიენიჭოთ მნიშვნელობა მკურნალობის მეთოდის არჩევისას, კერძოდ, ადენოკარცინომის ჰისტოლოგია, T1N2 ქვეჯგუფი და პირველადი სიმსივნეები, რომელთა რეზექცია შესაძლებელია ლობექტომიით. (Albain et al., 2009)

თუმცა, ამ პროგნოზული ფაქტორების პროსპექტიულად დადასტურება არ მომხდარა და სხვა დიდმა კვლევებმა არ გამოავლინა ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიის უარყოფითი გავლენა გადარჩენის მაჩვენებელზე რადიკალური პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის შემდგომ ან პნევმონექტომიის უარყოფითი გავლენა ნეოადუვანტური მკურნალობის შემდეგ. (Weder et al., 2010) (Senan et al., 2016) (Bradley et al., 2015)

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს III სტადიის მქონე პაციენტთა ჯგუფების ფართო ჰეტეროგენურობის გათვალისწინებით, საჭიროა შემდგომი კვლევის ჩატარება ინდივიდუალური თერაპიის ხელშემწყობ პროგნოზირების ფაქტორებზე.



## რეზექტაბელობის განსაზღვრა

ჯერ კიდევ არ არსებობს კონსესუსი რეზექტაბელობის განსაზღვრასთან დაკავშირებით. რეზექტაბელობის კრიტერიუმების განსაზღვრა რთულია, ამიტომ ქირურგიული ჩარევა, ისევე როგორც მკურნალობის მეთოდების ოპტიმალური თანმიმდევრობა დღემდე კამათის საგანია. (De Leyn et al., 2014) (Ettinger et al., 2018)

საკმაოდ ბევრ სამეცნიერო სტატიაში ძირითადი ტერმინი "არარეზექტაბელური" არ არის ნათლად განსაზღვრული. ლიტერატურული განსაზღვრებით არარეზექტაბელური, ლოკალურად გავრცელებულ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვან კიბოს (LA-NSCLC) მიეკუთვნება ისეთი შემთხვევები, როდესაც მულტიდისციპლინური ჯგუფის, მათ შორის გამოცდილი გულმკერდის ქირურგის, შეფასების საფუძველზე ინდუქციური თერაპიის შემდეგაც კი, სრული რეზექცია შეუძლებელია (R0). ასეთ შემთხვევაში მკურნალობის სტანდარტს წარმოადგენს კონკურენტული პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპია. (Postmus et al., 2017)

"რეზექტაბელური" ჩვეულებრივ გულისხმობს შემდეგ შემთხვევებს: ერთი არეალის N2 დაავადება, სადაც სხვა კვანძების დაზიანება არ დადგინდა ბიოფსიით; T4N0 სიმსივნეები, სადაც ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება გამოირიცხა ინვაზიური მეთოდებით და როდესაც R0 რეზექცია შესაძლებელია; ინდუქციური თერაპიის შემდეგ, როდესაც კვანძები შემცირდა და პნევმონექტომიის თავიდან აცილება შესაძლებელია. (Eberhardt, De Ruyscher, et al., 2015)

გამომდინარე ფაქტიდან, რომ სრული რეზექციის შესაძლებლობა წარმოადგენს შედეგის პარამეტრს, რომელიც დიდ გავლენას ახდენს პაციენტის საერთო პროგნოზზე, რადიოლოგთა, პულმონოლოგთა და გულმკერდის ქირურგთა მულტიდისციპლინურმა ჯგუფმა უნდა მოახდინოს პაციენტის წინასწარი კლასიფიკაცია პოტენციურად რეზექტაბელურად (1), პოტენციურად რეზექტაბელურ შუალედურ (2) ან არარეზექტაბელურ (3) ჯგუფებად. შუალედურ ჯგუფში ითვლება შემთხვევები, როდესაც რეზექციას აქვს არასრული რეზექციის მაღალი რისკი. როგორც წესი, ამ

ჯგუფში გამოვლენილია ფილტვის ზედა წილის სიმსივნეები (პანკოსტა) და სპეციფიკური ცენტრალურად განლაგებული სიმსივნეები (T3/T4 დაზიანება). (De Leyn et al., 2009; Rusch, 2006)

პოტენციურად რეზექტაბელური IIIA სტადიის სიმსივნის დროს, ბიმოდალური ან ტრიმოდალური მკურნალობის რეჟიმი, ქირურგიული ჩარევის ჩათვლით, წარმოადგენს ალტერნატიულ სტანდარტულ ვარიანტს. თუმცა, განკურნების უფრო დიდი ალბათობიდან გამომდინარე IIIA სტადიის კიბოს მქონე პაციენტთა ზოგიერთ ქვეჯგუფში, ექიმები დაიბნევიან საუკეთესო მკურნალობის მეთოდზე. ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, ასეთ შემთხვევებში მკურნალობის სტანდარტული მეთოდები იყო: მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა, ქირურგიული ჩარევა და შემდგომ პოსტოპერაციული თერაპია, ინდუქციური ქიმიოთერაპია, შემდგომი ქირურგიული ჩარევით და უკანასკნელ წლებში - ოპერაციამდელი პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპია და შემდგომ ქირურგიული ჩარევა.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი ლოკალურად გავრცელებული კიბოს მკურნალობის მეთოდები კვლავაც დებატების საგანია. არსებობს მხოლოდ ერთი კვლევა, რომელიც ადარებს ორ ლოკორეგიონულ მკურნალობას - ქირურგიას და რადიოთერაპიას (60 გრ) - (van Meerbeeck et al., 2007) გადარჩენის მაჩვენებელში განსხვავების გარეშე.

სხვადასხვა ჯგუფის კვლევების მიხედვით IIIA-N2 დაავადების მქონე პაციენტებში ინდუქციური მკურნალობის შემდგომი რეზექციის შედეგად 5 წლიანი გადარჩენის მაჩვენებლები გამოიყურება შემდეგნაირად: 36% (შვეიცარიული ჯგუფი), 34% (ესენის ჯგუფი), ან 30% (ლეუვენის ჯგუფი). (Betticher et al., 2006) (Eberhardt et al., 1998) (Lorent et al., 2004)

## ქირურგიული ჩარევა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA/N2 სტადიის დროს

IIIA/N2 სტადიის კიბოს მკურნალობა წარმოადგენს ერთ-ერთ საკამათო თემას გულმკერდის ონკოლოგიაში. ქირურგიის როლი IIIA/N2 სტადიის დროს დღემდე დავის საკითხს წარმოადგენს, რაც განპირობებული IIIA-N2 დაავადების მრავალფეროვნებით. მკურნალობის მიზანია დაავადების როგორც ლოკორეგონალური, ისე სისტემური კონტროლი.

თუმცა, პოტენციურად რეზექტაბელური დაავადების მქონე პაციენტთა მნიშვნელოვან ნაწილში შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას მულტიმოდალური მიდგომა, ქირურგიული ჩარევის ჩათვლით. საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ პაციენტები მცირე ზომის სიმსივნეებით (3 სმ-ზე ნაკლები), ერთეული ან ლიმიტირებული N2 დაზიანებით, შესაძლოა იყვნენ რეზექციის უკეთესი კანდიდატები, მულტიმოდალური მიდგომის ფარგლებში. პოტენციურად რეზექტაბელურ, ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში უდიდესი მნიშვნელობა აქვს მედიასტინური ლიმფური კვანძების ზუსტ წინასაოპერაციო სტადირებას. თანამედროვე მაღალტექნოლოგიური კვლევის მიუხედავად, ზოგიერთ პაციენტში N2 დაზიანების გამოვლენა ხდება ინტრაოპერაციულად. პაციენტთა ამ ჯგუფისათვის, თუ შესაძლებელია სრული რეზექციის მიღწევა, ფილტვების ძირითადი რეზექცია მედიასტინალური ლიმფოდისექციით უნდა შესრულდეს გეგმის მიხედვით. (Pignon et al., 2008)

ონკოლოგთა უმეტესობა პაციენტებს, იპსილატერალური მედიასტინალური ლიმფური კვანძების დაზიანებით (N2), განიხილავს ჰეტეროგენულ ქვეჯგუფად. პაციენტთა ამ ქვეჯგუფთან მიმართებით არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა მკურნალობის მეთოდთან დაკავშირებით, რაც ხშირად ართულებს ამ პაციენტებთან დაკავშირებული მრავლობითი ლიტერატურული მონაცემების ინტერპრეტაციას. ორი ათეული წლის წინ, ზოგიერთი ავტორი (Naruke et al., 1978)(Martini et al., 1983)(Pearson et al., 1982) მიუთითებდა, რომ ამ პაციენტთა მხოლოდ მცირე ნაწილის განკურნება იყო შესაძლებელი ქირურგიული ჩარევით და ქირურგიის როლი ამ ქვეჯგუფში საკმაოდ

ლიმიტირებული იყო. მას შემდეგ ზოგიერთმა კვლევამ ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში აჩვენა 5 წლიანი გადარჩენადობის საკმაოდ ფართო სპექტრი: 6-35%. ვარაუდობდნენ, რომ ამ კვლევებში უარეს პროგნოზთან ასოცირდებოდა წინასაოპერაციო კვლევებით გამოვლენილი N2 დაავადება, მრავლობითი ლიმფური კვანძების დაზიანება, სუბკარინული ლ/კვანძების დაზიანება და ადენოკარცინომის ქვეტიპი. (Vansteenkiste et al., 1998)

ქირურგიული მკურნალობა დამოკიდებულია, როგორც N2 დაავადების კლასიფიცირების დროზე, ასევე დაზიანებული ლიმფური კვანძების რაოდენობაზე.

ინტრაოპერაციულად დიაგნოსტირებული ე.წ. გაუთვალისწინებელი N2 დაავადების დროს შესაძლებელია ჩატარდეს ოპერაცია ლობექტომიითა და მედიასტინალური ლიმფოდისექციით, ან ალტერნატივის სახით შესაძლებელია პროცედურის შეწყვეტა და პაციენტის ინდუქციურ ქიმიოთერაპიაზე გადაყვანა. ზოგიერთი ავტორის მიხედვით გადარჩენის მაჩვენებელი (Cerfolio & Bryant, 2008)(Funakoshi et al., 2012)(Inoue et al., 2004) ერთი ზონის N2 დაზიანების შემთხვევაში სრული რეზექციით და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით შეადგენს 35-75%-ს. დაზიანებული ლიმფური კვანძების რაოდენობის მიუხედავად, ყველა შემთხვევაში რეკომენდირებულია რუტინული პლატინის შემცველი ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (Ramnath et al., 2013). პნევმონექტომია გაუთვალისწინებელი N2 დაავადების შემთხვევაში არ არის რეკომენდებული, საკმაოდ დაბალი გრძელვადიანი გადარჩენადობის გამო. (Jimenez et al., 2008)

იმ პაციენტებს, რომლებსაც პირველადი სტადირებით დაუდგინდათ I/II სტადიის სიმსივნე, თუმცა ინტრაოპერაციულად აღმოაჩნდათ N2 გავრცელების დაავადება შედარებით კარგი პროგნოზი აქვთ. (Pignon et al., 2008)

ჟაკლინ ჰენკოკმა და თანაავტორებმა მიმოიხილეს მკურნალობის მეთოდები კიბოს ეროვნულ მონაცემთა ბაზაში (NCDB) რეგისტრირებული ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში IIIA-cN2 კლინიკური სტადიით. ამ კვლევის მიზანი იყო შეესწავლათ დაავადების მართვა და ის ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ამ საკამათო ჯგუფის მკურნალობასა და შედეგებზე.

სულ გამოვლინდა IIIA სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე 83,913 პაციენტი, შუასაყრის ლიმფური კვანძების საეჭვო ან დადასტურებული მეტასტაზებით. შუასაყრის კლინიკური სტადირება განსხვავდებოდა, ვინაიდან ლიმფური კვანძების ბიოფსია ჩატარდა პაციენტთა მხოლოდ 23%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ქირურგიული ჩარევის გარეშე, ხოლო ქირურგიულ პაციენტებს შორის კლინიკური N2 სტატუსი პათოლოგიურად დადასტურდა მხოლოდ 56%-ში, რომლებსაც არ ჰქონდათ გავლილი მკურნალობა. მკურნალობის ყველაზე გავრცელებული მეთოდი იყო არა-ქირურგიული მეთოდი, ქიმიოთერაპიით, რადიოთერაპიით ან ორივეთი ერთად (პაციენტების 69%), რასაც მოყვებოდა მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა (14%). 5 წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი განსხვავდებოდა მკურნალობის მეთოდების მიხედვით და იყო ყველაზე მაღალი იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ქირურგიული ჩარევა ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით, რადიოთერაპიით ან ორივეთი ერთად (38%), შემდგომში მოდიოდა მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა (30%), არაქირურგიული მკურნალობა (11%) და ყველაზე უარესი შედეგი დაფიქსირდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც არ ჩაუტარდათ მკურნალობა (5%). (Hancock et al., 2014)

ავტორებმა დაადგინეს, რომ არაინვაზიური სტადირება ექსკლუზიურად გამოიყენებოდა N2 სტატუსის დასადგენად პაციენტთა უმრავლესობაში, რომლებსაც ჩაუტარდათ არა-ქირურგიული მკურნალობა. ცნობილია, რომ არაინვაზიური სტადირების მეთოდებით საკმაოდ რთულია მედიასტინური ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანების დადგენა. მაგალითად, PET და PET-კომპიუტერული ტომოგრაფიით (CT), შუასაყარში ცრუ დადებითი შედეგების მაჩვენებელი 25%-ია, ხოლო N2 დაავადების კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული სკანირებისას - 40%-ზე მეტი. (Silvestri et al., 2013)

აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილს, რომელთაც დაუდგინდათ კლინიკური N2, რეალურად არ ჰქონდა N2 დაავადება. სამწუხაროდ, შუასაყარის დაავადებების კლინიკური სტადირების სიზუსტე შეიძლება იყოს ძალიან მერყევი, ვინაიდან არაინვაზიური სტადირების მეთოდებს აქვს ცრუ-დადებითი მაჩვენებელი 25%-დან 40%-მდე. (Hancock et al., 2014) ამრიგად, კლინიკური

მედიასტინალური სტადიის შეფასების სიზუსტე ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მკურნალობის მნიშვნელოვანი ნაწილია.

ქირურგიული რეზექცია რჩება მულტიდისციპლინური მკურნალობის მნიშვნელოვან ნაწილად, როგორც მინიმუმ IIIA (N2) სტადიის შერჩეული პაციენტების შემთხვევაში. ამრიგად, ზოგიერთი ცენტრი კვლავ ანაწილებს პაციენტებს "რობინსონის N2 დაავადების კლასიფიკაციის" მიხედვით (ცხრილი - რობინსონის კლასიფიკაცია) (Robinson et al., 2007), რომელიც ბოლო პერიოდში ნაკლებ აქტიურად გამოიყენება და დაკარგა თავისი კლინიკური მნიშვნელობა მკურნალობის ალგორითმების განსაზღვრისას.

ადრეული ქირურგიული რეზექცია საკამათოა ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც წინასაოპერაციოდ დადგენილი აქვთ არამასიური ან მასიური N2 დაავადება. N2 დაავადების დროს ქირურგიული ჩარევის მხრივ საკმაოდ განსხვავებული მიდგომებია ჩრდილოეთ ამერიკასა და აზიაში. (Ramnath et al., 2013) (Zheng et al., 2018) ამის ერთ-ერთი მიზეზია აზიელ პაციენტებში ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შედარებით ნაკლებაგრესიული მიმდინარეობა და აგრესიულმა ქირურგიულმა ჩარევებმა მკურნალობის ეფექტურობა გაზარდა. (Ou et al., 2009)

ორმა რანდომიზებულმა კვლევამ (Roth et al., 1994)(Rosell et al., 1994) აჩვენა, რომ წინასაოპერაციო ქიმიოთერაპია აუმჯობესებს იმ პაციენტების გადარჩენის მაჩვენებლებს, რომლებშიც N2 დაავადება კომპიუტერული ტომოგრაფიით წინასაოპერაციოდ გამოვლინდა. ეს შედეგები საკამათო გახდა, როდესაც სხვა რანდომიზებულმა კვლევებმა არ გამოავლინა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გადარჩენის უპირატესობა პრეოპერაციული ქიმიოთერაპიით მკურნალობისას კლინიკური N2 (cN2) დაავადების მქონე პაციენტებში. (Depierre, 1999) 1999 (აბსტრ. 1792)]. PORT-ის მეტა-ანალიზის მკვლევართა ჯგუფის ბოლოდროინდელმა მეტა-ანალიზმა არ აჩვენა რეზექციურული N2 დაავადების შემთხვევაში, პოსტოპერაციული რადოთერაპიის სარგებელი. მიუხედავად ამისა, ძირითადი N2 დაავადების შემთხვევაში, ზოგიერთი ავტორის მიერ (Eberhardt et al., 1998)(Albain et al., 1995)(Choi et

al., 1997) მოწოდებულია წინასაოპერაციო რადიოთერაპია ქიმიოთერაპიასთან ერთად. ამ გაურკვევლობის შედეგად N2 დაავადების მკურნალობასთან დაკავშირებით, საჭირო გახდა N2 დაავადების მქონე პაციენტების კლასიფიკაცია პროგნოზის მიხედვით ჰომოგენურ ქვეჯგუფებად.

ბაიესის ქსელის მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ ნეoadუვანტური ქიმიოთერაპია, შემდგომი ოპერაციით და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით, საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლით უკეთესი იყო სხვა მკურნალობის მეთოდებთან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ ნეoadუვანტური ქიმიოთერაპია შემდგომი ქირურგიული ჩარევით და ადიუვანტური რადიოთერაპია, მნიშვნელოვნად ეფექტური იყო გადარჩენის მაჩვენებლის გახანგრძლივების მხრივ შედარებით მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან (HR 0.38, 95 % CrI 0.18 - 0.81), ქირურგიული ჩარევასთან და ადიუვანტურ რადიოთერაპიასთან (HR 0.51, 95 % CrI 0.29 - 0.92) და პოტენციურ ქირურგიულ ჩარევასა და ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიასთან (HR 0.49, 95% CrI 0.23 - 1.05). საერთო ჯამში, ნეoadუვანტური ქიმიოთერაპია, შემდგომი ქირურგიული ჩარევით და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით, იყო ყველაზე უსაფრთხო მკურნალობის მეთოდი. ავტორებმა დასკვნით ნეoadუვანტური ქიმიოთერაპია, შემდგომი ქირურგიით და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით, სავარაუდოდ, არის ოპტიმალური მკურნალობის საშუალება საუკეთესო გადარჩენადობის მაჩვენებლითა და მკურნალობასთან დაკავშირებული ყველაზე მცირე სიკვდილიანობით ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA-N2 სტადიაზე. (Zhao et al., 2019)

ფაბრის ანდრემ და მისმა კოლეგებმა (Andre et al., 2000) გაანალიზეს პროგნოზული ფაქტორები და გადარჩენის მაჩვენებელი იმ პაციენტთა ჯგუფისთვის, რომლებსაც ჰქონდათ რეზეცირებული N2 დაავადება. კვლევის მთავარი მიზანი იყო ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს N2 გავრცელების მქონე პაციენტთა ჰომოგენური ქვეჯგუფების ქვეკლასის განსაზღვრა, ხოლო მეორეხარისხოვანი მიზანი ქირურგიული

ჩარევისა და წინასაოპერაციო ქიმიოთერაპიის შედეგების ანალიზი. ავტორებმა ექვსი ფრანგული ცენტრიდან ჩართეს 702 ისეთი პაციენტი, რომლებმაც ჩაუტარდათ ქირურგიული ჩარევა N2 დაავადების გამო. თავდაპირველად, გამოვლინდა პაციენტების ორი ჯგუფი: კლინიკური N2 (cN2) და მინიმალური N2 (mN2) დაავადების მქონე პაციენტები, რომლებსაც კომპიუტერული ტომოგრაფიით წინასაოპერაციოდ დაუდგინდათ ან არ დაუდგინდათ N2 დაავადება.

კოქსის (Cox) რეგრესიის მრავალმხრივმა ანალიზმა გამოავლინა ოთხი უარყოფითი პროგნოზული ფაქტორი, კერძოდ cN2 სტატუსი ( $P < .0001$ ), ლიმფური კვანძების მრავლობითი დაზიანება (L21;  $P < .0001$ ), pT3-T4 გავრცელება ( $P < .0001$ ) და წინასაოპერაციო ქიმიოთერაპიის არ არსებობა ( $P < .01$ ). იმ პაციენტებმა, რომლებსაც ჩაუტარდათ პირველადი ქირურგიული ჩარევა, 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი იყო შემდეგნაირი: mN2, ერთდონიანი დაზიანება (mN2L1, n 5,244): 34%; mN2, მრავალდონიანი დაზიანება (mN2L21, n 5 78): 11%; cN2L1 (n 5 118): 8%; და cN2L21 (n 5 122): 3%. ავტორების დასკვნის მიხედვით კვლევა ორიენტირებული იყო N2 ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს რეზექციის პროგნოზზე, რომლის მიხედვითაც გამოვლინდა ორი განსხვავებული ჰომოგენური ქვეჯგუფი. ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს პირველი ქვეჯგუფი არის mN2L1. 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი ამ პაციენტებში 34% იყო. ოპერაცია სავალდებულოა იმ პაციენტებისთვის, რომელთა პროგნოზი IIB დაავადების მქონე პაციენტების პროგნოზთან ახლოს დგას. ეს არის პოპულაცია, სადაც შესაძლებელია ადიუვანტური სისტემური სტრატეგიების გამოცდა. mN2L21 და cN2 წარმოადგენს ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი N2 კიბოს მეორე ქვეჯგუფს. პროგნოზი ახლოსაა IIIB დაავადების პროგნოზთან. იმის გათვალისწინებით, რომ პირველად ქირურგიას ამ პაციენტებში საკმაოდ დაბალი 5-წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი აქვს (3-11%), გამოწვევას წარმოადგენს მათი კლინიკური სტადირება და მრავალმოდალური მკურნალობის მეთოდების შემსწავლელ კლინიკურ კვლევებში ჩართვა.



ზემოაღნიშნულმა კვლევამ გამოავლინა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი N2 კიბოს ერთგვაროვანი პროგნოზული ქვეჯგუფები და შემოგვთავაზა განსხვავებული თერაპევტული მიდგომები ქვეჯგუფების მახასიათებლების მიხედვით.

მიუხედავად იმისა, რომ ლოკალურად გავრცელებული დაავადების შემთხვევაში, მხოლოდ რადიოთერაპიისა და ქიმიოთერაპიის გამოყენებამ დამოუკიდებლად ან სხვადასხვა კომბინირებულ რეჟიმში, აჩვენა მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებები გრძელვადიანი გადარჩენის მაჩვენებლის გაზრდისა და სიმპტომების კონტროლის თვალსაზრისით, (Laine et al., 2014)(Non-small Cell Lung Cancer Collaborative, 2000) ქირურგია მაინც ინარჩუნებს ძირითად როლს ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (NSCLC) მკურნალობაში.

ამ დაავადების მკურნალობის პროცესში ქირურგიის კონტროლერსიული როლის გათვალისწინებით, III სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს კვლევების საფუძველზე მოპოვებული პაციენტის, სიმსივნის და მკურნალობის ცვლადების შესწავლამ შეიძლება მიგვიყვანოს ისეთ რეკომენდაციებამდე, მაგალითად, როგორცაა ქირურგიის ჩართვა პაციენტის მართვის პროცესში.

### **ლობექტომია vs პნევმოექტომია**

დაავადების III სტადიის მკურნალობა სასურველია მოიცავდეს ისეთ ქირურგიულ ტექნიკას, როგორცაა ლობექტომია, ბილობექტომია და სლივ რეზექცია ფილტვის ქსოვილის მაქსიმალურად შენარჩუნების მიზნით. [სურათი #1] თუმცა, ბოლო წლების მონაცემები გვიჩვენებს, რომ პაციენტთა გარკვეულ ჯგუფში სიმსივნის სრული რეზექცია საჭიროებს პნევმონექტომიას ან, ზოგიერთ შემთხვევაში, სლივ პნევმონექტომიას, რომლის უსაფრთხოდ ჩატარება შესაძლებელია დიდი მასშტაბის გამოცდილ ცენტრებში. ზოგადად, ოპერაცია შესაძლებელია და დასაშვებია, პნევმონექტომიის მასშტაბითაც კი, სპეციალიზებულ მულტიმოდალურ ცენტრებში. (Eichhorn et al., 2013) (Weder et al., 2010)

თითოეულ თორაკალურ ცენტრში აუცილებელია შეფასდეს პოსტოპერაციული სიკვდილიანობა. პნევმონექტომია წარმოადგენს დამოუკიდებელ უარყოფით პროგნოზულ ფაქტორს, რაც ნაწილობრივ განპირობებულია დაავადების უფრო მაღალი სტადიით ისეთ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ ამ ძირითად ოპერაციას, და ასევე განპირობებულია ამ ოპერაციასთან დაკავშირებული სიკვდილიანობის ზრდით, განსაკუთრებით მარჯვენამხრივი სიმსივნეების დროს.(van Meerbeeck et al., 2002) (Martin et al., 2001)

EORTC კვლევაში, ქვეჯგუფის ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვნად გაუარესებული შედეგი იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ პნევმონექტომია, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებმაც ჩაიტარეს (ბი)ლობექტომია (HR 0.59, 95% CI = 0.40 - 0.87). (van Meerbeeck et al., 2007)

INT 0139 კვლევაში, ქირურგიული ჯგუფისა და ქიმიოთერაპიის ჯგუფების შედარებით ქირურგიულ ჯგუფში მოულოდნელად მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი გამოვლინდა, რაც ძირითადად დაკავშირებული იყო პნევმონექტომიასთან. ეს ანალიზი ჩატარდა 98 ლობექტომიიდან 90-ში და 54 პნევმონექტომიიდან 51-ში. ქირურგიის ჯგუფში ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით, საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი გაუმჯობესდა ისეთ შემთხვევებში, სადაც ლობექტომია იქნა ნაწარმოები (5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 36% vs 18%).

INT 0139-სგან განსხვავებით, კვლევა ESPATUE-მ არ აჩვენა პნევმონექტომიის შედეგად სიკვდილიანობის ზრდა. (Eberhardt, Pottgen, et al., 2015) თუმცა, ოპერაციის კომპლექსურობის ზრდა ჩვეულებრივ უკავშირდება პოსტოპერაციული სიკვდილიანობის გაზრდის რისკს. თითოეულ თორაკალურ ცენტრში უნდა ფასდებოდეს პოსტოპერაციული სიკვდილიანობა III სტადიის დაავადებისას. ამავდროულად ქირურგიული ჩარევის „ტოქსიურობა“ სამედიცინო ცენტრში რჩება მნიშვნელოვან საკითხად. ჯგუფთაშორის კვლევაში, 155-დან 54 რეზექცია წარმოადგენდა პნევმოქტომიას; 14 პაციენტი, რომლებსაც ჩაუტარდათ პნევმოქტომია, გარდაიცვალა ოპერაციიდან 30 დღის განმავლობაში. დაფიქსირებული სიკვდილიანობის 26% პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ მარჯვენამხრივი

პნევმოქტომია, მნიშვნელოვნად აღემატება ზოგადად მისაღებ მაჩვენებელს ამ პროცედურისთვის და არ ყოფილა აქამდე დაფიქსირებული ან მოხსენებული გულმკერდის გამოცდილი ცენტრების მიერ ევროპაში, ჩრდილოეთ ამერიკასა და აზიაში. ბოლოდროინდელმა ანალიზმა, სისტემატურმა მიმოხილვამ და პერიოპერაციული სიკვდილიანობის მეტა-ანალიზმა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს ნეoadუვანტური თერაპიისა და პნევმოქტომიის შემდეგ აჩვენა, რომ 30-დღიანი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი - 7%. (Eichhorn et al., 2013) (Weder et al., 2010) (Kris et al., 1995)

დროთა განმავლობაში, კვლევებში აღინიშნება პნევმონექტომიიდან ფილტვის ქსოვილის უფრო მეტად შემნახველ ოპერაციებზე გადასვლის ტენდენცია. თუ EORTC კვლევაში პნევმონექტომიების წილი ოპერაციების 47%-ია, მაშინ INT 0139 და ESPATUE-ში ფიქსირდება პნევმონექტომიების რიცხვის სტაბილური შემცირება - 35% და 33%, შესაბამისად. (Pottgen et al., 2017)

ორმა რანდომიზებულმა კვლევამ შეადარა ქირურგიული მკურნალობა რადიკალური რადიოთერაპიას III/N2 სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ნაწილობრივი პასუხი ინდუქციური ქიმიოთერაპიის შემდეგ და ორი მკურნალობის მეთოდს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ იქნა ნანახი 5-წლიან პროგრესისგან თავისუფალი გადარჩენადობისა (PFS) და საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის (OS) კუთხით. (van Meerbeeck et al., 2007) (Eberhardt, Pottgen, et al., 2015)

მაშინაც კი, თუ ორივე კვლევაში გათვალისწინებული პოპულაციების არაერთგვაროვნება გამორიცხავს რაიმე კონკრეტული დასკვნის გაკეთებას კონკრეტულ ქვეჯგუფებში, მარჯვენამხრივი პნევმონექტომია ასოცირდება უფრო მაღალ ავადობასა და სიკვდილობასთან. ამრიგად, პაციენტებში, რომლებიც ინდუქციური თერაპიის შემდგომ ვერ იქნებიან ლობექტომიის კანდიდატები, რადიოთერაპია ითვლება რეკომენდირებულ ლოკორეგიონულ მკურნალობის მეთოდად. საკამათოა რამდენად უნდა მოხდეს ამ პაციენტებისთვის შემდგომი რადიკალური რადიოთერაპიის

შეთავაზება, რადგან დაავადებამ შესაძლოა განიცადოს რეციდივი ძირითადად შორეული მეტასტაზების სახით.

NCDB-ში IIIA-cN2 სტადიის მქონე პაციენტების სრული პოპულაციის 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი (14%) შეესაბამება ფილტვის კიბოს შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაციის სტადირების პროექტის მაჩვენებლებს (17%). (Goldstraw et al., 2007)

ზოგიერთ კვლევაში პნევმონექტომიების მაღალ სიხშირეა III სტადიის დროს. აღნიშნული მიდგომა, სავარაუდოდ, ქირურგიულ საზოგადოებაში დომინირებდა მისი არსებობის ადრეულ წლებში (N2 დაავადების შემთხვევაში ფილტვის სრულად ამოღება იყო საჭირო). (van Meerbeeck et al., 2007)

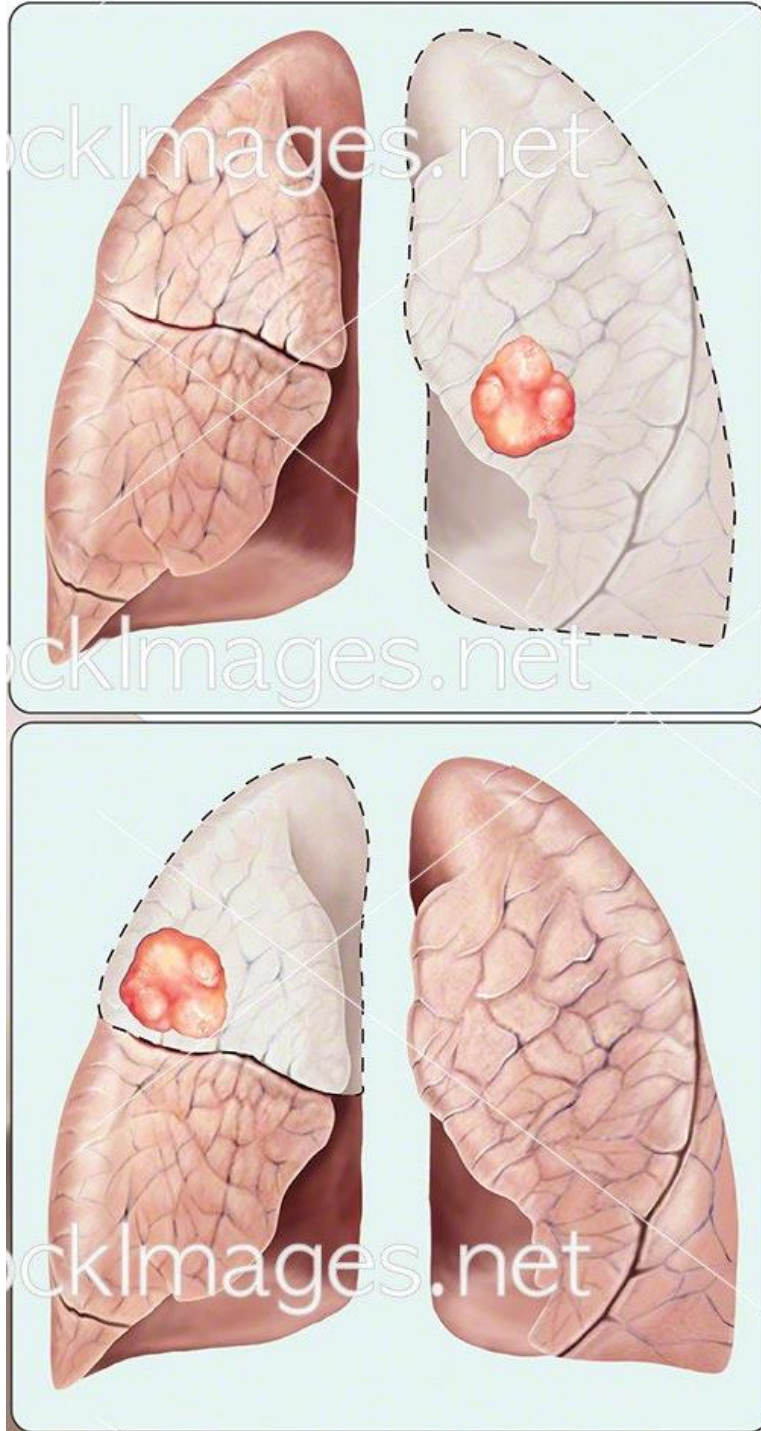
მოგვიანებით, ქირურგების უმეტესობის მიერ ლობექტომია ლიმფური კვანძების სისტემური დისექციით განხილულ იქნა ადეკვატურ მკურნალობის მეთოდად სრული რეზექციის შემთხვევაში. (Van Schil et al., 2005) (Liptay & Fry, 1999)

ვან მეერბეკისა და მისი კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის ქვეჯგუფის ანალიზში, სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად უკეთესი შედეგები დაფიქსირდა (ბი)ლობექტომიის შემდეგ პნევმონექტომიასთან შედარებით და ეს განსხვავება ასევე დაფიქსირდა ჩრდილოეთ ამერიკის ჯგუფთაშორის კვლევაში. (Van Schil et al., 2005) (Liptay & Fry, 1999)

პაციენტებს შორის, რომელთაც ჩაუტარდათ ოპერაცია, ქირურგიული მკურნალობის შედეგები შესაბამისობაშია გამოქვეყნებულ სერიასთან. უფრო კონკრეტულად კი, ლობექტომიის 30-დღიანი სიკვდილიანობა (2.8%) ექცევა ფილტვის კიბოს პირველადი ქირურგიული (Little et al., 2005)(Meguid et al., 2008) ჩარევის გამოქვეყნებული დიაპაზონის ფარგლებში, თუმცა გულმკერდის ქირურგთა საზოგადოების (1.8%) მაჩვენებელზე ოდნავ მაღალია. (Boffa et al., 2008)

დასკვნის სახით, უნდა აღინიშნოს, რომ ქირურგის გამოცდილება და საავადმყოფოს მასშტაბი განსაზღვრავს ფილტვის კიბოს ქირურგიაში გართულებების შედეგს და სიხშირეს.

სურათი #1 პნევმონექტომია/ლობექტომია



## შიდაინსტიტუციონალური მრავალფეროვნება

ფილტვის არაწვრილუჯრედული III სტადიის კიბოს მკურნალობაში აღინიშნება მრავალფეროვნება, როგორც გეოგრაფიული არეალის, ისე ერთი ქვეყნის სხვადასხვა ჰოსპიტლის მიხედვით.

მკურნალობის სტრატეგიები საჭიროებს სამკურნალო ცენტრის პერსონალის საგულისხმო კვალიფიკაციას. ბევრი ფაქტორი დამოკიდებულია დარგობრივ მრავალფეროვნებაზე, მათ შორის ტექნიკურ ხელმისაწვდომობაზე, ლოკალურ ექსპერტიზაზე და გულმკერდის ონკოლოგიის გამოცდილ პერსონალზე.

გულმკერდის ქირურგიული ჩარევა შეიძლება მოიცავდეს ფართომასშტაბურ ქირურგიულ ოპერაციას, მათ შორის, ლოკალურად ინვაზიური შუასაყრის ორგანოების რეზექციას (მაგ., ტრაქეა, ქვემო ღრუ ვენა, მალეები, პერიკარდიუმი, მარჯვენა წინაგულის ნაწილები).

გამოცდილება რადიაციულ ონკოლოგიაში არის აუცილებელი წინაპირობა ტოქსიკურობის/ეფექტურობის თანაფარდობის შესაფასებლად, სამიზნე მოცულობის დასადგენად და რისკის ქვეშ მყოფი ორგანოებისა და დოზების უსაფრთხოდ განსასაზღვრად. იმის გათვალისწინებით, რომ მკურნალობა წარმოადგენს მულტიმოდალურ სტრატეგიას, გამოცდილი პერსონალის არსებობა ასევე აუცილებელია შესაბამისი მკურნალობის, მათ შორის ხარისხის სათანადო კონტროლის უზრუნველსაყოფად. (Vansteenkiste et al., 2013)

პაციენტების კომორბიდულობა ზედმიწევნით უნდა იქნას გაანალიზებული III სტადიის დაავადების მკურნალობის ნებისმიერი ვარიანტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებამდე. ეს შეეხება, როგორც რადიკალურ ქირურგიულ ჩარევას, ასევე, რადიკალურ ქიმიორადიოთერაპიას.

რეზექტაბელური, ლოკალურად გავრცელებულ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოსთვის (LA-NSCLC) არსებობს მხოლოდ ერთი კვლევა - EORTC 08941, რომელიც ადარებს ორ ლოკორეგიონულ მკურნალობას, ქირურგიას და რადიოთერაპიას (60 გრ), იმ IIIA/N2 სტადიის მქონე დაავადების პაციენტებში, რომლებსაც სიმსივნეზე მინიმალური რეაგირება აღენიშნებათ ინდუქციური ქიმიოთერაპიის შემდეგ, გადარჩენის მაჩვენებელში სხვაობის გარეშე. (Van Schil et al., 2005)

გეოგრაფიულ მრავალფეროვნებაზე, განსაკუთრებით დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში მკურნალობის მიდგომების თავისებურებებზე საინტერესო კვლევა ჩაატარეს Jazieh და კოლეგებმა. კვლევამ შეისწავლა ფილტვის არაწვრილუჯრედული კიბოს III სტადიის მქონე 3151 პაციენტი. კვლევა ჩატარდა 5 კონტინენტზე, დაბალი და საშუალო შემოსავლის (LMIC) 19 ქვეყანაში (არა აშშ/არა ევროკავშირის ქვეყნები). კვლევის მთავარი მიზანი იყო მკურნალობის მეთოდების და შედეგების შესწავლა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს III სტადიის მქონე პაციენტებში.

კვლევის მიხედვით საკმაოდ დიდი მრავალფეროვნებაა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს III სტადიის მქონე პაციენტებში, როგორც ინციდენტალობის, ასევე სიკვდილიანობის მხრივ დაბალი და საშუალო შემოსავლის (LMIC) ქვეყნებში. საინტერესოა, რომ III სტადიის მქონე პაციენტებში, მკურნალობის საწყის ეტაპზე გამოყენებული იყო 25 სხვადასხვა რეჟიმი და მკურნალობის რეჟიმები განსხვავდებოდა გეოგრაფიული არეალის მიხედვით.

ერთფუნქციური და მრავალფუნქციური ანალიზის მიხედვით ახალგაზრდა ასაკი, IIIA სტადია, კარგი ზოგადი სტატუსი (ECOG status 0-1), კონკურენტული ქიმიო-რადიოთერაპია და პირველ ეტაპზე ქირურგიული ჩარევა უკეთეს საერთო გადარჩენადობასთან იყო ასოცირებული. კვლევის მიხედვით საინტერესოა ქირურგიული ჩარევის დრო. კვლევამ არ აჩვენა განსხვავება პირველად ქირურგიას და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიას და ნეoadიუვანტურ ქიმიოთერაპიას და შემდგომ ქირურგიულ ჩარევას შორის გადარჩენადობის მხრივ. ზემოაღნიშნულმა კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტთა მხოლოდ მეზღუდულ რაოდენობას ჩაუტარდა მკურნალობა

საერთაშორისო სტანდარტების და გაიდლაინების მიხედვით. ავტორების დასკვნით საკმაოდ ბევრი გამოწვევაა მკურნალობის მიდგომებში სხვადასხვა ქვეყნებს შორის და ეს განსხვავება უფრო შეეხება დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებს.

### **კვლევის მეთოდები და მასალები**

სადისერტაციო კვლევა ჩატარდა 2017-2020 წლებში ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფაკულტეტის ბაზაზე. კვლევის პროცესში შესწავლილ იქნა ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მქონე 75 პაციენტი.

პაციენტები ორ კლინიკურ ქვეჯგუფად დაიყო: I ქვეჯგუფი - 39 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა, შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და II ქვეჯგუფი - 36 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია. [ცხრილი #3] კვლევისას გათვალისწინებულ იქნა შემდეგი მონაცემები: პაციენტთა სქესი, ასაკი, სიმსივნის მაკროსკოპული მახასიათებლები და ჰისტოლოგიური ტიპი, ლიმფური კვანძების მდგომარეობა, მკურნალობის მეთოდი, მკურნალობის გართულებები და გადარჩენადობა.

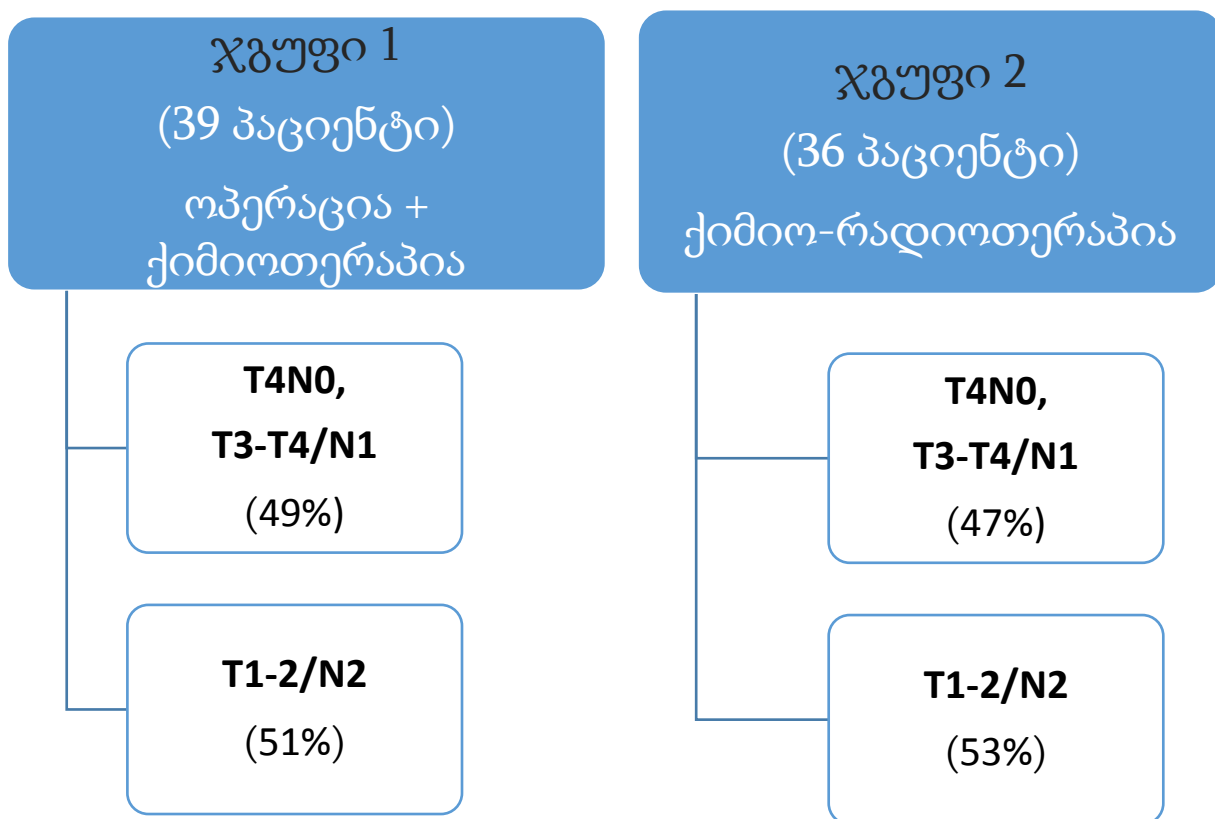
ნაშრომში გათვალისწინებულია ავადმყოფთა კლინიკური, ლაბორატორული და ინსტრუმენტული კვლევის მონაცემები, მკურნალობის მიმდინარეობის თავისებურებები, მათი უახლესი და შორეული შედეგები. გართულებები, როგორც მკურნალობის პერიოდში, ასევე მის შემდეგ.

სადისერტაციო კვლევა ჩატარდა სამედიცინო ანალიზების, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების, ასევე თავდაპირველი და მკურნალობის შემდგომ მიღებულ მონაცემთა ანალიზის გამოყენებით. შევსებულ იქნა ფორმები, რომლებიც ყველა აღნიშნულ მონაცემს მოიცავდა.



მოცემულ ჯგუფებს შორის გამოთვლილ და შედარებულ იქნა საშუალო საერთო გადარჩენადობის, ერთწლიანი გადარჩენადობის და მკურნალობის გვერდითი მოვლენების სიხშირე.

ცხრილი #3. პაციენტთა განაწილება მკურნალობის მეთოდსა და TNM სტადიის მიხედვით



## კვლევის პროექტის სტრუქტურა

სადისერტაციო კვლევა ჩატარებულ იქმნა რეტროსპექტულად 2014-2016 წლებში, მულტი-ცენტრულად, ორი ჰოსპიტლის - აკად. ფ. თოდუას სახელობის კლინიკური მედიცინის კვლევით ინსტიტუტისა და კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე.

კვლევაში ჩართვის პირობები: კვლევაში მონაწილეობდნენ ორივე სქესის პაციენტები, რომლებსაც ადრე ამ დიაგნოზით არანაირი მკურნალობა არ ჩატარებიათ; ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს ჰისტოლოგიურად და ციტოლოგიურად დადასტურებული IIIA სტადიის არსებობა, რომელიც ოპერაბელურად ჩაითვალა ადგილობრივი მულტი-დისციპლინური გუნდის მიერ ქვეყანაში არსებულ ინსტიტუციურ რეგულაციების შესაბამისად; ნებისმიერი ასაკის პაციენტები ჯანმოს მიერ შემუშავებული შრომისუნარიანობის სტატუსით 0-2 ქულამდე; პაციენტები, რომლებსაც გამოკვლევებით არ გამოუვლინდათ შორეული მეტასტაზების არსებობა.

პირველ (ქირურგიულ) ჯგუფს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა (ლობექტომია/ ბილობექტომია ან პნევმოექტომია), შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ოთხი ციკლით, ხოლო მეორე ჯგუფს (ქიმიორადიოთერაპია) ჩაუტარდა პირველადი დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია (RT 60-66 Gy 30-33 დღეს ყოველდღიური ფრაქციით და პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით).

დაავადების დიაგნოზი ეფუძნებოდა ბიოფსიის მონაცემებს და საჭიროებისამებრ ასევე სხვა კლინიკურ-ლაბორატორულ კვლევებს.

კვლევაში არ შეყვანის (გამორიცხვის) კრიტერიუმები იყო: წვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს, სხვა (არა IIIA) სტადიის მქონე პაციენტები, პაციენტები წვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი, ჰისტოლოგიურად ან ციტოლოგიურად დაუდასტურებელი/გაურკვეველი ავთვისებიანი წარმონაქმნები, პაციენტები, რომელთაც უკუნაჩვენები ჰქონდაც ქირურგიული ჩარევა, სხივური ან ქიმიო-თერაპია; წარსულში ანამნეზში არსებული ან მრავლობითი ავთვისებიანი სიმსივნეები; ონკოლოგიური დაავადების განვითარების არაშესაფერისი სტადია.

ნაშრომი მოიცავს 8 თავს, 92 გვერდს, 6 ცხრილს, 2 გრაფიკს, 15 სურათს. სადისერტაციო ნაშრომში ლიტერატურულ წყაროებად წარმოდგენილია მსოფლიოს მონაცემები, შეფასებულია უახლესი რანდომიზირებული და კოჰორტული კვლევების შედეგები, მკურნალობის მეტაანალიზები, თანამედროვე გაიდლაინები და პროტოკოლები. განხილულია დასავლეთ ქვეყნების ექსპერტთა აზრები.

### შედეგები:

სადისერტაციო კვლევის შედეგები წარმოდგენილია დასკვნაში და ეყრდნობა კვლევის განხილვას, კონკრეტული პაციენტების რაოდენობას, მათ პროცენტულ შემადგენლობას, საერთაშორისო ლიტერატურის მიმოხილვასა და ექსპერტთა მოსაზრებებს.

### პროექტის სტრუქტურა:

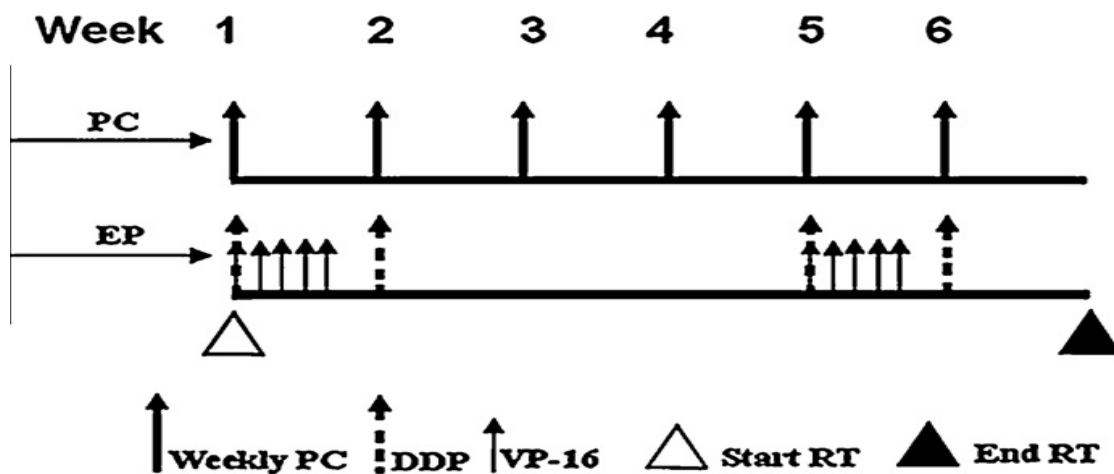
დისერტაციაში ზოგადი მონაცემები გამოყენებულია ციტატების სახით. ასევე შეფასებულია უახლესი რანდომიზირებული და კოჰორტული კვლევების შედეგები, მკურნალობის სტრატეგიების მეტა-ანალიზი, თანამედროვე გაიდლაინები (სახელმძღვანელო პრინციპები), და პროტოკოლები, განხილულია დასავლური ქვეყნების ექსპერტთა მოსაზრებები.

## **პაციენტების კლინიკური დახასიათება**

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 75 პაციენტმა. მათ ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ან დეფინიტიური კონკურენტული ქიმიო-რადიოთერაპია. გადახედილ იქნა კლინიკური ჩანაწერები (ავადმყოფობის ისტორიები) და კვლევაში ჩართულ იქნა მხოლოდ დაავადების კლინიკურად დადასტურებული IIIA სტადიის (T4N0-1, T3N1, T1-2N2) მქონე პაციენტები.

გამოყოფილ იქნა ორი ჯგუფი: პირველ ქვეჯგუფს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა (ლობექტომია/ბილობექტომია, პნევმონექტომია), შემდგომი პლატინაზე დაფუძნებული ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ოთხი ციკლით, ხოლო მეორე ჯგუფს ჩაუტარდა პირველადი ქიმიო-რადიოთერაპია (RT 60-66 Gy პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის 30-33 დღეს ყოველდღიური ფრაქციით; კარბოპლატინის AUC=2.0 და პაკლიტაქსელის 50 mg/m<sup>2</sup> /ყოველკვირეული ან ცისპლატინი 50 mg/m<sup>2</sup> დღე 1,8, 29 და 36; ეტოპოზიტი 50 mg/m<sup>2</sup> დღე 1-5 და 29-33, სულ ექვსი ციკლი). [გრაფიკი #1]

გრაფიკი #1. ქიმიო-რადიოთერაპიის სქემა



კვლევისას გათვალისწინებულ იქნა შემდეგი მონაცემები: პაციენტთა სქესი, ასაკი, სიმსივნის ზომა, მკურნალობის მეთოდი, სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპი (ადენოკარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, სხვა), ლიმფური კვანძების დაზიანება, მკურნალობის გართულებები და გადარჩენადობის პერიოდი.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT), ზოგიერთ შემთხვევაში, პოზიტრონულ ემისიური ტომოგრაფია/კომპიუტერული ტომოგრაფიით (PET/CT),

ბრონქოსკოპიით +/- ენდობრონქული ულტრაბგერითი ბრონქოსკოპიით. თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა (MRI) ან კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT) ჩატარებულ იქნა თავის ტვინში მეტასტაზების არსებობის გამოსარიცხად. შერჩეულ პაციენტებს ანამნეზში არასოდეს ჩაუტარებიათ სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობა, ჰისტოლოგიურად და ციტოლოგიურად დაუდასტურდათ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადია, რომელიც რეზექტაბელურად და ოპერაბელურად ჩაითვალა ადგილობრივი მულტი-დისციმპლინური გუნდის მიერ ქვეყანაში არსებულ ინსტიტუციურ რეგულაციების შესაბამისად. პაციენტები შეიძლება ყოფილიყვნენ ნებისმიერი ასაკისა, ჯანმოს მიერ შემუშავებული შრომისუნარიანობის სტატუსით 0-2 ქულამდე და შორეული მეტასტაზების არარსებობით. პაციენტების საერთო ჯანმრთელობის მდგომარეობა უნდა ყოფილიყო დამაკმაყოფილებელი, რათა ჩატარებოდათ ქიმიოთერაპია და ქირურგიული მკურნალობა და არ უნდა ჰქონოდათ სხვა სიმსივნური პათოლოგია ამჟამად ან წარსულში. ორივე ჯგუფში გამოთვლილ იქნა საერთო გადარჩენადობის პერიოდი, დაწყებული მკურნალობის პირველივე დღიდან (ათვლის წერტილი მკურნალობის დაწყების პირველი დღე).

პირველი ქვეჯგუფი 39 პაციენტისგან შედგებოდა, რომელთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 60 წელს (56.1-62.0). ამ ჯგუფში 35 პაციენტი (90%) იყო მამაკაცი, ხოლო 4 (10%) ქალი. 18 პაციენტს (46%) ჰისტოლოგიურად გამოუვლინდათ ბრტყელუჯრედოვანი კიბო, 14 ადენოკარცინომა (36%) და სხვა იშვიათი ჰისტოლოგიური ქვეტიპები - 7 პაციენტი (18%). შრომისუნარიანობის დონის მიხედვით 36 პაციენტი (92%) ECOG სისტემით 0-1 ქულით შეფასდა, ხოლო 3 პაციენტი (8%) 2 ქულით.

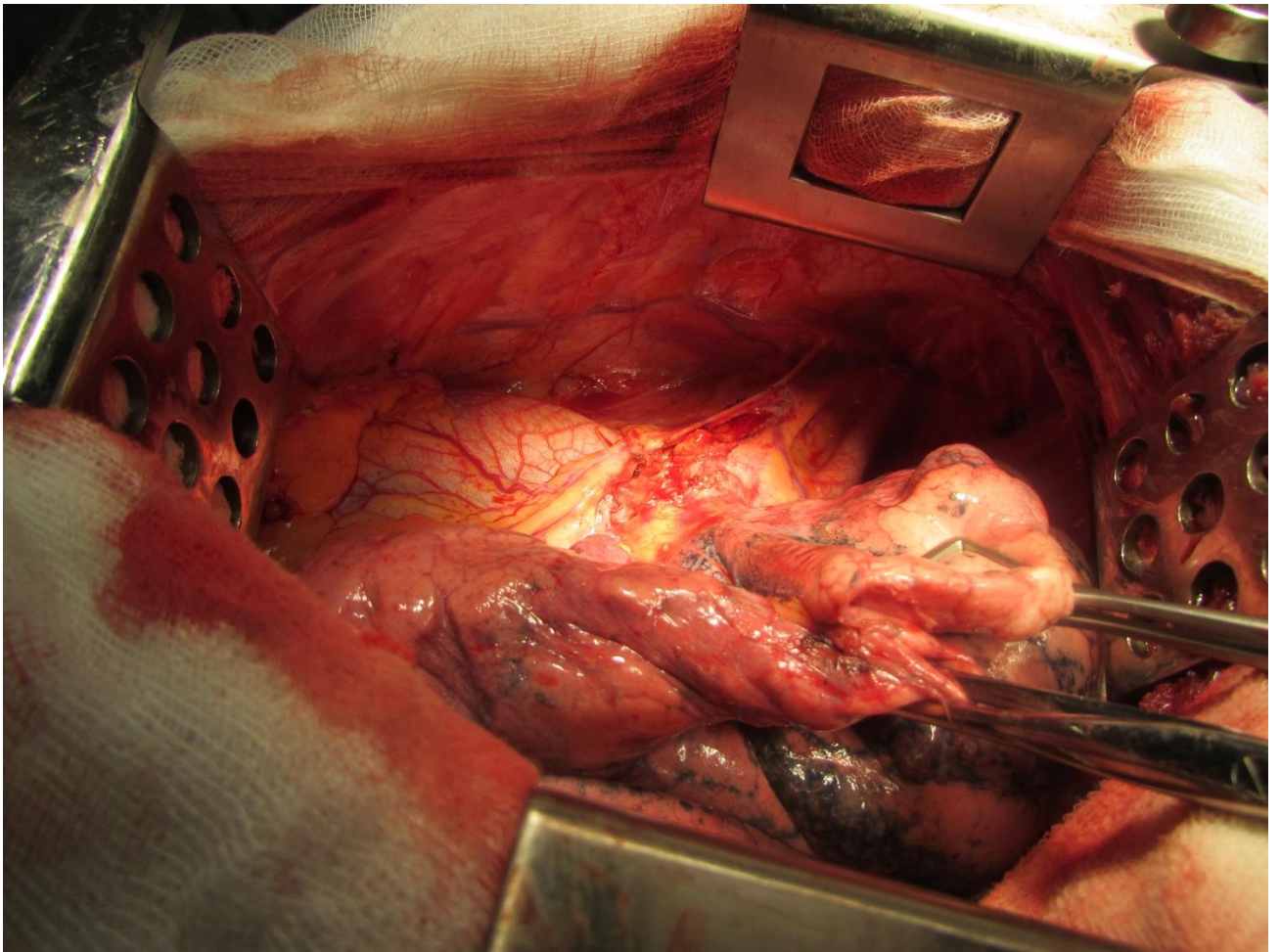
ყველაზე ხშირი იყო T2N2 სტადიის კიბო 18 პაციენტი (46%), 13 პაციენტს (34%) დაუდგინდა T3N1 სტადიის, ხოლო 4 პაციენტს (10%) დაავადების T4N1 გავრცელება, T4N0 და T1N2 ტიპი თანაბრად გადანაწილდა და 2-2 პაციენტს (5%) შეადგენდა.

[ცხრილი #4]

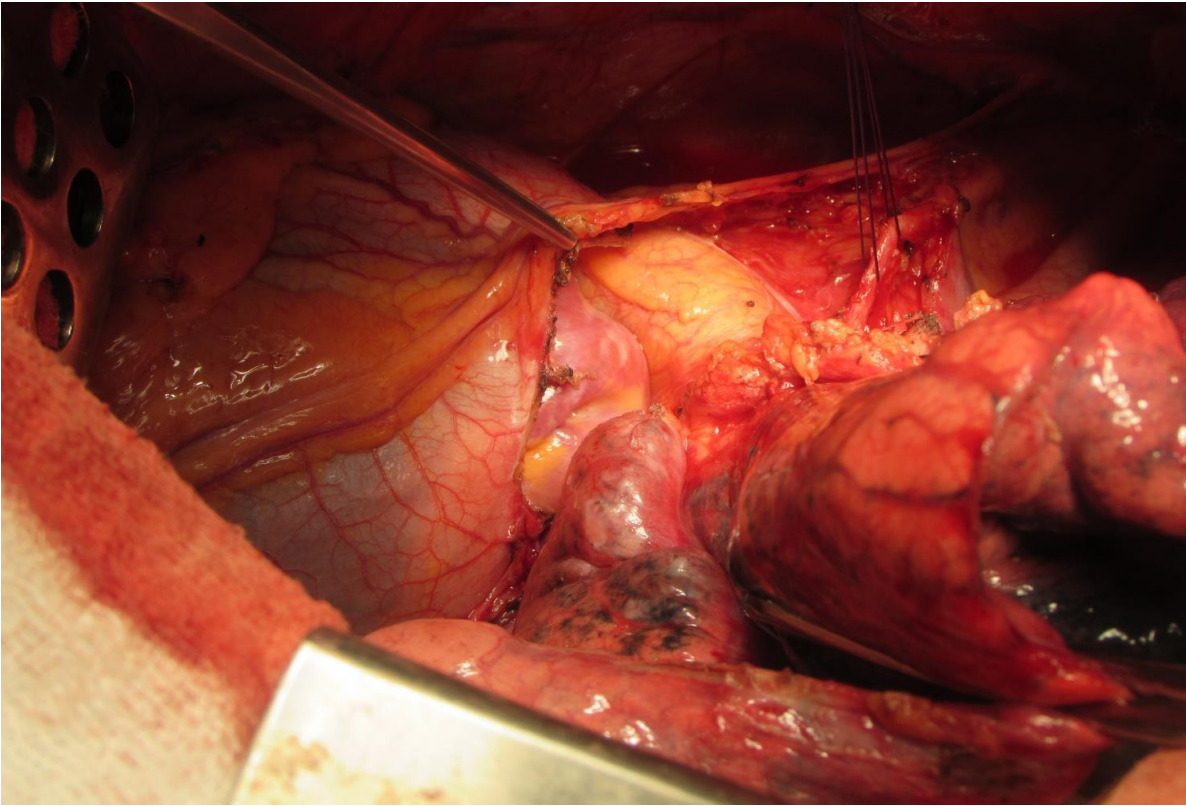
ყველა შემთხვევაში შეფასდა ე.წ. ფუნქციური ოპერაბელობა, რაც გულისხმობდა ადექვატური კარდიო-პულმონური ფუნქციის ტესტირებას.

15 პაციენტს (39%) ჩატარდა ლობექტომია ან ბილობექტომია, ხოლო 24 პაციენტს (61%) პნევმოექტომია. ყველა შემთხვევაში შესრულდა შუასაყრის ლიმფადენექტომია. [სურათი #2, 3,4 პნევმონექტომია/ლიმფოდისექცია].

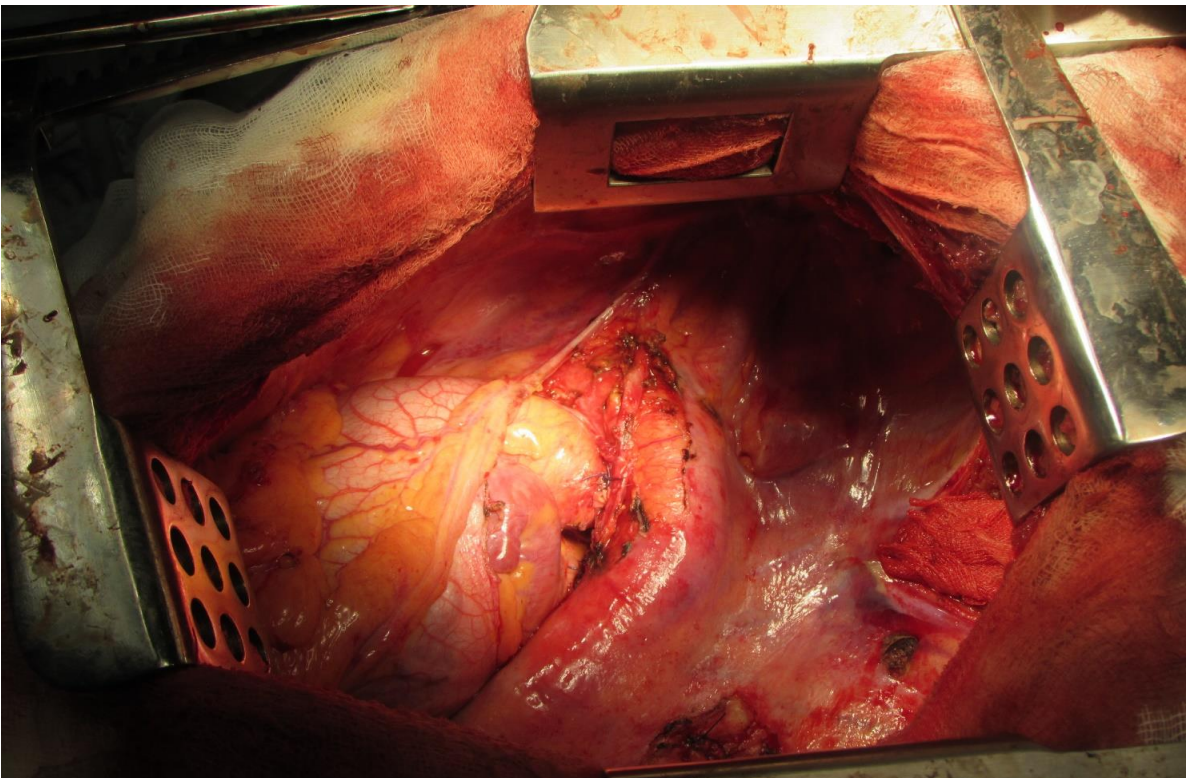
შუასაყრის ლიმფური კვანძების მეტასტაზური დაზიანება N2 რიგ შემთხვევაში დაისვა ინტრაოპერაციული რევიზიით (ე.წ. N2 „სიურპრიზი“).



სურათი #2 პნევმონექტომია



სურათი #3 ლიმფოდისექცია

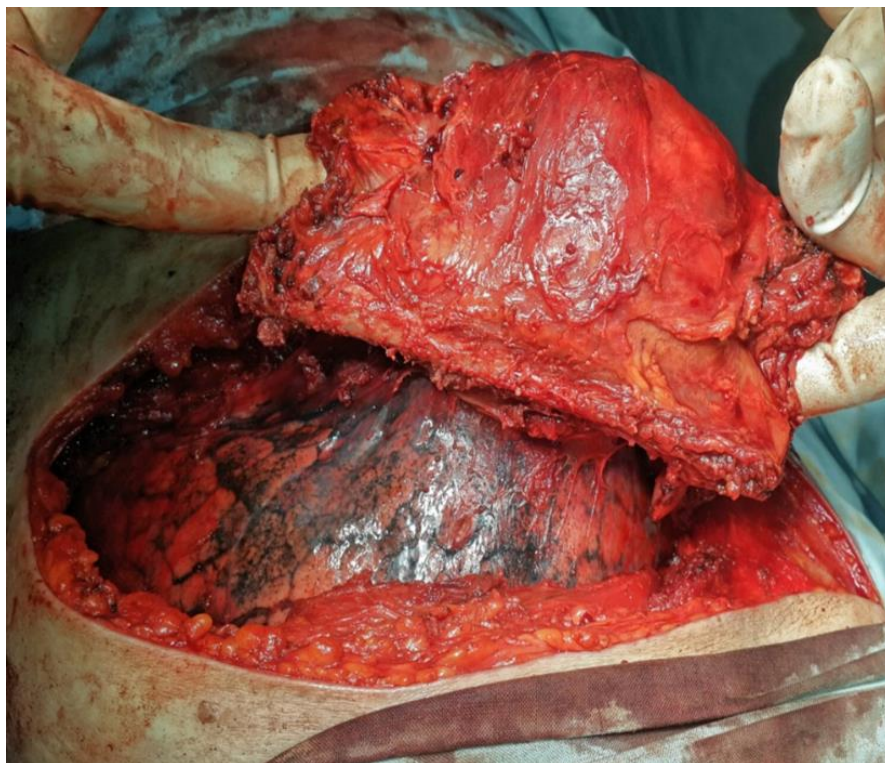


სურათი #4 პნევმონექტომია/ლიმფოდისექციის შემდგომ

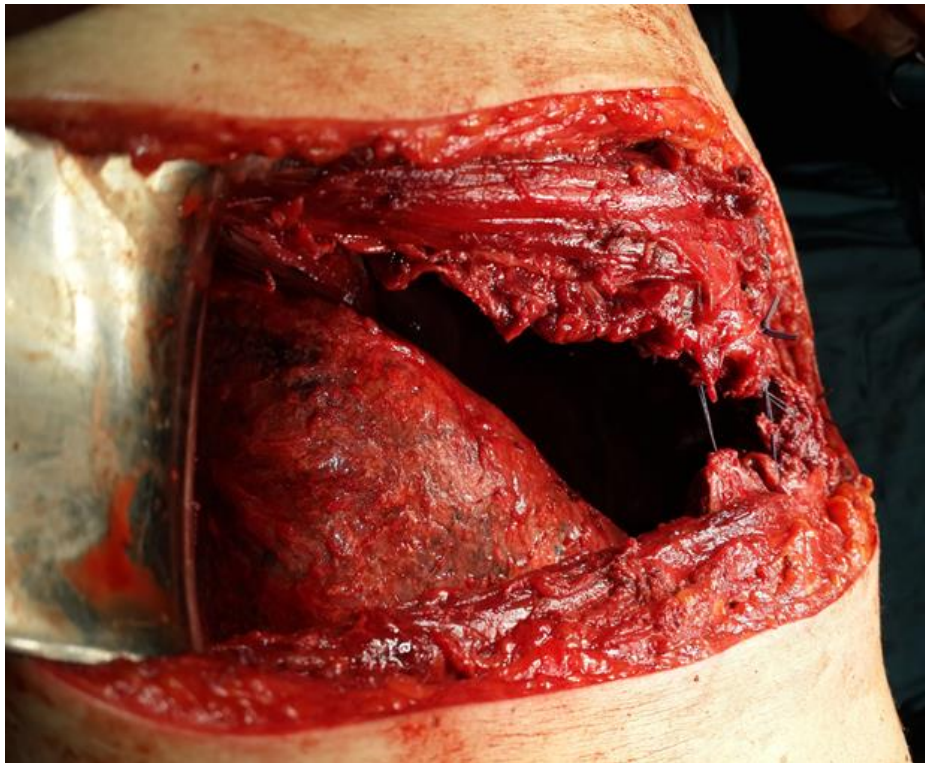
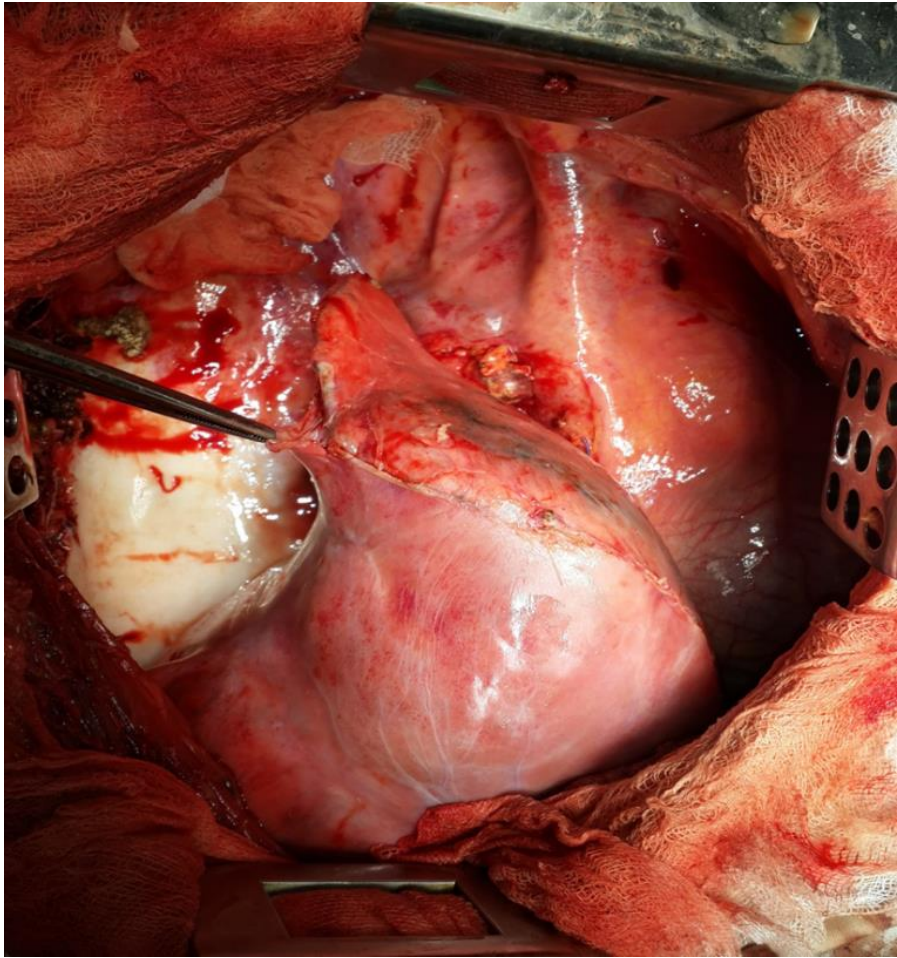
აღსანიშნავია, რომ ქირურგიულ ჯგუფში საკმაოდ დიდი რაოდენობით ჩატარებული იქნა გაფართოებული ოპერაციები. ძირითად სიმსივნურ კერასთან ერთად რეზეცირებული იყო ერთი ან რამოდენიმე ინვაზირებული მიმდებარე სტრუქტურა, გაფართოებულ ლიმფადენექტომიასთან ერთად. ცნობილი ფაქტია, რომ ადგილობრივად გავრცელებული სიმსივნეების შემთხვევებში ოპერაციები შესასრულებლად რთულია და ატარებს არასტანდარტულ ხასიათს და ქირურგთა მხრივ მოითხოვს დიდ სიფრთხილეს და იმპროვიზაციას.

ზოგიერთ შემთხვევაში შესრულდა მარჯვენა გულმკერდის გვერდითი კედლის რეზექცია (ნეკნების და რბილი ქსოვლების) შუასაყარის ლიმფადენექტომიით, პარიესული პლევრექტომიით. [სურათი #5, 6, 7]. ზოგიერთ პაციენტში შესრულდა მარცხენამხრივი პნევმონექტომია, პერიკარდიოტომიით და ნაწილობრივი პერიკარდექტომიით, დიაფრაგმის ნერვის რეზექციით და გაფართოებული ლიმფადენექტომიით. [სურათი #8, 9,10].

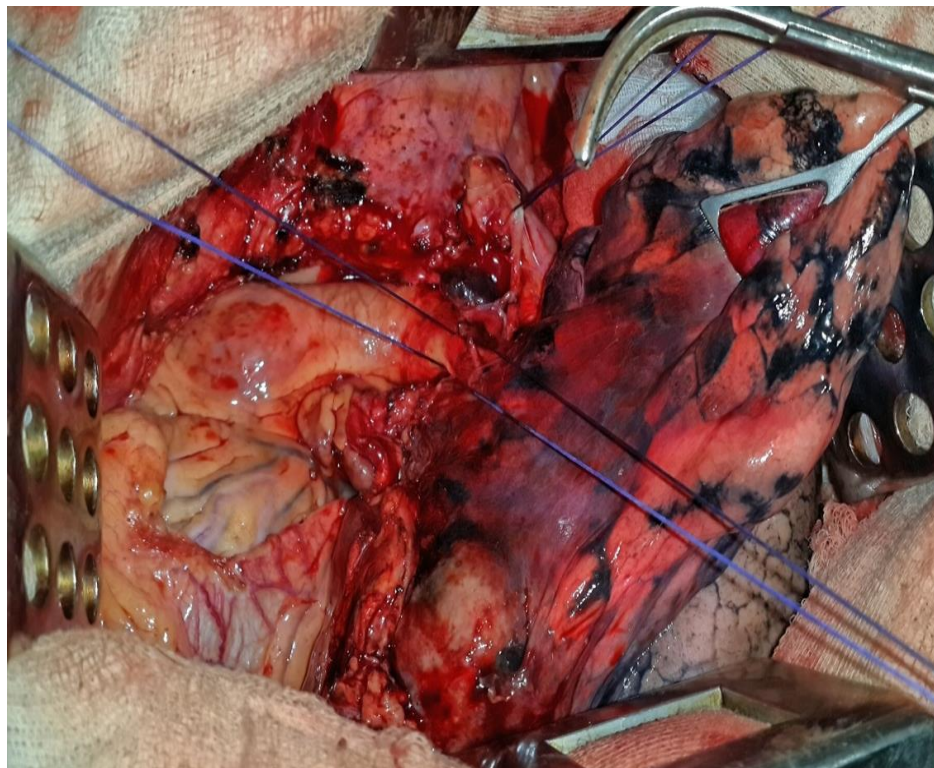
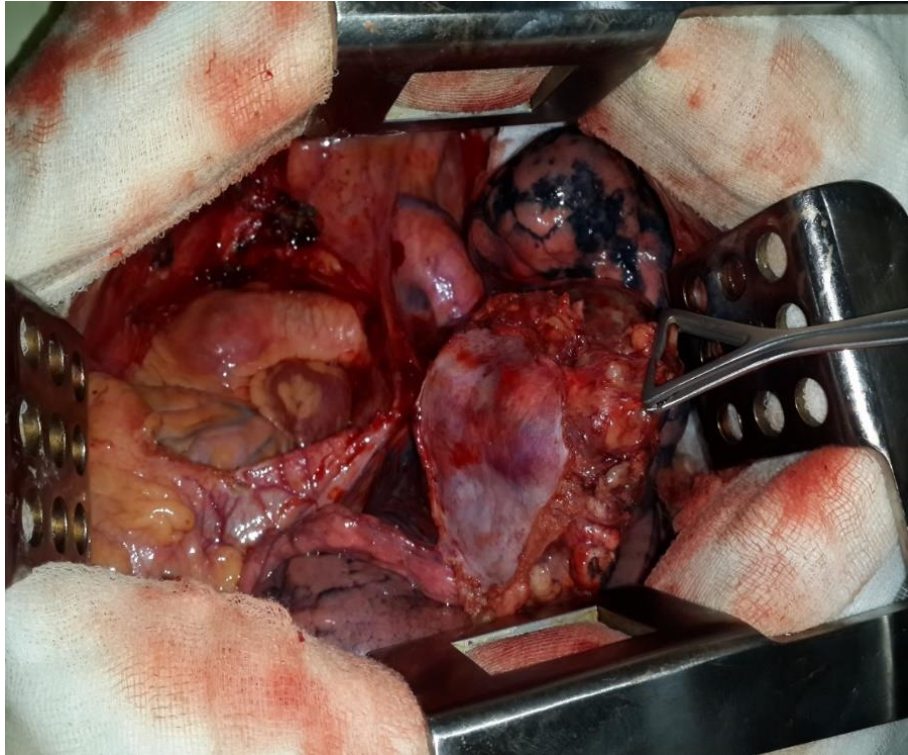
სურათი #5. 6. 7 გულმკერდის გვერდითი კედლის რეზექცია

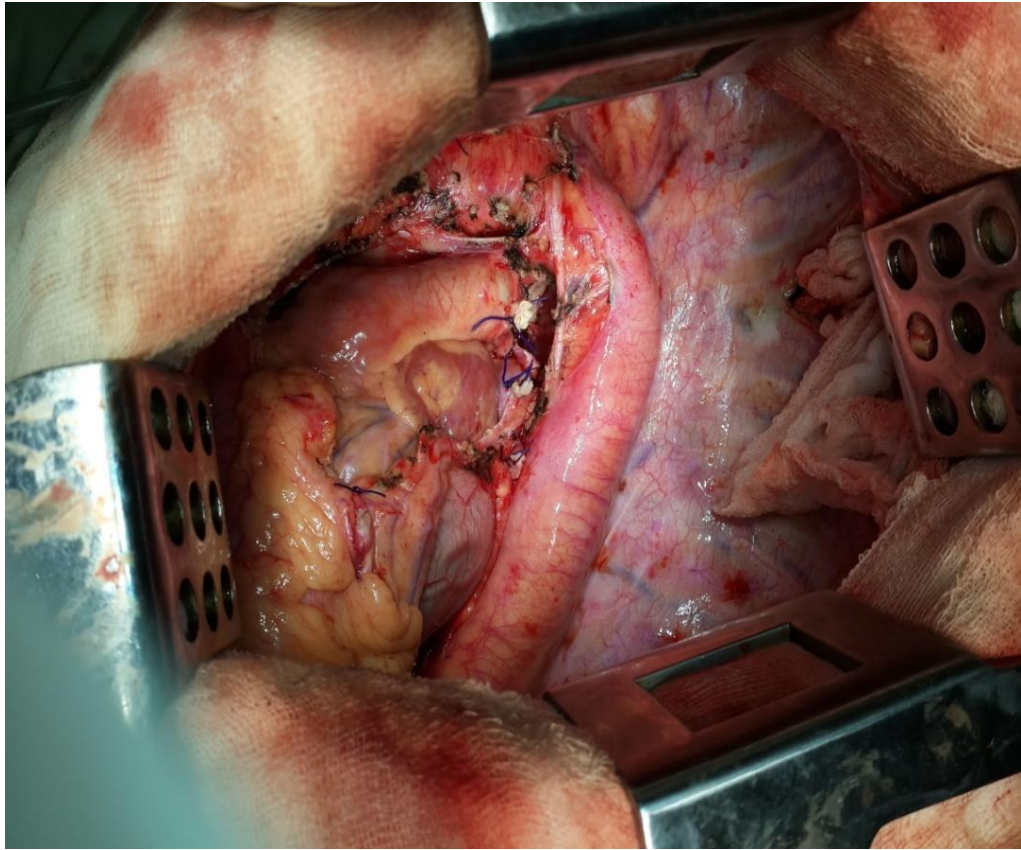






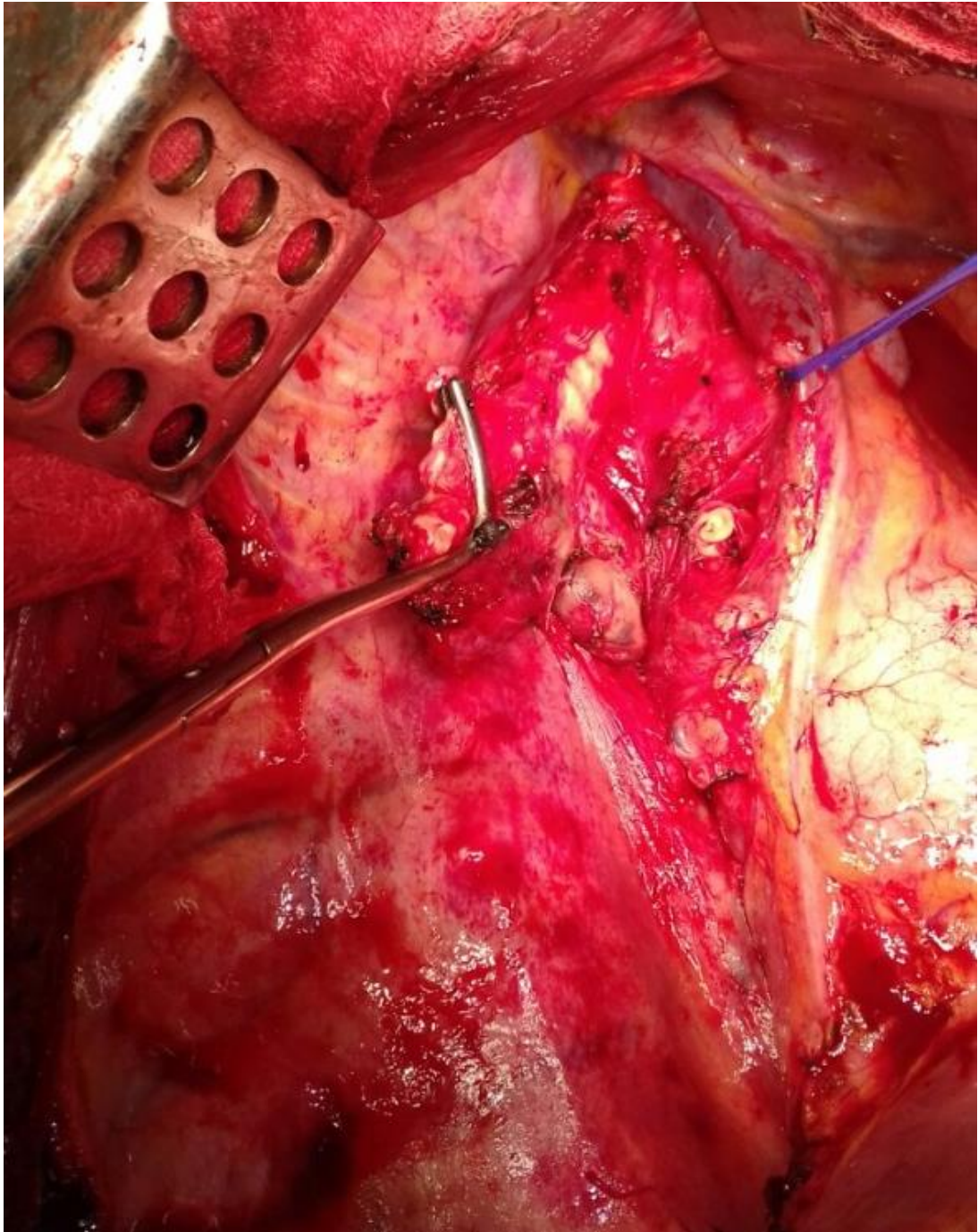
სურათი #8, 9,10. პნევმონექტომია, პერიკარდიოტომიით და ნაწილობრივი პერიკარდექტომიით, დიაფრაგმის ნერვის რეზექციით და გაფართოვებული ლიმფადენექტომიით.

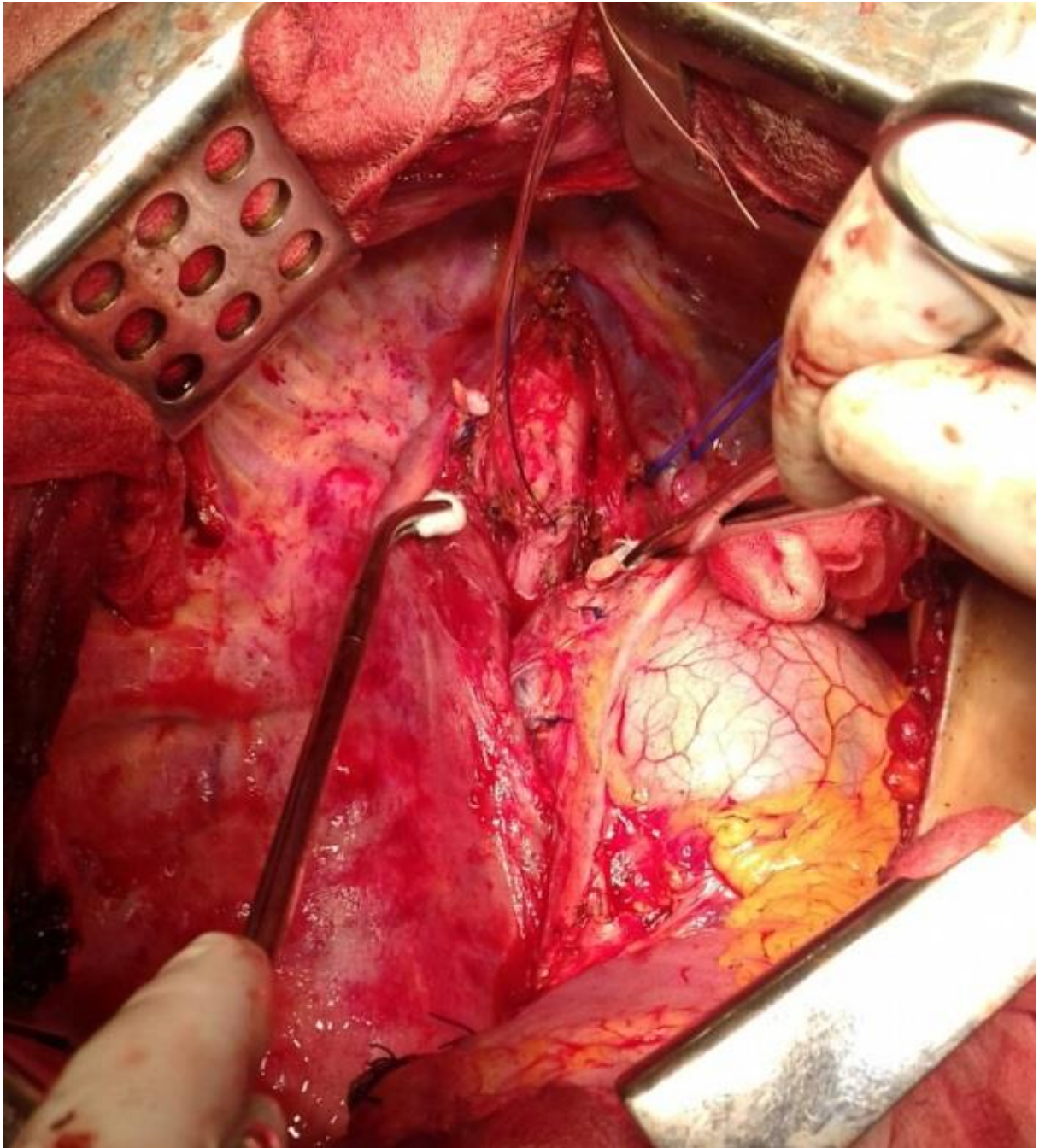


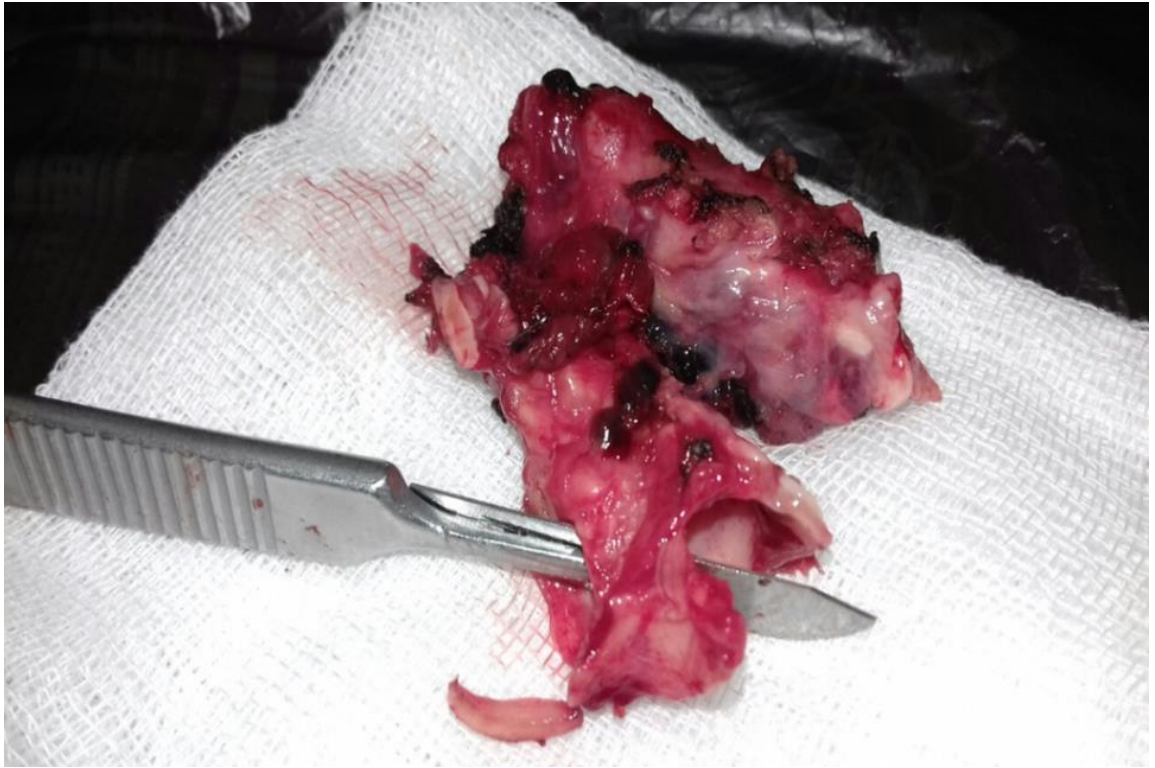


ასევე ქირურგიულ ჯგუფში ჩატარდა ისეთ გაფართოებული ოპერაცია როგორცაა მარჯვენამხრივი გაფართოებული პნევმონექტომია, ლიმფადენექტომია, დიაფრაგმოტომია და დიაფრაგმის რეზექცია, ბიფურკაციის მიდამოში ტრაქეისა და მარცხენა მთავარი ბრონქის რეზექცია ტრაქეო-ბრონქო ანასტომოზის ფორმირებით[სურათი #11, 12,13].

სურათი #11,12,13. მარჯვენამხრივი გაფართოებული პნევმონექტომია, ლიმფადენექტომია, დიაფრაგმოტომია და დიაფრაგმის რეზექცია, ბიფურკაციის მიდამოში ტრაქეისა და მარცხენა მთავარი ბრონქის რეზექცია ტრაქეო-ბრონქოანასტომოზის ფორმირებით







39-ვე პაციენტს ჩაუტარდა ადიუვანტური, პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის 4 ციკლი. შემთხვევათა უმეტესობაში (90%) ქიმიოთერაპიისას გამოყენებულ იქნა ცისპლატინი და ნაველბინი. ქიმიოთერაპია ცისპლატინითა და გემციტაბინით ჩატარებულ იქნა 4 შემთხვევაში (10%).

II ქვეჯგუფი 36 პაციენტს აერთიანებდა, რომელთაც ჩაუტარდათ დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია. [გრაფიკი #2]

გრაფიკი #2. სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში გამოყენებადი ქიმიოთერაპიული სქემები

ცისპლატინი	50 მგ/მ <sup>2</sup>	1/8/29/36 დღე
ეტოპოზიდი	50 მგ/მ <sup>2</sup>	1-5, 29-33 დღე



პაკლიტაქსელი	45-50 მგ/მ <sup>2</sup>	ყოველკვირეული
კარბოპლატინი	AUC 2	ყოველკვირეული

საშუალო ასაკი ამ ქვეჯგუფში შეადგენდა 63 (58.7-63.9) წელს, მამაკაცი იყო - 34 (94%), ხოლო ქალი 2 (6%) პაციენტი. 32 (89%) პაციენტის შრომისუნარიანობის დონე ECOG სისტემით 0-1 ქულა შეფასდა, ხოლო 4 პაციენტს (11%) აღენიშნებოდა ECOG-2. ჰისტოლოგიური კვლევით, 21 პაციენტს (58%) ბრტყელუჯრედოვანი ტიპის კიბო, 12-ს (34%) ადენოკარცინომა და 3-ს (8%) სხვა სახის არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო გამოუვლინდათ ( მსხვილუჯრედოვანი, ადენოსქვამოზური და არაწვრილუჯრედოვანი სპეციფიკაციის გარეშე).

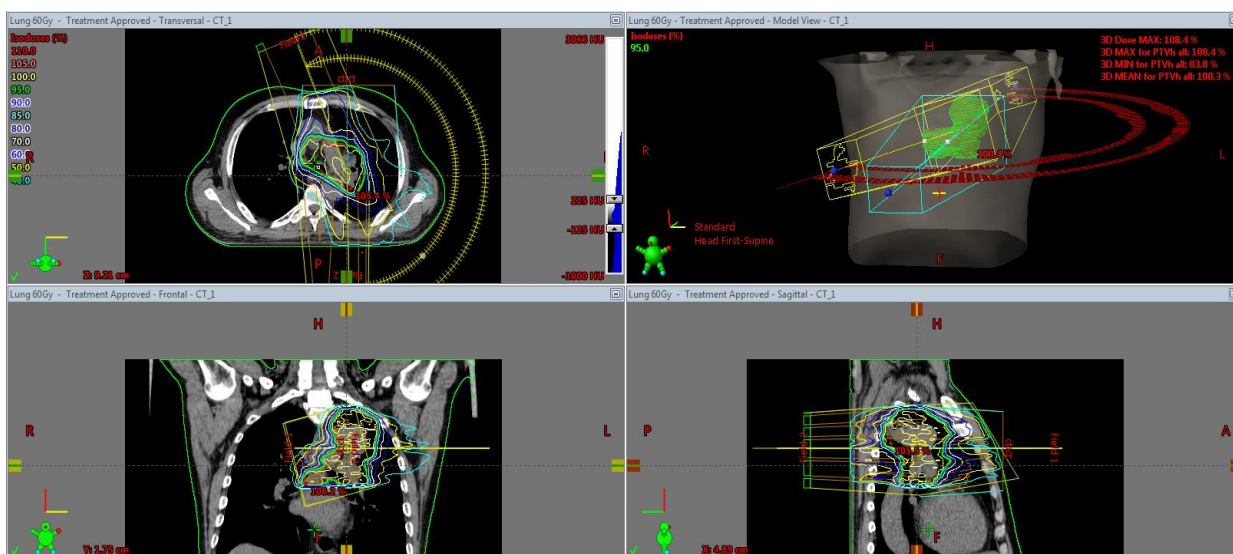
ყველაზე ხშირი აღმოჩნდა T2N2 გავრცელება - 18 პაციენტი (46%), ხოლო 13 პაციენტში (34%) დადგინდა T3N1 ტიპის დაავადება. ოთხ პაციენტს (10%) აღენიშნებოდა დაავადების T4N1 გავრცელება, ხოლო T4N0 და T1N2 გავრცელება თანაბრად გადანაწილდა და შეადგინა 2-2 პაციენტი (5%).

ორივე ქვეჯგუფში ყველაზე ხშირი იყო T2N2 ქვეკატეგორია 17 პაციენტში (47%), შემდგომ T4N1 10 (27%), T3N1 5 (14%), ხოლო T4N0 და T1N2 დაავადება თანაბრად გადანაწილდა 2-2 შემთხვევაში (6%).

პირველადი კონკურენტული ქიმიო-რადიოთერაპია მოიცავდა რადიოთერაპიას (RT 60-66 Gy 30-33 ყოველდღიური ფრაქციით) კონკურენტულ ქიმიოთერაპიის რეჟიმთან ერთად ( კარბოპლატინი AUC=2.0 და პაკლიტაქსელი 50 mg/m<sup>2</sup> /ყოველკვირეული ან ცისპლატინი 50 mg/m<sup>2</sup> დღე 1, 8, 29 და 36 და ეტოპოზიდი 50 mg/m<sup>2</sup> 1-5 და 29-33 დღეებში). [სურათი #14,15]

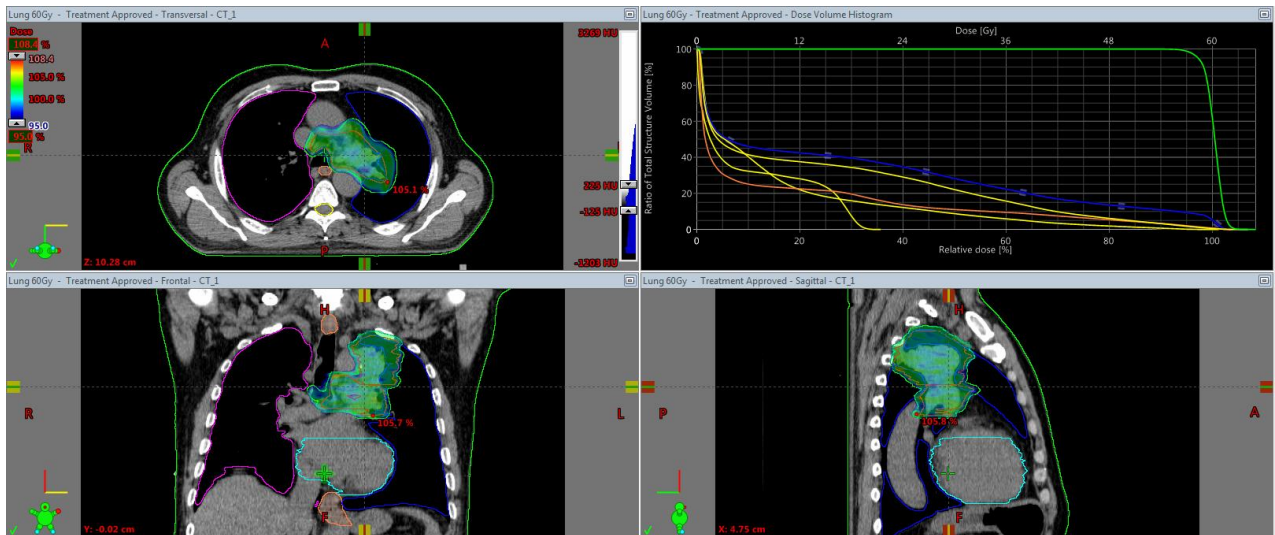
ქიმიოთერაპია ცისპლატინ-ეტოპოზიდით გამოყენებულ იქნა 22 შემთხვევაში (61%), ხოლო კარბოპლატინ-პაკლიტაქსელის რეჟიმი 14 შემთხვევაში (39%). ქიმიო-რადიოთერაპიის ჯგუფში იყვნენ ქირურგიული ჩარევისთვის შესაფერისი პაციენტებიც, თუმცა სხვადასხვა მიზეზით (პაციენტის არჩევანი, თანმხლები დაავადებები, ქირურგიულ მკურნალობაზე უარის თქმა), მათ პირველადი ქიმიო-რადიოთერაპია ჩაუტარდათ.

სურათი #14. სხივური თერაპიის დაგეგმარება





## სურათი #15 სხივური თერაპიის დაგეგმარება



ორივე ქვეჯგუფში პაციენტთა მახასიათებლები ერთტიპურია [ცხრილი #5]. საშუალო ასაკი - 60 (56.1-62.0) და 63 (58.7-63.9) წელი, [გრაფიკი #2] შესაბამისად ქირურგიულ და ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფებში. ორივე ჯგუფში პაციენტთა დაახლოებით 90%-ს მამაკაცები შეადგენდნენ. გაანალიზებული შემთხვევებიდან 92%-ს ქირურგიულ და 89%-ს ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფში ECOG სისტემით შრომისუნარიანობის მხრივ 0-1 ქულა აღენიშნებოდათ. ბრტყელუჯრედოვანი კიბო ჰისტოლოგიურად ყველაზე გავრცელებული იყო - 46% ქირურგიულ და 58% ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფებში.

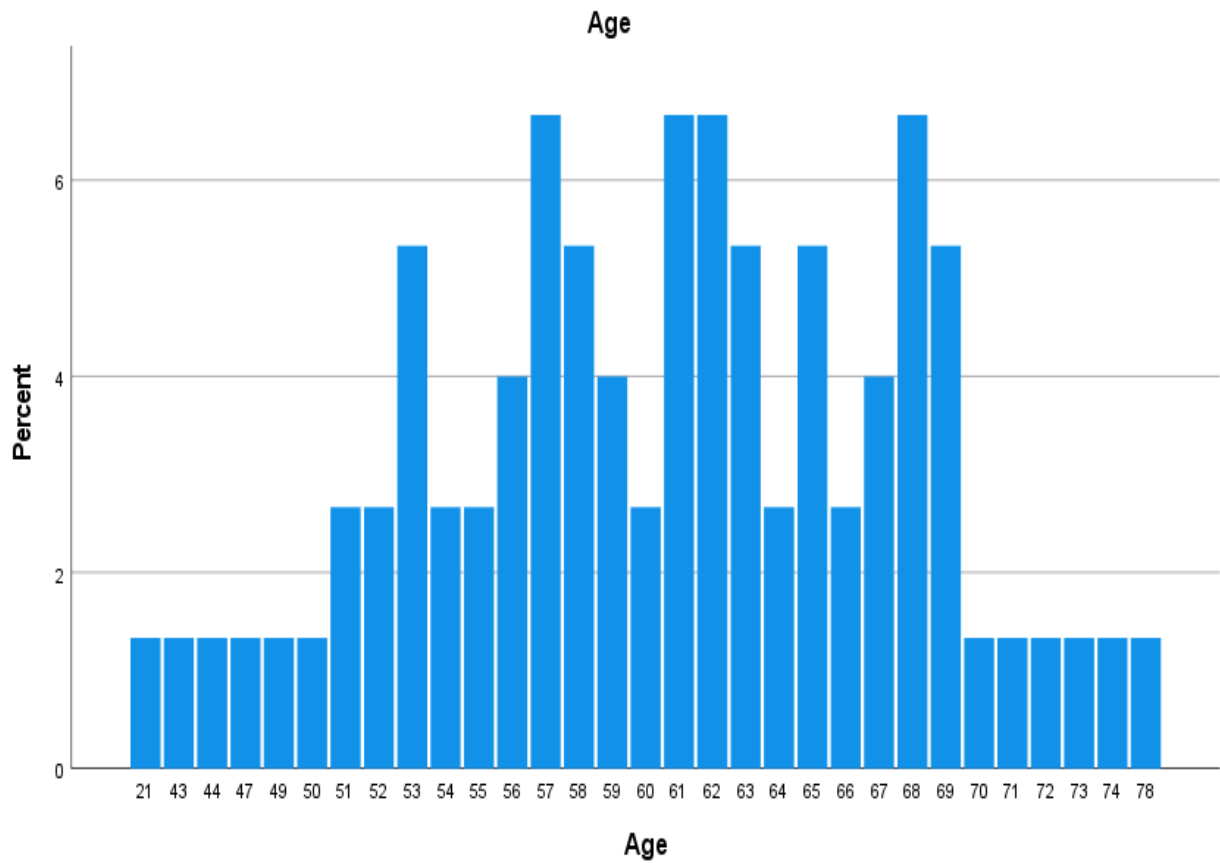
ონკოლოგიური პროცესის განვითარების ქვესტადირების მიხედვით სიმსივნის T2N2 გავრცელება ყველაზე ხშირი აღმოჩნდა ორივე ჯგუფში (46% და 47% შესაბამისად ქირურგიულ და ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფებში). უფრო მეტი T3N1 ტიპის სიმსივნეები დადგენილ იქნა ქირურგიულ ქვეჯგუფში (34%), შედარებით ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფთან (14%). ხოლო T4N1 ტიპის დაავადება უფრო ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფში (27%) ქარბობდა, ქირურგიულ ჯგუფთან შედარებით (10%). თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ეს სხვაობები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავებული არ იყო.

## გრაფიკი #2 ასაკის გადანაწილება

### სტატისტიკა

ასაკი

N	Valid	75
	Missing	0
საშუალო		60.19
მედიანა		61.00
მინიმალური		21
მაქსიმალური		78



ცხრილი #5 პაციენტების მახასიათებლები

პაციენტების მახასიათებლები	ქირურგია+ ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (n=39)	დეფინიტიური ქიმიო- რადიოთერაპია (n=36)
ასაკი, წელი	60 (56.1-62.0)	63 (58.7-63.9)
სქესი		
მამაკაცი	35 (90%)	34 (94%)
ქალი	4 (10%)	2 (6%)
<b>ჰისტოლოგია</b>		
ადენოკარცინომა	14 (36%)	12 (34%)
ბრტყელუჯრედული	18 (46%)	21(58%)
სხვა	7 (18%)	3 (8%)
<b>სტადია/TNM</b>		
T4N0	2 (5%)	2 (6%)
T3N1	13 (34%)	5 (14%)
T4N1	4 (10%)	10 (27%)
T1N2	2 (5%)	2(6%)
T2N2	18 (46%)	17(47%)
<b>ოპერაციის ტიპი</b>		
ლობ/ბილობექტომია	15(39%)	

პნევმონექტომია	24 (61%)	
ქიმიოთერაპიის რეჟიმი		
ცისპლატინი/ეტოპოზიტი		22 (61%)
კარბოპლატინი/პაკლიტაქსელი		14 (39%)
ზოგადი სტატუსი		
ECOG 0-1	36 (92%)	32(89%)
ECOG 2	3 (8%)	4(11%)

### სტატისტიკური მეთოდები

კვლევის მთავარ ამოცანას გადარჩენადობის (საშუალო საერთო გადარჩენადობის და ერთ წლიანი გადარჩენადობის) განსაზღვრა და ასევე მკურნალობის გართულებებისა და გვერდითი მოვლენების სიხშირის გამოთვლა წარმოადგენდა, ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც მკურნალობა ორი განსხვავებული მეთოდით ჩატარდათ (ერთისმხრივ, ქირურგიული ჩარევა შემდგომი ქიმიოთერაპიით და მეორესმხრივ, მხოლოდ დეფინიტიური კონკურენტული ქიმიო-რადიოთერაპია).

საერთო გადარჩენადობის პერიოდი ორივე ქვეჯგუფში მკურნალობის დაწყების პირველივე დღიდან იქნა განსაზღვრული. გადარჩენადობა შეფასებულ იქნა მკურნალობის დაწყების მომენტიდან, პაციენტის ნებისმიერი მიზეზით გარდაცვალებამდე. ათვლის წერტილი ქირურგიული ქვეჯგუფის შემთხვევაში იყო ოპერაციის ჩატარების დღე, ხოლო ქიმიო-რადიოთერაპიული ქვეჯგუფისთვის ქიმიო-რადიოთერაპიის პირველი დღე.

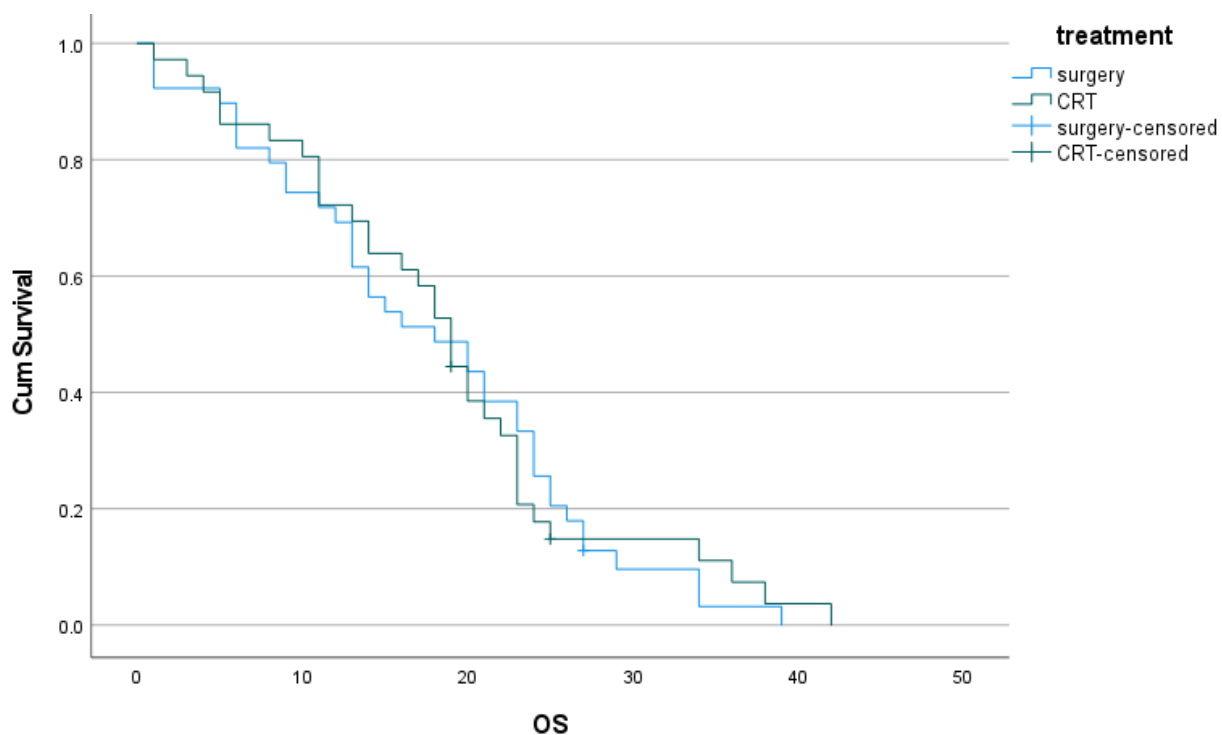
მკურნალობის უსაფრთხოება შეფასებულ იქნა საერთო ტოქსიურობის კრიტერიუმებზე (CTCAE v4.0) დაყრდნობით. მკურნალობით გამოწვეულ სიკვდილად ითვლებოდა, თუ პაციენტი ოპერაციის ჩატარების ან ქიმო-რადიოთერაპიის დასრულების შემდეგ 30 დღის ფარგლებში გარდაიცვლებოდა.

ყველა სტატისტიკური ტესტი ორმხრივი იყო და სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ჩათვლილ იქნა  $p$  მაჩვენებლის 0.05-ზე ნაკლები მნიშვნელობა. კაპლან-მეიერისა და log rank test (სტატისტიკური ტესტი, რომელიც ორ ჯგუფს შორის გადარჩენის/სიცოცხლისუნარიანობის სხვაობას ადგენს) გამოყენებულ იქნა ჯგუფებს შორის გადარჩენადობის პერიოდის დასადგენად და შესაფასებლად. კვლევაში წარმოდგენილია რისკების შეფარდება (HR) და 95% სანდოობის ინტერვალები (CI). მოცემული სტატისტიკური გამოთვლების განსახორციელებლად SPSS-ის 21 ვერსია იქნა გამოყენებული.

## შედეგები

შეფასებულ იქნა გადარჩენადობის პარამეტრები. საშუალო საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელმა ქირურგიულ ქვეჯგუფში 18.0 თვე (CI 95% საიმედოობის ინტერვალი, 10.6-25.3), ხოლო ქიმო-რადიოთერაპიულ ჯგუფში 19.0 თვე შეადგინა ( CI 95% საიმედოობის ინტერვალი, 16.6-21.3), თუმცა ეს განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო [გრაფიკი #3]. მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა ერთწლიანი გადარჩენადობის მხრივაც (69% და 64% შესაბამისად ქირურგიული და ქიმო-რადიოთერაპიული ქვეჯგუფებისთვის,  $p= 0.623$ ) [ცხრილი #6].

გრაფიკი # 3. საშუალო საერთო გადარჩენადობა



საშუალო გადარჩენადობის დრო

მკურნალობა	შეფასება	Std. Error	Mean <sup>a</sup>		Median			
			95% საიმედოობის ინტერვალი		95% საიმედოობის ინტერვალი			
			ქვედა ზღვა	ზედა ზღვა	ქვედა ზღვა	ზედა ზღვა	შეფასება	Std. Error
ქირურგია	17.718	1.601	14.579	20.857	18.000	3.746	10.658	25.342
ქიმიო-რადიოთერაპია	18.748	1.734	15.349	22.147	19.000	1.193	16.663	21.337

შემთხვევების მოვლენების სუმა რული მაჩვენებელი

მკურნალობა	საერთო N	მოვლენებ		სენსორი პროცენტულობა
		ი N	N	
ქირურგია	39	38	1	2.6%
ქიმიო-რადიოთერაპია	36	34	2	5.6%
საერთო	75	72	3	4.0%

ცხრილი #6. ქვეჯგუფების მიხედვით 1-წლიანი საერთო გადარჩენადობა

გადარჩენადობის დრო	ოპერაცია+ ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (n=39)	დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია (n=36)	P-value
1-year	69%	64%	p= 0.623

ორივე ქვეჯგუფში შეფასებულ იქნა მკურნალობის ჰემატოლოგიური და არაჰემატოლოგიური გართულებები.

ქირურგიულ ქვეჯგუფში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენა იყო ანემია (18.7%), შემდეგ კი თრომბოციტოპენია (5.1%). როგორც მოსალოდნელი იყო, ოპერაციის შემდეგ ნეიტროპენია/ლეიკოპენიას ადგილი არ ჰქონია. არაჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენებიდან 4 პაციენტში (10.2%) ადგილი ჰქონდა ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიას. გულსისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გართულებებს ადგილი ჰქონდა 3 პაციენტის (7.6%) შემთხვევაში, ხოლო საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ 2 (5.1%) შემთხვევაში. ქირურგიულ ქვეჯგუფში ოპერაციული არიდან სისხლდენა განუვითარდა ერთ პაციენტს, რის გამოც ჩატარდა

განმეორებითი ქირურგიული ჩარევა. ორ პაციენტს აღენიშნა ჭრილობის მეორადად შეხორცება. 30 დღის ფარგლებში გარდაიცვალა 3 პაციენტი: ორი ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიით, ხოლო ერთი კარდიოლოგიური (არითმია) გართულებების შედეგად.

ქიმიო-რადიოთერაპიულ (CHRT) ქვეჯგუფში ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენა იყო ეზოფაგიტი, რომელიც 16 პაციენტში (44.4%) გამოვლინდა. საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის მხრივ გართულებებს ადგილი ჰქონდა 12 (33.3%) შემთხვევაში, პაციენტთა იგივე რაოდენობას მკურნალობასთან ასოცირებული ძლიერი საერთო სისუსტე აღენიშნებოდათ. ნეიროპათია და კარდიოლოგიური გართულებები შესაბამისად გამოვლინდა 7 (19.4%) და 6 (16.6%) შემთხვევაში.

7 შემთხვევაში (16.6%) ადგილი ჰქონდა ანემიას, ხოლო 3 შემთხვევაში (8.3%) განვითარდა ფებრილური ნეიტროპენია. ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფში მკურნალობის შედეგად

განვითარებული ორი სიკვდილი დაფიქსირდა. ორივე შემთხვევაში გარდაცვალების მიზეზი ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია გახდა.

მკურნალობით გამოწვეული გართულებების მხრივ ქვეჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დადგენილა [ცხრილი #7].



ცხრილი #7 მკურნალობის გვერდითი მოვლენები

	ქირურგია+ ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (n=39)	დეფინიტიური ქიმიო- რადიოთერაპია (n=36)
<b>ჰემატოლოგიური</b>		
ანემია Grade >2	7 (17.9%)	6 (16.6%)
თრომბოციტოპენია Grade >2	2 (5.1%)	3 (8.3%)
ფებრილური ნეიტროპენია	0	3 (8.3%)
<b>არა-ჰემატოლოგიური</b>		
სისუსტე	N/A	12 (33.3%)
ნეიროპათია	0	7 (19.4%)
კარდიოლოგიური გართულებები	3 (7.6%)	6 (16.6%)
კუჭ-ნაწლავის გართულებები	2 (5.1%)	12 (33.3%)
პნევმონიტი Grade >2	0	10 (27.7%)
თრომბოემბოლია	4 (10.2%)	3 (8.3%)
ეზოფაგიტი Grade 2-3	0	16 (44.4%)
სიკვდილიანობა	3 (7.6%)	2 (5.5%)

## დისკუსია

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი, IIIA სტადიის კიბოს ოპტიმალური ლოკალური მკურნალობა თორაკალურ ონკოლოგიაში ერთ-ერთი ყველაზე სადავო საკითხია. მულტიმოდალური თერაპიისთვის პაციენტების შერჩევა, თერაპიის თანმიმდევრობა, ასევე ქირურგიის როლი და დრო მულტიდისციპლინურ მკურნალობაში დღემდე საკამათო საკითხად რჩება.

მკურნალობასთან დაკავშირებული მრავალი საკითხის დისკუტაბელობა გამოწვეულია დაავადების ჰეტეროგენულობით სიმსივნის სხვადასხვა ზომიდან, ლიმფური კვანძების მდგომარეობიდან და თანმხლები დაავადებებიდან გამომდინარე. ინდივიდუალური რისკების და სიმსივნის მორფოლოგიური სურათის გათვალისწინებით პაციენტისთვის ოპტიმალური მკურნალობის სტრატეგია უნდა იქნას შემუშავებულ მულტი-დისციპლინური გუნდის მიერ, რომელიც თორაკალური ქირურგისგან, თორაკალური/კლინიკური ონკოლოგისგან, რადიაციული ონკოლოგისგან, პულმონოლოგისგან და სხვა მომიჯნავე დარგის სპეცილისტებისგან შედგება.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა კვლევა, რომელშიც პაციენტთა იდენტურ ჯგუფებში ორი სხვადასხვა სამკურნალო მეთოდია შედარებული: ოპერაცია ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და დეფინიტიური, კონკურენტული პლატინის შემცველი ქიმიო-რადიოთერაპია. რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, ჩვენი კვლევა პირველია ასეთი ტიპის კვლევებს შორის ხელმისაწვდომ ინგლისურენოვან ლიტერატურაში.

ჩვენი კვლევა ითვალისწინებს პაციენტის სქესს, ასაკს, ზოგად სტატუსს, სიმსივნის მაკროსკოპულ მახასიათებლებს, კიბოს ჰისტოლოგიურ ტიპს (ადენოკარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კიბო, სხვა), ლიმფური კვანძების მდგომარეობას, სტადიას და მკურნალობის მეთოდს (ოპერაცია +ადიუვანტური ქიმიოთერაპია ან პირველადი ქიმიო-რადიოთერაპია). ორივე ჯგუფში მოხდა გადარჩენადობის მაჩვენებლის (ერთწლიანი გადარჩენადობა და საშუალო საერთო გადარჩენადობა) და მკურნალობით გამოწვეული გართულებების შედარებითი ანალიზი. კვლევაში ჩართული იყვნენ

პაციენტები, რომელთა შრომისუნარიანობა ECOG სისტემით 0-2 ქულის ფარგლებში მერყეობდა. აღსანიშნავია, რომ ECOG-2 ლიტერატურაში წარმოდგენილ უმეტეს კვლევებში არჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენს. [ცხრილი #8])

ცხრილი #8 ზოგადი სტატუსის შეფასება ECOG-ის (ონკოლოგთა აღმოსავლეთის გაერთიანების ჯგუფი) მიხედვით

ხარისხი	ECOG ზოგადი სტატუსი
0	სრულიად აქტიური, შეუძლია შეუფერხებლად შეასრულოს იგივე აქტივობები, რომლებსაც დაავადებამდე ასრულებდა;
1	შეზღუდულია ფიზიკურად დატვირთული საქმიანობისას, მაგრამ ამბულატორიულია და შეუძლია შეასრულოს მსუბუქი სამუშაო, სახლის საქმიანობა ან საოფისე სამუშაო;
2	ამბულატორიული და შეუძლია თავის მოვლა, მაგრამ არ შეუძლია რაიმე სამუშაო საქმიანობის განხორციელება; დღის განმავლობაში დაახლოებით 50% ზე მეტს ატარებს აქტიურად;
3	შეზღუდულად შეუძლია საკუთარი თავის მოვლა, დღის განმავლობაში 50% მეტს ატარებს საწოლში ან სავარძელში;
4	სრულიად უუნაროა; არ შეუძლია განახორციელოს საკუთარი თავის მოვლა; მთლიანად საწოლში ან სავარძელშია
5	მკვდარია

\*Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.

ცუდი ფუნქციონალური სტატუსი, აღმოსავლეთ თანამშრომლობის ონკოლოგიური ჯგუფის (ECOG) ან კარნოვსკის შკალის (KPS) მიხედვით, აღიარებულია, როგორც ფილტვის კიბოს ცუდი პროგნოზული ფაქტორი. ფუნქციონალური სტატუსი ასევე წარმოადგენს ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს III სტადიის პროგნოზულ ფაქტორს (Berghmans et al., 2011). აღსანიშნავია, რომ კლინიკურ კვლევებში ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენს მხოლოდ კარგი ფუნქციონალური სტატუსის (PS) (KPS  $\geq$ 70, ECOG  $\leq$ 1) მქონე პაციენტები. შედეგად, PS-2-ის მქონე პაციენტებზე მწირი მონაცემები არსებობს.

ჩვენს კვლევაში მონაწილეობდა 7 პაციენტი ECOG 2-ით (3 (8%) ქირურგიულ ჯგუფში და 4 (11%) CHRT ჯგუფში). ეს ანიჭებს კვლევას უფრო მეტ სანდოობას.

III სტადიის კიბოს მართვის დაგეგმვისას გულდასმით უნდა გაანალიზდეს პაციენტთა თანმხლები დაავადებები, რასაც უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება მკურნალობის ნებისმიერი ტიპის შერჩევისას.

ჩვენს კვლევაში შედიოდნენ მოულოდნელი ან გაუთვალისწინებელი დაავადების ან N2 "სიურპრიზი" დაავადების მქონე პაციენტები და პოტენციურად რეზექტაბელური N2 დაავადების მქონე პაციენტები. ლიტერატურაში "პოტენციურად რეზექტაბელური N2-ის" უნივერსალური განმარტება არ არსებობს, და შესაბამისად, ის დიდწილად დამოკიდებულია კონკრეტულ ცენტრზე და თორაკალური ქირურგის გამოცდილებაზე. რეზექტაბელური სიმსივნის განმარტება არის ძალიან სუბიექტური და წარმოადგენს ადგილობრივი ქირურგის შეფასების საგანს, ვინაიდან გულმკერდის ქირურგია დაავადების III სტადიაში შეიძლება მოიცავდეს ფართომასშტაბურ ოპერაციებს, მათ შორის პნევმონექტომიას და ლოკალურად ინვაზიური შუასაყრის ორგანოების რეზექციას (მაგ., ტრაქეა, ქვემო ღრუ ვენა, მალეები, პერიკარდიუმი, მარჯვენა წინაგულის ნაწილები). უდიდესი მნიშვნელობა აქვს მედიასტინური ლიმფური კვანძების ზუსტ

წინასაოპერაციო სტადირებას პოტენციურად რეზექტაბელური ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში და თანამედროვე მაღალტექნოლოგიური კვლევის მიუხედავად, ზოგიერთ პაციენტში N2 დაზიანების გამოვლენა ხდება ინტრაოპერაციულად. პაციენტთა ამ ჯგუფისათვის, თუ შესაძლებელია სრული რეზექციის მიღწევა, ფილტვების ძირითადი რეზექცია მედიასტინური ლიმფური კვანძების ამოკვეთით უნდა შესრულდეს გეგმის მიხედვით. აღნიშნული შესწავლილ იქნა წარსულში სხვადასხვა პროსპექტულ რანდომიზებულ კვლევების ფარგლებში. თუმცა, საერთო გადარჩენის (OS) სარგებელი ვერცერთმა მათგანმა ვერ აჩვენა. საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ შედარებით მცირე ზომის სიმსივნეები (3 სმ-ზე ნაკლები) და ერთდონიანი N2 დაზიანების მქონე პაციენტები, მულტიმოდალური მიდგომის ფარგლებში, შეიძლება იყვნენ რეზექციის უკეთესი კანდიდატები.

ერთეული და მრავალკეროვანი N2 დონის დაზიანების განსაზღვრა ქირურგიული მკურნალობის შერჩევისას გადამწყვეტ ფაქტორს წარმოადგენს. ფილტვის კიბოს კვლევის საერთაშორისო ასოციაციის (IASLC) მონაცემთა ბაზის ანალიზმა გამოავლინა, რომ N2 დაავადების ერთეული კერების მქონე პაციენტებს ისეთივე გადარჩენადობა აქვთ, როგორც მრავალკეროვან N1 დაავადების მქონე პაციენტებს (ორივე შემთხვევაში 5 წლიანი გადარჩენადობა დაახლოებით 35%-ს შეადგენდა). ამავდროულად, გაცილებით უკეთესი გადარჩენადობის მაჩვენებელი აქვს მრავალკეროვან N2 ტიპის განვითარების პაციენტებთან შედარებით, რომელთა 5 წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი 20%-ს შეადგენს. რადგანაც N1 ტიპის პათოლოგიური პროცესის ქირურგიული ჩარევა იმთავითვე არის ნაჩვენები, ზოგიერთი ავტორი ამ შედეგებიდან გამომდინარე, აკეთებს დასკვნას, რომ N2 ერთეულ-კეროვანი დაზიანების მქონე პაციენტები ასევე წარმატებით დაექვემდებარებიან პირველად ქირურგიულ მკურნალობას.

რამდენიმე მეტა-ანალიზურმა კვლევამ სცადა მეტი გარკვეულობა შეეტანა IIIA/N2 სტადიის დაავადების ქირურგიული მკურნალობის საკითხში, თუმცა მსგავსი შედეგები ვერ მიიღო. McElnay და თანაავტორებმა, შეადარეს მკურნალობის ბიმოდალური და

ტრიმოდალური რეჟიმები, 6 კვლევის საფუძველზე, სადაც საერთო ჯამში 868 პაციენტმა მიიღო მონაწილეობა. (McElnay et al., 2015) მათ დაასკვნეს, რომ ქირურგიულ და ქიმიო-რადიოთერაპიულ ქვეჯგუფებს შორის გადარჩენადობის მხრივ პრაქტიკულად არანაირი სხვაობა არ აღინიშნება, თუმცა ტრიმოდალური რეჟიმის შემთხვევაში აღინიშნება გადარჩენადობის მაჩვენებლის მატება 13%-ით, სადაც მკურნალობა ქიმიოთერაპიით, რადიოთერაპიით და ქირურგიულად მიმდინარეობდა. კვლევა არ ითვალისწინებდა პაციენტების შერჩევას (ქირურგიული თუ ქიმიო-რადიოთერაპიული მკურნალობის მხრივ), რადგან ორივე ქვეჯგუფში პაციენტები კვალიფიცირებულ იქნენ როგორც ქირურგიული მკურნალობისთვის სასურველი კანდიდატები. ზემოთაღნიშნული სხვაობა ასევე სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო. უახლესი მეტა-ანალიზური კვლევების დასკვნები, რომლებიც ქირურგიულ მკურნალობას რადიოთერაპიას, როგორც ადგილობრივი მკურნალობის მეთოდს, ადარებდნენ შედარებით ზომიერი იყო. ისინი ამტკიცებენ, რომ არანაირი განსხვავება საერთო გადარჩენადობის (OS) და პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის (PFS) მაჩვენებლების მხრივ არ აღინიშნება. (Pottgen et al., 2017). ჩვენი კვლევა მსგავს შედეგებს აჩვენებს საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის მხრივ.

გაიდლაინების უმრავლესობა თანხმდება იმაზე, რომ პოტენციურად რეზექტაბელური NSCLC IIIA სტადიის მკურნალობისთვის მულტიმოდალური მიდგომა წარმოადგენს მკურნალობის სტანდარტს. ამ შემთხვევაში ქიმიოთერაპია შორეული მეტასტაზური პროცესების, ხოლო ქირურგიული მკურნალობა და/ან რადიოთერაპია ლოკალური კონტროლისთვის გამოიყენება. ემპირიული გამოცდილება გვიჩვენებს, რომ არცერთი მკურნალობის რეჟიმი სხვაზე უპირატესად არ შეიძლება ჩაითვალოს.

მიუხედავად ამისა, ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის ქირურგიული მკურნალობის საკითხი, სხვადასხვა გაიდლაინების მიხედვით, კვლავ საკამათო რჩება. ზოგი მათგანი (Lim et al., 2010)(Ramnath et al., 2013)უპირატესობას ანიჭებს წინასაოპერაციო ქიმიოთერაპიას, ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიასთან შედარებით, რაც ემყარება არა წინასაოპერაციო და პოსტოპერაციულ ქიმიოთერაპიის მონაცემების შედარებას, არამედ წინასაოპერაციო ქიმიოთერაპიისა და ქირურგიული ჩარევის

კომბინაციის შედარებას მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან და არა მხოლოდ რეზექტაბელური N2 ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებში. ის ფაქტი, რომ ქიმიოთერაპიისა და ქირურგიული ჩარევის კომბინაცია უკეთესია ვიდრე მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა, არ პასუხობს კითხვას, ქიმიოთერაპია უნდა ჩატარდეს ოპერაციამდე თუ ოპერაციის შემდეგ. ჩვენს კვლევაში, ქირურგიული ჯგუფის ყველა პაციენტმა გაიარა ადიუვანტური ქიმიოთერაპია, რადგან ქირურგულ ჯგუფში, ყველა შემთხვევაში პირველადი მკურნალობა ქირურგიული ჩარევა იყო.

ევროპის სამედიცინო ონკოლოგების ასოციაციის (ESMO) გაიდლაინის რეკომენდაციის მიხედვით N2 ტიპის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს უმჯობესია ჩატარდეს ქირურგიულ ჩარევაზე დაფუძნებული მულტიმოდალური მკურნალობა (ქირურგიული ჩარევა შემდგომი ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით, საწყისი ქიმიოთერაპია შემდგომი ქირურგიული ჩარევით და საწყისი ქიმიო-რადიოთერაპია შემდგომი ქირურგიული ჩარევით). გასათვალისწინებელია, რომ ეს რეკომენდაცია, საკმარისი მონაცემების არარსებობის გამო, განიხილება როგორც „არჩევითი“. პირველადი ქიმიო-რადიოთერაპია ითვლება „უპირატესად“ მრავალკეროვანი, მაგრამ რეზექტაბელური ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს N2 დაზიანებით. მრავლობითი, თუმცა რეზექტაბელური N2 ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევაში რადიკალური პლატინის შემცველი ქიმიო-რადიოთერაპია არის "რეკომენდირებული". (Lim et al., 2010) (Ramnath et al., 2013)

აშშ-ის კიბოს ეროვნული (NCCN) გაიდლაინის მიხედვით N2 დაავადების მკურნალობა შესაძლებელია პირველადი ქიმიო-რადიოთერაპიით, ან საწყისი ქიმიოთერაპიით შემდგომი ქირურგიული ჩარევით ან პირველადი ქიმიო-რადიოთერაპიით, შემდგომი ქირურგიული ჩარევით. ამ რეკომენდაციით პაციენტები, რომლებიც დეფინიტიურ ქიმიო-რადიოთერაპიას იტარებენ შემდგომში უნდა გააგრძელონ მკურნალობა იმუნოთერაპიით- დურვალუმაბის (durvalumab) გამოყენებით. (Ettinger et al., 2019) გაიდლაინები მკაფიოდ და ნათლად მიუთითებს, რომ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ რეზექტაბელური N2 ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო, არ უნდა გამოირიცხოს

ქირურგიული ჩარევა, რადგან ზოგიერთის შემთხვევაში შესაძლოა მიღწეულ იქნას გრძელვადიანი გადარჩენის მაჩვენებელი.

ჩვენს კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს ქირურგიულ ქვეჯგუფში ჩაუტარდა ადიუვანტური ცისპლატინზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპია, რაც თავის მხრივ ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს მეტა-ანალიზს ეფუძნებოდა, რომელიც რვა სხვადასხვა რანდომიზებული კვლევის შედეგებს აერთიანებდა. ამ კვლევებში შედარებულ იქნა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა და ქირურგიული ჩარევა შემდგომი ადიუვანტური ცისპლატინზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით. შედეგებმა მცირე (5%-იანი), და სტატისტიკურად არასარწმუნო ( $p=0.08$ ) 5 წლიანი საერთო გადარჩენადობის გაუმჯობესება აჩვენა (შესაბამისად 50% და 55% მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობისა და ქირურგია/ქიმიოთერაპიით). ("Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group," 1995)

ჩვენს კვლევაში კომბინირებული ქირურგიული მკურნალობის უპირატესობა პირველად ქიმიო-რადიოთერაპიასთან შედარებით არ გამოვლენილა. დეფინიტიური ქიმიო-რადიოთერაპია (CHRT) შესაძლოა შეთავაზებულ იქნას უფრო კონკურენტულ რეჟიმში, ვიდრე ეტაპობრივად, დასხივების დოზებით 60-66 Gy-მდე. (Eberhardt, Pottgen, et al., 2015) (van Meerbeeck et al., 2007) (Albain et al., 2009) (Pless et al., 2015)

ქირურგიისა და ქიმიორადიოთერაპიის ჯგუფებში გადარჩენის საშუალო მაჩვენებელი იყო 18.0 და 19.0 თვე, შესაბამისად, არასტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობით. პლატინის შემცველი ქიმიორადიოთერაპიის ჯგუფში ჩვენი შედეგები გარკვეულწილად წააგავს ისტორიულ მონაცემებს [(Fournel et al., 2005), (Schild et al., 2002), (Yamamoto et al., 2010), (Huber et al., 2006; Vokes et al., 2007)], თუმცა ისინი მცირედ ჩამორჩებიან ბოლო კვლევების მონაცემებს, როგორცაა PROCLAIM (25.0 თვე ეტაპობრივ-ცისპლატინის (EP) ჯგუფში) და RTOG 0617 კვლევა (28.7 თვე კარბოპლატინის/პაკლიტაქსელის (PC) ჯგუფში) [(Senan et al., 2016),(Bradley et al., 2015)]. ზოგადად ზემოაღნიშნული რანდომიზირებული კვლევების მიხედვით საშუალო საერთო გადარჩენადობა პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ კონკურენტული დეფინიტიური ქიმიო-სხივური



თერაპია მერყეობს 15-29 თვემდე. ჩვენი კვლევის მიხედვით ეს მაჩვენებელი 19 თვეს შეადგენს, რაც შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს.

ჩვენს კვლევაში, არაქირურგიული ჯგუფის ყველა პაციენტმა გაიარა კონკურენტული ქიმიორადიაციური თერაპია (CHRT), რადგან ის წარმოადგენს სტანდარტული მკურნალობის მეთოდს კარგი ფუნქციონალური სტატუსის მქონე პაციენტებისთვის (PS) ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს III არაოპერაციულ სტადიაზე. ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემების მეტაანალიზმა, სადაც შედარებული იყო კონკურენტული პლატინის შემცველი ქიმიორადიოთერაპია თანმიმდევრულ ქიმიოთერაპიასთან, აჩვენა, რომ კონკურენტულმა პლატინის შემცველმა ქიმიორადიოთერაპიამ შეამცირა ლოკორეგიონალური პროგრესი და უზრუნველყო აბსოლუტური სარგებელი საერთო გადარჩენის მაჩვენებელში - 4,5% 5 წლის განმავლობაში. ამრიგად, რადიკალური პლატინის შემცველი ქიმიორადიოთერაპიის, კონკურენტული და არა თანმიმდევრული რეჟიმით შეთავაზება შესაძლებელია, რადიაციული დოზებით 60 გრ-მდე. (Auperin et al., 2010)

რანდომიზებული კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით მრავალ სამედიცინო ცენტრში უფრო უსაფრთხოდ მიჩნეულია ქიმიო-რადიოთერაპიის მეთოდი. ქირურგიული მკურნალობა შესაძლოა განხილულ იქნას კარგ არჩევის მეთოდად მულტიმოდალური მკურნალობის პროგრამის ფარგლებში. ამასთანავე, პაციენტების ზოგადი მდგომარეობა ჯანმრთელობის მხრივ კარგი უნდა იყოს და სიმსივნე პოტენციურად რეზექტაბელური. გარდა ამისა, პაციენტების მკურნალობას უნდა უძღვებოდეს ექსპერტთა ჯგუფი, რომელიც მოიცავს თორაკალური ონკოლოგიის ყველა განხრის მაღალი კვალიფიკაციის მქონე სპეციალისტს. (Pottgen et al., 2017)

უკანასკნელ წლებში გამოქვეყნებულ იქნა ორი თანამედროვე რანდომიზებული კვლევა, რომლებშიც შედარებულია ერთიანი ქიმიო-რადიოთერაპია ქირურგიულ მკურნალობასთან ერთად და მის გარეშე. Intergroup 0139-ის მიერ ჩატარებულ კვლევაში, (Albain et al., 2009) III სტადიის N2 დაავადების მქონე პაციენტებს საწყისი, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია უტარდებოდათ. პაციენტები, რომელთაც საწყისი

ქიმიოთერაპიაზე არ დაუფიქსირდათ დაავადების პროგრესირება რანდომიზირებულნი იყვნენ ორ ჯგუფად. ქირურგიული ქვეჯგუფის პაციენტებს უტარდებოდათ რეზექცია, ხოლო ქიმიო-სხივური თერაპიის ჯგუფში პაციენტები განაგრძობდნენ სხივური თერაპიით მკურნალობას. სულ 396 შერჩეული პაციენტი იქნა რანდომიზებული და ამ ქვეჯგუფებს შორის საერთო გადარჩენადობის (OS) მხრივ განსხვავება არ იქნა გამოვლენილი. ამასთან, ქვეჯგუფის ანალიზის დროს, პაციენტებში, რომლებმაც ლობექტომია, და არა პნევმოექტომია ჩაუტარდათ, პირველად CHRT-სთან შედარებით საერთო გადარჩენადობა გაუმჯობესდა. ESPATUE-ს კვლევაში, (Eberhardt, Pottgen, et al., 2015) პაციენტებს, რომელთაც ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს ოპერაბელური IIIA-N2 და IIIB სტადია აღენიშნებოდათ, ქირურგიული მკურნალობა ან ქიმიო-რადიოთერაპიის კურსი ჩაუტარდათ საწყისი, პროგნოზირებული ქიმიოთერაპიის შემდეგ, შემდგომი ქიმიო-რადიოთერაპიით. 10 წლის განმავლობაში საწყისი პროგნოზირებული თერაპიისთვის სულ 245 შესაფერისი პაციენტი იქნა ჩართული კვლევაში. საერთო გადარჩენადობის (OS) მაჩვენებლის მხრივ სხვაობა ქვეჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა. მიუხედავად იმისა, რომ ორივე კვლევა დაგეგმილი იყო ქირურგიული მკურნალობის უპირატესობის დემონსტრირებისთვის, მათ ვერ გამოავლინეს საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის რაიმე სახით გაუმჯობესება ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში.

ჩვენი კვლევის შედეგები ორივე ზემოაღნიშნული კვლევის მსგავსია, რადგან მათ საფუძველზე არ მომხდარა ქირურგიული ჩარევის უპირატესობის დემონსტრირება გადარჩენის მაჩვენებლის თვალსაზრისით.

მიუხედავად იმისა, რომ ქიმიოთერაპია და რადიაციული თერაპია (RT) ითვლება მკურნალობის სტანდარტად, ქიმიოთერაპიის ოპტიმალური რეჟიმი გაურკვეველი რჩება. ორ ყველაზე ხშირად გამოყენებად რეჟიმებს, როგორცაა ერთის მხრივ ეტოპოზიდ-ციკლოპლატინი (EP) და მეორეს მხრივ ყოველკვირეული კარბოპლატინი-პაკლიტაქსელის (PC), კომბინაცია აქვთ თითქმის მსგავსი გადარჩენადობის მაჩვენებლები და განსხვავებული ტოქსიკურობა. (Auperin et al., 2010)

ჩვენს კვლევაში უფრო მეტმა პაციენტმა გაიარა ეტოპოზიდ-ცისპლატინის (EP) ქიმიოთერაპია ქიმიორადიოთერაპიის ფარგლებში - 22 პაციენტი (61%), ვიდრე ყოველკვირეული კარბოპლატინის/პაკლიტაქსელის რეჟიმით ქიმიოთერაპია - 14 პაციენტი (39%), თუმცა ეს განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო და მნიშვნელოვანი. გარდა ამისა, ჩვენი კვლევის მიზანი არ ყოფილა ქიმიოთერაპიის რეჟიმების შედარება.

კონკურენტული ქიმიორადიოთერაპია ასოცირდება რადიაციული ეზოფაგიტის უფრო მაღალ მაჩვენებლებთან, რაც დიდწილად შექცევადია, თუმცა ფილტვების რადიაციული ტოქსიკურობის რისკი არ არის გაზრდილი. (Auperin et al., 2010)

ჩვენს კვლევაში მე-2/3 ხარისხის ეზოფაგიტის შემთხვევები დაფიქსირდა 16 (44.4%) პაციენტში. მე-3 ხარისხის ეზოფაგიტი დაფიქსირდა 9 პაციენტში (25%), რაც ლიანგისა და მისი კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის მსგავსია, რომლის მიხედვითაც მე-3 ხარისხის ეზოფაგიტის მაჩვენებელი იყო 26%. (Liang et al., 2017)

ჩვენს კვლევაში, ქიმიორადიოთერაპიის ჯგუფში, მე-2 ან მეტი ხარისხის რადიაციული პნევმონიტი დაფიქსირდა 10 (27.7%) შემთხვევაში. ეს შედეგები სხვა კვლევებთან შედარებით მცირეა. (Liang et al., 2017)

ხანდაზმული ასაკი წარმოადგენს კლინიკურ შეზღუდვების აღიარებულ ფაქტორს. ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება ფიზიოლოგიური რეზერვი, ფუნქციური მდგომარეობა და კოგნიტურობა, ხოლო თანმხლები დაავადებების რისკი იზრდება. ასაკთან დაკავშირებულმა ცვლილებებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს მკურნალობის გვერდით მოვლენებზე და სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის საერთო რისკ-სარგებლიანობაზე. უმეტეს III ფაზის კვლევებში ჩართვის კრიტერიუმები მოიცავს მაქსიმალურ ასაკს 70-75 წლამდე, აღმოსავლეთ თანამშრომლობის ონკოლოგიური ჯგუფის (ECOG) ფუნქციონალურ სტატუსს (PS)  $\leq 1$ , ადეკვატური ორგანოს ფუნქციას (თირკმლის, ღვიძლის, ჰემატოპოეზის, ფილტვის, ან გულის) და ძირითადი თანმხლები დაავადებების არ არსებობას. (Curran et al., 2011) (Fournel et al., 2005) (Vokes et al., 2007)

ჩვენს კვლევაში ასეთი შეზღუდვები არ იყო და ხანდაზმული პაციენტების ასაკი შეადგენდა 78 და 74 წელს, ქირურგიულ და CHRT ჯგუფებში, შესაბამისად.

ცუდი ფუნქციონალური სტატუსი, ECOG ან კარნოვსკის შკალის (KPS) მიხედვით, აღიარებულია, როგორც ფილტვის კიბოს ცუდი პროგნოზული ფაქტორი და აღნიშნული წარმოადგენდა ერთადერთ ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობის შეფასების კრიტერიუმს პაციენტების კლინიკურ კვლევებში ჩართვის მხრივ. ცუდი ფუნქციონალური სტატუსის გავლენა ფართოდ იქნა შესწავლილი გავრცელებული დაავადების ფონზე, სადაც მისი იდენტიფიცირება მოხდა ისეთ ფაქტორად, რომელიც ამცირებს მკურნალობისა და გადარჩენისადმი ტოლერანტობას (Sweeney et al., 2001). ფუნქციონალური სტატუსი (PS) ასევე გახდა III სტადიის ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (Berghmans et al., 2011) პროგნოზული ფაქტორი, თუმცა კლინიკურ კვლევებში ზოგადად ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენს მხოლოდ კარგი ფუნქციონალური სტატუსის (PS) ( $KPS \geq 70$ ,  $ECOG \leq 1$ ) მქონე პაციენტების ქვეჯგუფი.

შედეგად, ფუნქციონალური სტატუსი (PS) 2-ის მქონე პაციენტებში მცირდება შედეგების მონაცემები.

ჩვენს კვლევაში მონაწილეობდა 7 პაციენტი ECOG 2-ით (3 (8%) ქირურგიულ ჯგუფში და 4 (11%) CHRT ჯგუფში). ეს ანიჭებს კვლევას უფრო მეტ სანდოობას, რადგან უმეტეს კვლევებში ECOG 2 არის გამორიცხვის კრიტერიუმი. ჩვენ არ გამოვეყოფთ ECOG-ის ქულას დამოუკიდებელ "არახელსაყრელ" პროგნოზულ ფაქტორად.

ქიმიოთერაპიის ჯგუფში მკურნალობასთან დაკავშირებული სიკვდილიანობა დაფიქსირდა 2 (5.5%) პაციენტში, რაც დაახლოებით აზიური კვლევის (4.7%) მსგავსია. (Liang et al., 2017)

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის რაიმე მნიშვნელოვანი სხვაობა პაციენტებში, რომლებმაც ქირურგიული ჩარევა შემდგომი ქიმიოთერაპიით ან მხოლოდ ქიმიო-სხივური თერაპია ჩაუტარდათ, არ გამოვლენილა. განსხვავება არ აღინიშნებოდა მკურნალობის გართულებების მხრივაც. რამდენადაც ჩვენთვისაა ცნობილი, ეს პირველი ამგვარი სახის კვლევაა, რომელშიც უშუალოდ შედარებულია მკურნალობის ორი მეთოდი.

ჩვენი კვლევის შედეგები, მისი რეტროსპექტული ხასიათის გამო, სიფრთხილით უნდა იქნას ინტერპრეტირებული. კვლევის რეტროსპექტულობა არ იძლევა მკურნალობის გადნაწილების კონტროლის შესაძლებლობას. გარდა ამისა, ინფორმაციის ნაკლებობაა რეზექციის R0 და R1 დონეების და დაავადებისგან თავისუფალი (disease free) ან პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლების მხრივ.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს IIIA სტადიის მკურნალობის საუკეთესო სტრატეგია ჯერაც არაა შემუშავებული და, როგორც წესი, მკურნალობა სხვადასხვა ფაქტორებს ემყარება, მათ შორის - პაციენტის ზოგად მდგომარეობას, პირველადი სიმსივნის გავრცელებას, ლიმფური კვანძების სიმსივნურ პროცესში ჩართულობას და ონკოლოგიური ცენტრების და გულმკერდის ქირურგების პირად გამოცდილებასაც კი.

ნათელია, რომ მულტიმოდალური მკურნალობა კომპლექსურია და გამოცდილ და ფართო პროფილის მქონე ცენტრებში, გამოცდილი მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ უნდა იქნას ჩატარებული.

## დასკვნა:

1. ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს მკურნალობაში, ქირურგიული ჩარევა ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით თანაბრად ეფექტურია დეფინიტიურ ქიმიორადიოთერაპიასთან შედარებით ;

2. კვლევამ არ აჩვენა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება, როგორც 1-წლიანი გადარჩენადობის, ასევე საშუალო საერთო გადარჩენადობის მხრივ

3. ქირურგიული ჩარევის ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიით და დეფინიტიურ ქიმიორადიოთერაპიის ადრეულ გართულებებს შორის არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება.

4. მკურნალობის გვერდითი მოვლენების მხრივ ამ ორ მეთოდს შორის არ არის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება;

5. ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს დროს არჩევის მეთოდია პირველადი ქირურგიული ჩარევა პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის და თანმხლები დაავადებების გათვალისწინებით

6. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს დროს ორივე მეთოდი შეიძლება თანაბრად წარმატებით იქნას გამოყენებული პრაქტიკაში.

7. აუცილებელია ჩატარდეს პროსპექტული, ფართომასშტაბიანი კვლევა ამ საკთხზე, რათა ზუსტად განისაზღვროს პაციენტთა ჯგუფები, რომლებშიც იქნება ნაჩვენები ქირურგიული ჩარევის უპირატესობები სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგების მისაღებად.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები:

1. ფილტვის არაწვრილუჯრედული, IIIA სტადიის კიბოს მკურნალობაში, შესაძლებელია თანაბარი ეფექტურობით იქნას გამოყენებული, როგორც ქირურგიული ჩარევა ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ასევე დეფინიტიური ქიმიოთერაპია.
2. მკურნალობის გვერდითი მოვლენების მართვა საჭიროა დაიწყოს ადრეულად, პირველივე მოვლენების განვითარების დროს, მკურნალობის მძიმე ტოქსიურობის თავიდან აცილების მიზნით.
3. პაციენტებში დამაკმაყოფილებელი ზოგადი მდგომარეობით და თანმხლები დაავადებების არ არსებობით, პირველადი ქირურგიული ჩარევა შესაძლოა განხილულ იქნას არჩევის მეთოდად.
4. ქირურგიული მკურნალობა და კონკურენტული ქიმიოთერაპია უნდა შესრულდეს, მაღალტექნოლოგიურ ცენტრებში, სათანადო კვალიფიკაციისა და გამოცდილების მქონე სპეციალისტების მიერ;
5. მკურნალობის გადაწყვეტილება აუცილებელია მოხდეს მულტიდისციპლინური ჯგუფის გადაწყვეტილებით, რომელშიც მონაწილეობს სხვადასხვა დარგის სპეციალისტები: ონკოქირურგი, რადიაციული ონკოლოგი, კლინიკური ონკოლოგი, რადიოლოგი, პათოლოგ-ანატომი, პულმონოლოგი.
6. სასურველია ონკოლოგების მიერ მოხდეს ზემოაღნიშნული სტადიის მქონე პაციენტებისათვის ინფორმაციის მიწოდება ფილტვის კიბოს ქირურგიული და არაქირურგიული მკურნალობის მეთოდების და მათი უპირატესობა/ნაკლოვანებების შესახებ.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- Ademuyiwa, F. O., Johnson, C. S., White, A. S., Breen, T. E., Harvey, J., Neubauer, M., & Hanna, N. H. (2007). Prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 8(8), 478-482. <https://doi.org/10.3816/CLC.2007.n.031>
- Albain, K. S., Rusch, V. W., Crowley, J. J., Rice, T. W., Turrisi, A. T., 3rd, Weick, J. K., Lonchyna, V. A., Presant, C. A., McKenna, R. J., Gandara, D. R., & et al. (1995). Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 13(8), 1880-1892. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.8.1880>
- Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. W., Turrisi, A. T., 3rd, Shepherd, F. A., Smith, C., Chen, Y., Livingston, R. B., Feins, R. H., Gandara, D. R., Fry, W. A., Darling, G., Johnson, D. H., Green, M. R., Miller, R. C., Ley, J., Sause, W. T., & Cox, J. D. (2009). Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 374(9687), 379-386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60737-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60737-6)
- Andre, F., Grunenwald, D., Pignon, J. P., Dujon, A., Pujol, J. L., Brichon, P. Y., Brouchet, L., Quoix, E., Westeel, V., & Le Chevalier, T. (2000). Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*, 18(16), 2981-2989. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2981>
- Auperin, A., Le Pechoux, C., Rolland, E., Curran, W. J., Furuse, K., Fournel, P., Belderbos, J., Clamon, G., Ulutin, H. C., Paulus, R., Yamanaka, T., Bozonnat, M. C., Uitterhoeve, A., Wang, X., Stewart, L., Arriagada, R., Burdett, S., & Pignon, J. P. (2010). Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28(13), 2181-2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>



- Berghmans, T., Paesmans, M., & Sculier, J. P. (2011). Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *The Adv Med Oncol*, 3(3), 127-138. <https://doi.org/10.1177/1758834011401951>
- Betticher, D. C., Hsu Schmitz, S. F., Totsch, M., Hansen, E., Joss, C., von Briel, C., Schmid, R. A., Pless, M., Habicht, J., Roth, A. D., Spiliopoulos, A., Stahel, R., Weder, W., Stupp, R., Egli, F., Furrer, M., Honegger, H., Wernli, M., Cerny, T., Ris, H. B., & Swiss Group for Clinical Cancer, R. (2006). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer*, 94(8), 1099-1106. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603075>
- Billiet, C., & De Ruyscher, D. (2017). Optimized local therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 9(7), 1783-1785. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.77>
- Boffa, D. J., Allen, M. S., Grab, J. D., Gaissert, H. A., Harpole, D. H., & Wright, C. D. (2008). Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135(2), 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.07.060>
- Bradley, J. D., Paulus, R., Komaki, R., Masters, G., Blumenschein, G., Schild, S., Bogart, J., Hu, C., Forster, K., Magliocco, A., Kavadi, V., Garces, Y. I., Narayan, S., Iyengar, P., Robinson, C., Wynn, R. B., Koprowski, C., Meng, J., Beitler, J., Gaur, R., Curran, W., Jr., & Choy, H. (2015). Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 16(2), 187-199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
- Cerfolio, R. J., & Bryant, A. S. (2008). Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 86(2), 362-366; discussion 366-367. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.042>

- Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J., & Gold, J. (1994). Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, *47*(11), 1245-1251. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. (1995). *BMJ*, *311*(7010), 899-909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>
- Chen, V. W., Ruiz, B. A., Hsieh, M. C., Wu, X. C., Ries, L. A., & Lewis, D. R. (2014). Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from SEER registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system. *Cancer*, *120 Suppl 23*, 3781-3792. <https://doi.org/10.1002/cncr.29045>
- Choi, N. C., Carey, R. W., Daly, W., Mathisen, D., Wain, J., Wright, C., Lynch, T., Grossbard, M., & Grillo, H. (1997). Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, *15*(2), 712-722. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.712>
- Curran, W. J., Jr., Paulus, R., Langer, C. J., Komaki, R., Lee, J. S., Hauser, S., Movsas, B., Wasserman, T., Rosenthal, S. A., Gore, E., Machtay, M., Sause, W., & Cox, J. D. (2011). Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, *103*(19), 1452-1460. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr325>
- De Leyn, P., Doooms, C., Kuzdzal, J., Lardinois, D., Passlick, B., Rami-Porta, R., Turna, A., Van Schil, P., Venuta, F., Waller, D., Weder, W., & Zielinski, M. (2014). Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, *45*(5), 787-798. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>
- De Leyn, P., Vansteenkiste, J., Lievens, Y., Van Raemdonck, D., Nafteux, P., Decker, G., Coosemans, W., Decaluwe, H., Moons, J., & Lerut, T. (2009). Survival after trimodality

- treatment for superior sulcus and central T4 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 4(1), 62-68. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181914d52>
- Depierre, A. (1999). [Bronchial cancer. Consensual attitudes, twilight zones and practical difficulties. International Association for Study on Lung Cancer]. *Presse Med*, 28(2), 79-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989301> (Cancerologie bronchique. Attitudes consensuelles, zones d'ombre et difficultes pratiques.)
- Detterbeck, F. C., Chansky, K., Groome, P., Bolejack, V., Crowley, J., Shemanski, L., Kennedy, C., Krasnik, M., Peake, M., Rami-Porta, R., Staging, I., Prognostic Factors Committee, A. B., & Participating, I. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Methodology and Validation Used in the Development of Proposals for Revision of the Stage Classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 11(9), 1433-1446. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.028>
- Duma, N., Santana-Davila, R., & Molina, J. R. (2019). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 94(8), 1623-1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
- Eberhardt, W., Wilke, H., Stamatis, G., Stuschke, M., Harstrick, A., Menker, H., Krause, B., Mueller, M. R., Stahl, M., Flasshove, M., Budach, V., Greschuchna, D., Konietzko, N., Sack, H., & Seeber, S. (1998). Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol*, 16(2), 622-634. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.622>
- Eberhardt, W. E., De Ruyscher, D., Weder, W., Le Pechoux, C., De Leyn, P., Hoffmann, H., Westeel, V., Stahel, R., Felip, E., Peters, S., & Panel, M. (2015). 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 26(8), 1573-1588. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187>
- Eberhardt, W. E., Pottgen, C., Gauler, T. C., Friedel, G., Veit, S., Heinrich, V., Welter, S., Budach, W., Spengler, W., Kimmich, M., Fischer, B., Schmidberger, H., De Ruyscher, D., Belka, C., Cordes, S., Hepp, R., Lutke-Brintrup, D., Lehmann, N., Schuler, M., Jockel,

- K. H., Stamatidis, G., & Stuschke, M. (2015). Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol*, *33*(35), 4194-4201. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6812>
- Eichhorn, F., Storz, K., Hoffmann, H., Muley, T., & Dienemann, H. (2013). Sleeve pneumonectomy for central non-small cell lung cancer: indications, complications, and survival. *Ann Thorac Surg*, *96*(1), 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.065>
- Ettinger, D. S., Aisner, D. L., Wood, D. E., Akerley, W., Bauman, J., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., Dilling, T. J., Dobelbower, M., Govindan, R., Gubens, M. A., Hennon, M., Horn, L., Lackner, R. P., Lanuti, M., Leal, T. A., Lilenbaum, R., Lin, J., Loo, B. W., Martins, R., Otterson, G. A., Patel, S. P., Reckamp, K., Riely, G. J., Schild, S. E., Shapiro, T. A., Stevenson, J., Swanson, S. J., Tauer, K., Yang, S. C., Gregory, K., & Hughes, M. (2018). NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, *16*(7), 807-821. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0062>
- Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aggarwal, C., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., Dilling, T. J., Dobelbower, M., Gettinger, S., Govindan, R., Gubens, M. A., Hennon, M., Horn, L., Lackner, R. P., Lanuti, M., Leal, T. A., Lin, J., Loo, B. W., Jr., Martins, R. G., Otterson, G. A., Patel, S. P., Reckamp, K. L., Riely, G. J., Schild, S. E., Shapiro, T. A., Stevenson, J., Swanson, S. J., Tauer, K. W., Yang, S. C., Gregory, K., Ocn, & Hughes, M. (2019). NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*, *17*(12), 1464-1472. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0059>
- Fiorelli, A., Sagan, D., Mackiewicz, L., Cagini, L., Scarnecchia, E., Chiodini, P., Caronia, F. P., Puma, F., Santini, M., & Ragusa, M. (2015). Incidence, Risk Factors, and Analysis of Survival of Unexpected N2 Disease in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*, *63*(7), 558-567. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399764>

- Firat, S., Byhardt, R. W., & Gore, E. (2002). Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *54*(2), 357-364. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02939-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02939-5)
- Fournel, P., Robinet, G., Thomas, P., Souquet, P. J., Lena, H., Vergnenegre, A., Delhoume, J. Y., Le Treut, J., Silvani, J. A., Dansin, E., Bozonnet, M. C., Daures, J. P., Mornex, F., Perol, M., & Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de, P.-C. (2005). Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*, *23*(25), 5910-5917. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.070>
- Funakoshi, Y., Takeuchi, Y., Kusumoto, H., Kimura, T., & Maeda, H. (2012). Which subgroup of patients with pathologic N2 non-small cell lung cancer benefit from surgery? *J Cancer Res Clin Oncol*, *138*(6), 1027-1033. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1175-5>
- Garrido, P., Gonzalez-Larriba, J. L., Insa, A., Provencio, M., Torres, A., Isla, D., Sanchez, J. M., Cardenal, F., Domine, M., Barcelo, J. R., Tarrazona, V., Varela, A., Aguilo, R., Astudillo, J., Muguruza, I., Artal, A., Hernando-Trancho, F., Massuti, B., Sanchez-Ronco, M., & Rosell, R. (2007). Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol*, *25*(30), 4736-4742. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0014>
- Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., Nicholson, A. G., Groome, P., Mitchell, A., Bolejack, V., International Association for the Study of Lung Cancer, S., Prognostic Factors Committee, A. B., Participating, I., International Association for the Study of Lung Cancer, S., Prognostic Factors Committee Advisory, B., & Participating, I. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project:

Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 11(1), 39-51.

<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A., Rami-Porta, R., Postmus, P. E., Rusch, V., Sobin, L., International Association for the Study of Lung Cancer International Staging, C., & Participating, I. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2(8), 706-714. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a>

Hancock, J., Rosen, J., Moreno, A., Kim, A. W., Detterbeck, F. C., & Boffa, D. J. (2014).

Management of clinical stage IIIA primary lung cancers in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg*, 98(2), 424-432; discussion 432.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.067>

Herbst, R. S., Heymach, J. V., & Lippman, S. M. (2008). Lung cancer. *N Engl J Med*, 359(13), 1367-1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714>

Huber, R. M., Flentje, M., Schmidt, M., Pollinger, B., Gosse, H., Willner, J., Ulm, K., & Bronchial Carcinoma Therapy, G. (2006). Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*, 24(27), 4397-4404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4163>

Inoue, M., Sawabata, N., Takeda, S., Ohta, M., Ohno, Y., & Maeda, H. (2004). Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(4), 1100-1106.

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.012>

Jimenez, M. F., Varela, G., Novoa, N. M., & Aranda, J. L. (2008). [Results of surgery for non-small cell lung cancer with N2 involvement unsuspected before thoracotomy]. *Arch Bronconeumol*, 44(2), 65-69. [https://doi.org/10.1016/s1579-2129\(08\)60017-8](https://doi.org/10.1016/s1579-2129(08)60017-8) (Resultados

de la cirugía del carcinoma de pulmón no microcítico con afectación N2 no sospechada antes de la toracotomía.)

Kiladze, I., Kiladze, M., & Jeremic, B. Neoadjuvant Treatment for Resectable, Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer.

Kris, M. G., Pisters, K. M., Ginsberg, R. J., Rigas, J. R., Miller, V. A., Grant, S. C., Gralla, R. J., Heelan, R. T., & Martini, N. (1995). Effectiveness and toxicity of preoperative therapy in stage IIIA non-small cell lung cancer including the Memorial Sloan-Kettering experience with induction MVP in patients with bulky mediastinal lymph node metastases (Clinical N2). *Lung Cancer, 12 Suppl 1*, S47-57. [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(95\)00420-6](https://doi.org/10.1016/0169-5002(95)00420-6)

Laine, A. M., Westover, K. D., & Choy, H. (2014). Radiation therapy as a backbone of treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol, 41*(1), 57-68. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.012>

Liang, J., Bi, N., Wu, S., Chen, M., Lv, C., Zhao, L., Shi, A., Jiang, W., Xu, Y., Zhou, Z., Wang, W., Chen, D., Hui, Z., Lv, J., Zhang, H., Feng, Q., Xiao, Z., Wang, X., Liu, L., Zhang, T., Du, L., Chen, W., Shyr, Y., Yin, W., Li, J., He, J., & Wang, L. (2017). Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol, 28*(4), 777-783. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx009>

Lim, E., Baldwin, D., Beckles, M., Duffy, J., Entwisle, J., Faivre-Finn, C., Kerr, K., Macfie, A., McGuigan, J., Padley, S., Popat, S., Screatton, N., Snee, M., Waller, D., Warburton, C., Win, T., British Thoracic, S., Society for Cardiothoracic Surgery in Great, B., & Ireland. (2010). Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax, 65 Suppl 3*, iii1-27. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.145938>

Liptay, M. J., & Fry, W. A. (1999). Complications from induction regimens for thoracic malignancies. Perioperative considerations. *Chest Surg Clin N Am, 9*(1), 79-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10079981>

- Little, A. G., Rusch, V. W., Bonner, J. A., Gaspar, L. E., Green, M. R., Webb, W. R., & Stewart, A. K. (2005). Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*, *80*(6), 2051-2056; discussion 2056. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.071>
- Lorent, N., De Leyn, P., Lievens, Y., Verbeken, E., Nackaerts, K., Doms, C., Van Raemdonck, D., Anrys, B., Vansteenkiste, J., & Leuven Lung Cancer, G. (2004). Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol*, *15*(11), 1645-1653. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh435>
- Martin, J., Ginsberg, R. J., Abolhoda, A., Bains, M. S., Downey, R. J., Korst, R. J., Weigel, T. L., Kris, M. G., Venkatraman, E. S., & Rusch, V. W. (2001). Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*, *72*(4), 1149-1154. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)02995-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)02995-2)
- Martini, N., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., & Beattie, E. J., Jr. (1983). Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg*, *198*(3), 386-397. <https://doi.org/10.1097/00000658-198309000-00015>
- McElnay, P. J., Choong, A., Jordan, E., Song, F., & Lim, E. (2015). Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax*, *70*(8), 764-768. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206292>
- Meguid, R. A., Brooke, B. S., Chang, D. C., Sherwood, J. T., Brock, M. V., & Yang, S. C. (2008). Are surgical outcomes for lung cancer resections improved at teaching hospitals? *Ann Thorac Surg*, *85*(3), 1015-1024; discussion 1024-1015. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.09.046>
- Naruke, T., Suemasu, K., & Ishikawa, S. (1978). Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *76*(6), 832-839. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/713589>
- NCDC. *Cancer in Georgia. 2015-2019*. . (2020). <https://www.ncdc.ge/#/pages/file/61a5547b-8e8b-482b-8425-12f8bdfbb7bb> Accessed 2020



- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative, G. (2000). Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD002139.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002139>
- Ou, S. H., Ziogas, A., & Zell, J. A. (2009). Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status. *J Thorac Oncol*, *4*(9), 1083-1093. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b27b15>
- Passiglia, F., Bertolaccini, L., Del Re, M., Facchinetti, F., Ferrara, R., Franchina, T., Malapelle, U., Menis, J., Passaro, A., Pilotto, S., Ramella, S., Rossi, G., Trisolini, R., & Novello, S. (2020). Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*, *148*, 102862.  
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102862>
- Pearson, F. G., DeLarue, N. C., Ilves, R., Todd, T. R., & Cooper, J. D. (1982). Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *83*(1), 1-11.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054602>
- Pignon, J. P., Tribodet, H., Scagliotti, G. V., Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Stephens, R. J., Dunant, A., Torri, V., Rosell, R., Seymour, L., Spiro, S. G., Rolland, E., Fossati, R., Aubert, D., Ding, K., Waller, D., Le Chevalier, T., & Group, L. C. (2008). Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, *26*(21), 3552-3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
- Pless, M., Stupp, R., Ris, H. B., Stahel, R. A., Weder, W., Thierstein, S., Gerard, M. A., Xyrafas, A., Fruh, M., Cathomas, R., Zippelius, A., Roth, A., Bijelovic, M., Ochsenbein, A., Meier, U. R., Mamot, C., Rauch, D., Gautschi, O., Betticher, D. C., Mirimanoff, R. O., Peters, S., & Group, S. L. C. P. (2015). Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*, *386*(9998), 1049-1056.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X)

- Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, J., Escriu, C., Peters, S., & Committee, E. G. (2017). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *28*(suppl\_4), iv1-iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
- Pottgen, C., Eberhardt, W., Stamatidis, G., & Stuschke, M. (2017). Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget*, *8*(25), 41670-41678. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16471>
- Potti, A., Mukherjee, S., Petersen, R., Dressman, H. K., Bild, A., Koontz, J., Kratzke, R., Watson, M. A., Kelley, M., Ginsburg, G. S., West, M., Harpole, D. H., Jr., & Nevins, J. R. (2006). A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, *355*(6), 570-580. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060467>
- Rami-Porta, R., Asamura, H., Travis, W. D., & Rusch, V. W. (2017). Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, *67*(2), 138-155. <https://doi.org/10.3322/caac.21390>
- Rami-Porta, R., Wittekind, C., Goldstraw, P., & International Association for the Study of Lung Cancer Staging, C. (2005). Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*, *49*(1), 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.01.001>
- Ramnath, N., Dilling, T. J., Harris, L. J., Kim, A. W., Michaud, G. C., Balekian, A. A., Diekemper, R., Detterbeck, F. C., & Arenberg, D. A. (2013). Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *143*(5 Suppl), e314S-e340S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2360>
- Robinson, L. A., Ruckdeschel, J. C., Wagner, H., Jr., Stevens, C. W., & American College of Chest, P. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, *132*(3 Suppl), 243S-265S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1379>

- Rosell, R., Gomez-Codina, J., Camps, C., Maestre, J., Padille, J., Canto, A., Mate, J. L., Li, S., Roig, J., Olazabal, A., & et al. (1994). A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, *330*(3), 153-158. <https://doi.org/10.1056/NEJM199401203300301>
- Roth, J. A., Fossella, F., Komaki, R., Ryan, M. B., Putnam, J. B., Jr., Lee, J. S., Dhingra, H., De Caro, L., Chasen, M., McGavran, M., & et al. (1994). A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, *86*(9), 673-680. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.9.673>
- Rusch, V. W. (2006). Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol*, *7*(12), 997-1005. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70974-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70974-3)
- Schild, S. E., Stella, P. J., Geyer, S. M., Bonner, J. A., Marks, R. S., McGinnis, W. L., Goetz, S. P., Kuross, S. A., Mailliard, J. A., Kugler, J. W., Schaefer, P. L., & Jett, J. R. (2002). Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *54*(2), 370-378. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02930-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02930-9)
- Senan, S., Brade, A., Wang, L. H., Vansteenkiste, J., Dakhil, S., Biesma, B., Martinez Aguillo, M., Aerts, J., Govindan, R., Rubio-Viqueira, B., Lewanski, C., Gandara, D., Choy, H., Mok, T., Hossain, A., Iscoe, N., Treat, J., Koustenis, A., San Antonio, B., Chouaki, N., & Vokes, E. (2016). PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, *34*(9), 953-962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8824>
- Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., Harris, L. J., & Detterbeck, F. C. (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *143*(5 Suppl), e211S-e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>

- Sweeney, C. J., Zhu, J., Sandler, A. B., Schiller, J., Belani, C. P., Langer, C., Krook, J., Harrington, D., & Johnson, D. H. (2001). Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, *92*(10), 2639-2647. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2639::aid-cnrcr1617>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2639::aid-cnrcr1617>3.0.co;2-8)
- Tan, W. L., Chua, K. L. M., Lin, C. C., Lee, V. H. F., Tho, L. M., Chan, A. W., Ho, G. F., Reungwetwattana, T., Yang, J. C., Kim, D. W., Soo, R. A., Ahn, Y. C., Onishi, H., Ahn, M. J., Mok, T. S. K., Tan, D. S. W., & Yang, F. (2020). Asian Thoracic Oncology Research Group Expert Consensus Statement on Optimal Management of Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol*, *15*(3), 324-343. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.022>
- Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J. S., & Barsouk, A. (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, *25*(1), 45-52. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>
- van Meerbeeck, J. P., Damhuis, R. A., & Vos de Wael, M. L. (2002). High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J*, *19*(1), 141-145. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00226202>
- van Meerbeeck, J. P., Kramer, G. W., Van Schil, P. E., Legrand, C., Smit, E. F., Schramel, F., Tjan-Heijnen, V. C., Biesma, B., Debruyne, C., van Zandwijk, N., Splinter, T. A., Giaccone, G., European Organisation for, R., & Treatment of Cancer-Lung Cancer, G. (2007). Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, *99*(6), 442-450. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk093>
- Van Schil, P., Van Meerbeeck, J., Kramer, G., Splinter, T., Legrand, C., Giaccone, G., Manegold, C., & van Zandwijk, N. (2005). Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J*, *26*(2), 192-197. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00127204>
- Vansteenkiste, J., De Ruyscher, D., Eberhardt, W. E., Lim, E., Senan, S., Felip, E., Peters, S., & Group, E. G. W. (2013). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC):

- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi89-98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt241>
- Vansteenkiste, J. F., De Leyn, P. R., Deneffe, G. J., Lerut, T. E., & Demedts, M. G. (1998). Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer*, 19(1), 3-13. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(97\)00072-x](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(97)00072-x)
- Vokes, E. E., Herndon, J. E., 2nd, Kelley, M. J., Cicchetti, M. G., Ramnath, N., Neill, H., Atkins, J. N., Watson, D. M., Akerley, W., Green, M. R., Cancer, & Leukemia Group, B. (2007). Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*, 25(13), 1698-1704. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3569>
- Weder, W., Collaud, S., Eberhardt, W. E., Hillinger, S., Welter, S., Stahel, R., & Stamatis, G. (2010). Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139(6), 1424-1430. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.039>
- Yamamoto, N., Nakagawa, K., Nishimura, Y., Tsujino, K., Satouchi, M., Kudo, S., Hida, T., Kawahara, M., Takeda, K., Katakami, N., Sawa, T., Yokota, S., Seto, T., Imamura, F., Saka, H., Iwamoto, Y., Semba, H., Chiba, Y., Uejima, H., & Fukuoka, M. (2010). Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*, 28(23), 3739-3745. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.5050>
- Yoon, S. M., Shaikh, T., & Hallman, M. (2017). Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*, 8(1), 1-20. <https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i1.1>
- Zhao, Y., Wang, W., Liang, H., Yang, C. J., D'Amico, T., Ng, C. S. H., Liu, C. C., Petersen, R. H., Rocco, G., Brunelli, A., Liu, J., He, J., Huang, W., Liang, W., He, J., & Group, A. M. E. T.

S. C. (2019). The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*, *107*(6), 1866-1875.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.11.024>

Zheng, D., Ye, T., Hu, H., Zhang, Y., Sun, Y., Xiang, J., & Chen, H. (2018). Upfront surgery as first-line therapy in selected patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *155*(4), 1814-1822 e1814. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.075>

Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. (1998). *Lancet (London, England)*, *352*(9124), 257-263.

("Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group," 1995)

Jazieh, A. R., Onal, H. C., Tan, D. S. W., Soo, R. A., Prabhash, K., Kumar, A., Huggenberger, R., Robb, S., & Cho, B.-C.. (2021). Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. *Journal of Thoracic Oncology*, *16*(10), 1733-1744.

<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.003>

1. Ivane Kiladze, Elene Mariamidze, Branislav Jeremic. Lung Cancer in Georgia. Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 7: 1113-1118. 2020  
[doi.org/10.1016/J.JTHO.2020.02.030](https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2020.02.030)\_\_\_\_\_
2. Ivane Kiladze, Merab Kiladze, Branislav Jeremic. Neoadjuvant Treatment for Resectable, Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Therapy and Oncology International Journal CTOIJ (Volume 17 Issue 5) 10.19080/CTOIJ.2021.17.555973  
[2021]\_\_\_\_\_
3. I. Kiladze, E. Mariamidze, B.Jeremic. Challenging pretreatment aspects of lung cancer in Georgia. Journal of Lung Health and Diseases [2020]  
<https://www.lungdiseasesjournal.com/articles/challenging-pretreatment-aspects-of-lung-cancer-ingorgia.html> \_\_\_\_\_
4. Branislav Jeremic, Ivane Kiladze, Marta Jeremic, Nenad Filipovic. Radiotherapy target volume for limited disease small cell lung cancer: good news from dark side of moon. Annals of Translational Medicine. Vol 8, No 14 (July 2020)
5. N. Jokhadze, I. Kiladze, L. Katselashvili et al. Optimal chemotherapy regimen for concurrent chemo-radiotherapy of locally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer (NCSLC). Journal of Thoracic Oncology. Vol. 13 No. 4S: S66-S67 [2018]  
[http://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30394-0/fulltext](http://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30394-0/fulltext).

6. Kiladze I, Mariamidze E, Baramidze A, Lomidze M, Meladze K, Jeremic B. Molecular profiling and characteristics of non-small-cell lung cancer patients in Georgia. *Future Oncol.* 2021 Jul 16. doi: 10.2217/fon-2021-0177. Epub ahead of print. PMID: 34269071.
  
7. Kiladze I, Mariamidze E, Jeremic B. Real-World Treatment Patterns of Lung Cancer in a Resource-Restricted Country: the Experience of Georgia. *Health Services Insights.* January 2021. doi:10.1177/11786329211055296