

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა  
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

**ლიკა კაცელაშვილი**

**ოპტიმალური პირველი ხაზის ქიმიოთერაპია მეტასტაზური ძუძუს  
კიბოს დროს**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ფრიდონ თოდუა

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, აკადემიკოსი

თამარ რუხაძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი

2021 წელი

## აბსტრაქტი

**შესავალი:** მეტასტაზური ჰერ-უარყოფითი და ჰორმონ-დადებითი ძუძუს კიბოს დროს სტანდარტული მკურნალობად მიღებულია ქიმიოთერაპია მონოთერაპიის რეჟიმში. ცნობილია არაერთი სამკურნალო მედიკამენტი, თუმცა პირველი ხაზის ოპტიმალური ქიმიოთერაპიის სქემის შერჩევა დღემდე რჩება გამოწვევად.

ამ კვლევის ფარგლებში შედარებულია სამი სხვადასხვა მკურნალობის რეჟიმი: ვინორელბინი ყოველკვირეულ რეჟიმში, პაკლიტაქსელი ყოველკვირეულ რეჟიმში და პაკლიტაქსელი სამ კვირაში ერთხელ რეჟიმში. კვლევისას შედარდა მკურნალობის როგორც ეფექტურობა, ასევე უსაფრთხოების პროფილი. კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობის პირველ ხაზში ვინორელბინისა და პაკლიტაქსელის ორი სხვადასხვა რეჟიმით მკურნალობისას დაავადების პროგრესირებამდე დროის (TTP) განისაზღვრა და მკურნალობით გამოწვეული შედეგის (RR) შეფასება. კვლევის მეორად მიზანს წარმოადგენდა სამივე სამკურნალო ჯგუფში უსაფრთხოების პროფილისა და ცხოვრების ხარისხზე მკურნალობის გავლენის შესწავლა.

**კვლევის მეთოდები:** ღია რანდომიზებული კვლევის შედეგად, პაციენტებმა რანდომიზაციის გზით (2: 2: 1) მიიღეს ყოველკვირეული ვინორელბინი, ან პაკლიტაქსელი კვირაში ერთხელ ან ყოველ 21 დღეში. კვლევაში ჩართვის ძირითადი კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: ასაკი  $\geq 18$  წელი, მეტასტაზური დაავადება, რომელთაც ადრე ქიმიოთერაპია არ ჩატარებიათ მეტასტაზური დაავადების გამო, დადგენილი ER / PR პოზიტიური და HER2 უარყოფითი, ან სამმაგი ნეგატიური დაავადება. პაციენტის დამაკმაყოფილებელი ზოგადი მდგომარეობა (ECOG $\geq 2$ ).

**შედეგები:** კვლევაში მონაწილეობდა 95 პაციენტი. 39-მა პაციენტმა მიიღო პაკლიტაქსელი 3-კვირაში ერთხელ(3-WP); 38-მა მიიღო ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი (WP) და 18-მა პაციენტმა მიიღო ყოველკვირეული ვინორელბინი (WV). საშუალო ასაკი იყო 58 წელი (დიაპაზონი 38-79), მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა 11,5 კვირა (დიაპაზონი 9-24). კლინიკური სარგებლობის მაჩვენებელი (RR) (განისაზღვრება, როგორც სრული პასუხი

## ავტორის სტილი დაცულია

ნაწილობრივი რეაგირება და სტაბილური დაავადება) დაფიქსირდა 82.8% -ში, 96.3% - ში 100% -ში, შესაბამისად 3-WP vs WP vs WV. **ეფექტურობა:** კვლევაზე დაკვირვება მიმდინარეობდა საშუალოდ 24 თვე, პროგრესირების საშუალო დრო (TTP) იყო 10.3 თვე, 9.8 თვე და 9.6 თვე 3-WP, wP- სა და wV ჯგუფებში შესაბამისად ( $p = 0.006$ ). კლინიკური სარგებლის მაჩვენებელი (RR) დაფიქსირდა 82.8% -ში 96.3% წინააღმდეგ 100% შესაბამისად 3-w-P, w-P და w-V ჯგუფებში. **უსაფრთხოება:** w-V-ის ჯგუფში გამოვლინდა გაცილებით ნაკლები G3 / 4 ხარისხის გვერდითი მოვლენებით ( $n = 2$ ), ვიდრე w-P და 3-w-P ( $n = 23$  და 16). მე-3 და მე-4 ხარისხის ნეიროპათია ძირითადად დაფიქსირდა 3-w-P და w-P ჯგუფებში, ვიდრე WV ჯგუფში (75% წინააღმდეგ 69% წინააღმდეგ 17%). G3 / 4 ალოპეცია დაფიქსირდა პაკლიტაქსელის ორივე ჯგუფში (94%), მაშინ როდესაც, ვინორელბინის ჯგუფში G3 ალოპეცია იყო მხოლოდ 5% -ში.

**დასკვნა:** ისევე, როგორც დაავადების პროგრესირებამდე დროის განსაზღვრის, ასევე ცხოვრების ხარისხის შეფასების მიხედვითაც ვინორელბინით მკურნალობა პაკლიტაქსელის ორივე ჯგუფთან შედარებით იყო კონკურენტული და ეფექტური მეტასტაზური ჰორმონ-დადებითი და ჰერ-უარყოფითი ძუძუს კიბოს დროს. აღინიშნებოდა ტენდენცია ვინორელბინით მკურნალობის ჯგუფში - ნაკლები მე-3/4 ხარისხის ტოქსიურობის გამოვლენის მხრივ. აღმოჩნდა, რომ პაკლიტაქსელის ორივე სქემის შემთხვევაში, უფრო დაბალი იყო ცხოვრების ხარისხი ვიდრე ვინორელბინის დროს. საჭიროა უფრო დიდი რანდომიზებული კვლევების ჩატარება, რათა დადგინდეს პაკლიტაქსელის ეფექტურობა და საერთო გადარჩენა ვინორელბინიდან.

## Abstract ENG

**Background:** Single-agent chemotherapy (CT) is widely used in the management of HER2-negative breast cancer patients (pts). As both Paclitaxel (P) and Vinorelbine (V) have demonstrated efficacy in the treatment of Metastatic Breast Cancer (MBC), they are recommended among the standard available CT agents for MBC patients. This study compares the efficacy and safety profile of most frequently used three treatment regimens: Paclitaxel every-3-weeks (3-w-P) versus weekly Paclitaxel(w-P) and versus weekly Vinorelbine (w-V) in MBC. Primary objective: Time to progression (TTP). Secondary objectives: evaluation of safety profiles, clinical benefit and response rate (RR) of all arms.

**Methods:** In this open-label randomized prospective study, pts were randomized (2:2:1) to receive either: intravenously 3-w-P every 21 days, w-P 80 mg/m<sup>2</sup>/week (day 1, 8, 15) every 28 days or w-V 25 mg/m<sup>2</sup>/week (day 1, 8, 15) every 28 days. Main eligibility criteria: age ≥18 years, documented metastatic disease previously untreated by CT for metastatic setting, ER/PR positive and HER2-negative disease, or triple negative disease. ECOG ≤2.

**Results:** From April 2014 to April 2015, 95 pts were included. 39 received 3-w-P; 38 received w-P and 18 received w-V per protocol. Median age was 58 years (range 38-79), median duration of treatment 11.5 weeks (range 9-24). The clinical benefit rate (defined as complete response, partial response plus stable disease) was observed in 82.8% vs 96.3% vs 100% respectively for 3-W-P vs W-P vs W-V arms. Efficacy: with a median follow up of 24 months (m), median time to progression (primary endpoint) was 10.3m, 9.8m and 9.6m in 3-w-P arm, w-P and in w-V arm respectively (p=0.006). The clinical benefit rate was observed in 82.8% vs. 96.3% vs. 100% respectively for 3-w-P vs. w-P vs. w-V arms. Safety: w-V was much better tolerated with fewer G3/4 toxicity events (n=2) than w-P and 3-w-P (n=23 and 16). Neuropathy G3/4 was mostly reported in 3-w-P and w-P arm than in V arm (75% vs. 69% vs. 17%). G3/4 alopecia was reported in both P arms (94%) when in V arm G3 alopecia was only in 6% of pts.

**Conclusion:** Weekly Paclitaxel appeared as effective as every-3-weekly regimen and weekly Vinorelbine, however neurotoxicity is a treatment-limiting toxicity for both Paclitaxel regimen.

## ავტორის სტილი დაცულია

Vinorelbine had fewer significant Grade 3/4 toxicities than both Paclitaxel arms and had better RR. Larger randomised studies are needed to determine the efficacy and overall survival of Paclitaxel versus Vinorelbine.

სარჩევი

აბსტრაქტი..... I  
Abstract.....III  
ცხრილები, გრაფიკები და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი .....VII  
აბრევიატურების ჩამონათვალი .....IX  
შესავალი .....1  
კვლევითი თემის აქტუალობა, პრობლემის კვლევის აქტუალობა, პრობლემის კვლევის  
თანამედროვე მდგომარეობა.....1  
კვლევის ჰიპოთეზა, კვლევის მიზნები და ამოცანები..... 8  
კვლევის მნიშვნელობა და მეცნიერული სიახლე.....10  
სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა .....12  
მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მდგომარეობის აღწერა.....12  
პაციენტის ფაქტორები და ბალანსირებული მიდგომა.....13  
მეტასტაზური გავრცელების თავისებურებანი.....14  
გახანგრძლივებული ქიმიოთერაპიის შედარება წყვეტილ ქიმიოთერაპიასთან.....20  
მონო-ქიმიოთერაპიული აგენტები.....21  
მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა ტაქსანის ჯგუფის ქიმიოთერაპიული  
მედიკამენტებით .....23  
ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს.....27  
ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი ხანდაზმულ პაციენტებში.....31  
ვინორელბინით მკურნალობა და მოქმედების მექანიზმი .....33  
ვინორელბინით ჩატარებული ქიმიოთერაპიის კვლევების შედეგები და გამოვლენილი  
გვერდითი მოვლენები .....34  
ვინორელბინის გამოყენება მეორე და მომდევნო ხაზის ქიმიოთერაპიის ხაზში.....36  
ვინორელბინით მკურნალობის გვერდითი მოვლენების შესწავლა.....36  
ვინორელბინით მონოქიმიოთერაპია ხანდაზმულ პაციენტებში.....37  
ვინორელბინით ჩატარებული ქიმიოთერაპიის შედარება ტაქსანთან.....38

## ავტორის სტილი დაცულია

ვინორელბინის შემცველი კომბინირებული ქიმიოთერაპია მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს.....	40
მასალა და მეთოდები .....	42
კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები.....	43
კვლევაში არ ჩართვის კრიტერიუმები.....	43
კვლევის ინსტრუმენტი .....	43
სტატისტიკური მეთოდები .....	58
კვლევის შეფასება .....	60
კვლევის შედეგები და განსჯა .....	61
განსჯა .....	62
კვლევის შედეგები .....	63
კვლევისას ჩატარებული მკურნალობა .....	65
მკურნალობის შეწყვეტა/გადავადება .....	71
უსაფრთხოება/გვერდითი მოვლენები.....	73
ცხოვრების ხარისხის შეფასება .....	78
კვლევის შემდგომი მკურნალობა.....	78
დასკვნები .....	79
პრაქტიკული რეკომენდაციები .....	81
დანართები .....	82
ბიბლიოგრაფია.....	88
დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ნაშრომები.....	98
მოხსენებები ნაშრომის თემაზე .....	98

**ცხრილების გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი**  
**გრაფიკები/დიაგრამები**

ცხრილი N 1 ვინორელზინი 25მგ/მ2 1,8,15 დღეს ყოველ 28 - ე დღეს გვ. 46

ცხრილი N 2 პროცედურების პაკლიტაქსელი 3 კვირაში 1 ჯერ ჯგუფში გვ. 49

ცხრილი N 3 პაკლიტაქსელი 80მგ/მ2 კვირაში 1 ჯერ გვ. 52

ცხრილი N 4 რანდომიზაცია გვ. 55

ცხრილი N 5 ჰორმონალური სტატუსი გვ. 63

ცხრილი N 6 ჰორმონალური სტატუსის მიხედვით გადანაწილება გვ. 64

ცხრილი N 7 კლინიკური გაუმჯობესების განსაზღვრა კვლევაში მონაწილე სამივე ჯგუფის პაციენტებში გვ. 66

ცხრილი N 8 სიმსივნის პასუხი მკურნალობაზე (RR) გვ. 67

ცხრილი N 9 TTP (პროგრესირებამდე დრო) და კლინიკური გაუმჯობესება გვ. 68

ცხრილი N 10 მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჩივილების, სიმოტიმების დინამიკა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა პაკლიტაქსელით 3 კვირაში ერთხელ გვ. 69

ცხრილი N 11 მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჩივილების, სიმოტიმების დინამიკა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა პაკლიტაქსელით კვირაში ერთხელ გვ. 70

ცხრილი N 12 მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჩივილების, სიმოტიმების დინამიკა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა ვინორელზინით კვირაში ერთხელ გვ. 71

ცხრილი N 13 მკურნალობამდე არსებული ჩივილი და მისი გაუმჯობესების %. გვ. 72

ცხრილი N 14 მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობისას კვლევის სამივეჯგუფში გამოვლენილი პირველი და მეორე (G1 , G2) ხარისხის გვერდითი მოვლენები გვ. 75

ცხრილი N 15 მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობისას კვლევის სამივეჯგუფში გამოვლენილი მესამე და მეოთხე (G3 , G4) ხარისხის გვერდითი მოვლენები გვ. 76



## ავტორის სტილი დაცულია

ცხრილი N 16 მკურნალობისას გამოვლენილი 1-ლი და მე-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენა %-ში გვ. 77

ცხრილი N17. მკურნალობისას გამოვლენილი მე-3 და მე-4 ხარისხის გვერდითი მოვლენა %-ში გვ. 78

დანართი N 1 ქიმიოთერაპიის პროტოკოლი: Vinorelbine გვ.84

დანართი N2 ქიმიოთერაპიის პროტოკოლი: პაკლიტაქსელი 3 კვირაში 1-ჯერ გვ. 85

დანართი N 3 ქიმიოთერაპიის პროტოკოლი: პაკლიტაქსელი კვირაში 1-ჯერ გვ. 86

დანართი N 4 ცხოვრების ხარისხის შეფასების კითხვარი EORTC QLQ - C30 (ვერსია 3) გვ. 87

აბრევიატურების ჩამონათვალი

MBC - მეტასტაზური ძუძუს კიბო

IDC - ინვაზიური დუქტური კარცინომა

ILC - ინვაზიური ლობულური კარცინომა

HER 2 - ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2

TNBC - სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო

HR - ჰორმონ რეცეპტორულ

TTP - დაავადების პროგრესირებამდე დრო

RR - მკურნალობით გამოწვეული შედეგი

CI - საიმედოობის ინტერვალი

OS - სართო გადარჩენადობა

HR - საფრთხის მაჩვენებელი

ASCO - ამერიკის კლინიკურ ონკოლოგთა ასოციაცია

FDA - აშშ-ის სურსათისა და წამლის ადმინისტრაცია

ORR - მკურნალობაზე ზოგადი, საერთო საპასუხო რეაქცია

CR - სრული პასუხი მკურნალობაზე

PR - ნაწილობრივი პასუხი მკურნალობაზე

SD - დაავადების სტაბილიზაცია

DP- დაავადების პროგრესირება

G-CSF - გრანულოციტ-კოლონია მასტიმულირებელი ჰორმონი

NCCN - ამერიკის ნაციონალური სიმსივნის ქსელის

ESMO - ევროპის კლინიკურ ონკოლოგთა ასოციაცია

ECOG - ზოგადი მდგომარეობა

BSA - სხეულის ზედაპირის ფართობის

RECIST - სოლიდური სიმსივნეების შედეგების შეფასების კრიტერიუმები

CT - სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფია

MRI - მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვა

## შესავალი

ძუძუს კიბო ქალებში წარმოადგენს კიბოთი სიკვდილობის წამყვან მიზეზს მრავალ ქვეყანაში (R. Siegel, Ma, Zou, & Jemal, 2014). ყოველწლიურად მთელ მსოფლიოში 1 მილიონზე მეტი ახალ შემთხვევის დიაგნოზი ისმევა; განვითარებულ ქვეყნებში ადრეული სტადიის ძუძუს კიბოს მქონე ქალების ერთ მესამედს უვითარდებათ შორსწასული დაავადება (Rebecca Siegel, Naishadham, & Jemal, 2012). დაავადების ადრეულ ეტაპზე დადგენისა და მკურნალობაში წარმატებების გამო ძუძუს კიბოს სიკვდილობის დონე მუდმივად მცირდება ადრეული 1990-იანი წლებიდან დღემდე (Vogel, 2000). ამავე დროს, მეტასტაზური ძუძუს კიბო (MBC) კვლავ წარმოადგენს მკურნალობის მნიშვნელოვან პრობლემას (Schneider et al., 2013). დაავადების სტადიის, სიმსივნის ბიოლოგიის მიხედვით და ჩატარებული მკურნალობაზე დამოკიდებულებით პაციენტების 20-85% -ს უვითარდებათ შორეული მეტასტაზები (Wolters et al., 2012). იგი ქალებში ახლად დიაგნოზირებული კიბოს 25% -ზე მეტს შეადგენს. ძუძუს კიბო წარმოადგენს კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილობის 15%-ს (R. Siegel et al., 2014).

### **კვლევითი თემის აქტუალობა, პრობლემის კვლევის აქტუალობა, პრობლემის კვლევის თანამედროვე მდგომარეობა**

ბოლო ათწლეულის მანძილზე ძუძუს კიბოს მიზეზით სიკვდილობის დონე ბევრად შემცირდა, რაც დაკავშირებულია ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მკურნალობის გაუმჯობესებასთან (Kuchuk et al., 2013). ადრეულ სტადაზე გამოვლენილი ძუძუს კიბოს შემთხვევებში ხუთ წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი უახლოვდება 100%-ს; თუმცა ქალების 5-9% -ს აღენიშნებათ მეტასტაზური დაავადება დიაგნოზის დასმის დროისთვის და ხუთწლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი გავრცელებული ძუძუს კიბოს დროს არის 26% (Rebecca Siegel et al., 2012). ამასთან, ადრეული სტადიის ძუძუს კიბოს მქონე ქალების 30%-ს მკურნალობის მიუხედავად უვითარდებათ მეტასტაზური დაავადება (Schneider et al., 2013). მიუხედავად ამ მიღწევებისა, თანამედროვე საერთო გადაჩენის მაჩვენებელი

## ავტორის სტილი დაცულია

გავრცელებული/მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებისათვის კვლავ არის 2-3 წელი (Mariotto, Etzioni, Hurlbert, Penberthy, & Mayer, 2017), ქალების უმრავლესობისათვის, რომელთაც დაესვათ მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დიაგნოზი, საშუალო გადარჩენის ხანგრძლივობა უფრო ხშირად არის 18-36 თვე, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა ლიტერატურაში შეგვხვდეს 5-10 წელი. ძუძუს კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილიანობა უმეტესწილად განპირობებულია მორეციდივე ან მეტასტაზური დაავადების გართულებით (Joy, Ghosh, Fernandes, & Clemons, 2015).

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს შეიძლება განვითარდეს სხვადასხვა კლინიკური სცენარებით, როგორც ერთეული მეტასტაზური დაზიანებთ, ასევე მრავალი ორგანოს მეტასტაზურ დაზიანებით (Kassam et al., 2009). ძუძუს კიბოს მეტასტაზის გავრცელებისათვის ხშირად სამიზნე ორგანოს წარმოადგენს: ფილტვები, ღვიძლი, ძვლები, რბილი ქსოვილები და თირკმელზედა ჯირკვლები (Giordano et al., 2004).

### მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მოლეკულარული ქვეტიპები

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს (MBC) მკურნალობის საშუალებები მნიშვნელოვნად გაფართოვდა ბოლო ათწლეულების მანძილზე, რაც დაკავშირებულია დაავადების ჰეტეროგენურობის უკეთ გაგებასთან.

ინვაზიური ძუძუს კიბოს ორი ყველაზე ხშირი ჰისტოლოგიური ქვეტიპი არის დუქტური (სადინარის) და ლობულარული (წილაკოვანი). ინვაზიური დუქტური კარცინომა (IDC) გვხვდება 60-75% -ში, ხოლო ინვაზიური ლობულური კარცინომა (ILC) გვხვდება 10-15%-ში. ორივე, ძუძუს ლობულური და დუქტური კარცინომა, შეიძლება იძლეოს მეტასტაზირებს ხშირ ადგილებში, როგორცაა ღვიძლი, ძვლები და ფილტვები. თუმცა ცნობილია, რომ ILC-ს, აქვს გარკვეული მეტასტაზური თავისებურება და მეტასტაზები უფრო ხშირად გვხვდება ისეთ ადგილებში, როგორცაა პერიტონეუმი, ღრუ ორგანოები და რეპროდუქციული ორგანოები. პირველადი ძუძუს კიბოს დიაგნოზიდან რამდენიმე

წლის მანძილზე შეიძლება განვითარდეს მეტასტაზები ასიმპტომურ პაციენტებში (Bouganim, Tsvetkova, Clemons, & Amir, 2013).

იდენტიფიცირებული MBC-ი რამდენიმე მოლეკულური ქვეტიპი. ჰორმონების მიმართ მგრძობიარე MBC განისაზღვრება ესტროგენის რეცეპტორის ან პროგესტერონის რეცეპტორის ან ორივეს ექსპრესიით (Albain et al., 2010). ჰორმონ-მგრძობიარე მეტასტაზური ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ხშირად უპირატესია ჰორმონოთერაპია, რადგან ის მიზნობრივად მიდგომის საშუალებას იძლევა, აქვს ნაკლები ტოქსიურობა და წამლის მიღების იოლი ფორმა. მეორე ქვეტიპი ხასიათდება ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2-ის (HER 2) გაძლიერებით ან ზეექსპრესიით (Amir et al., 2012). მეტასტაზური HER 2-ზე დადებითი ძუძუს კიბო განსაკუთრებულად აგრესიული კლინიკური ფენოტიპია და შეადგენს ინვაზიური ძუძუს კიბოს 20%-ს. პაციენტები ამ ქვეტიპით ანტი-HER 2 მიზნობრივი მკურნალობის დამატებით სტანდარტულ მკურნალობაზე ღებულობენ სარგებელს. სამმაგად ნეგატიური ძუძუს კიბო (TNBC) განისაზღვრება, როგორც დაავადება HER 2-ზე, ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებზე ნეგატიური ძუძუს კიბო. TNBC-ის მკურნალობა ძირითადად მოიცავს ციტოტოქსიკურ ქიმიოთერაპიას (Burstein et al., 2007). ინვაზიური ძუძუს კიბოს უფრო მცირე ჯგუფს (10%–15%) შეადგენს TNBC ქვეტიპი, რომელიც ხასიათდება აგრესიული ფენოტიპით, დაკავშირებულია ცუდ პროგნოზთან და მკურნალობის შეზღუდულ შესაძლებლობებთან (J. P. M. Ayoub, S. Verma, & S. Verma, 2012).

### მკურნალობის აღწერა მეტასტაზური ძუძუს კიბოსათვის

დღესდღეობით ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზური ჰორმონ-დადებითი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების ქიმიოთერაპიულ მკურნალობას ვიყენებთ ძირითადად ვისცერალური კრიზისის, ან ჰორმონ-რეზისტენტული დაავადების დროს და ცნობილია, რომ მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს პაციენტების ჩივილების შემსუბუქება, სიმპტომური გაუმჯობესება, ქიმიოთერაპიულ მკურნალობაზე დაავადების უკეთესი

## ავტორის სტილი დაცულია

პასუხის მიღება, ნაკლები ტოქსიურობა. ამდენად ონკოლოგების დიდი ყურადღება მიქცეულია და მრავალი კლინიკური კვლევაა ჩატარებული დღემდე ოპტიმალური ქიმიოთერაპიის მკურნალობის რეჟიმის შერჩევაზე.

მიუხედავად ჩატარებული მრავალი კვლევისა და უახლესი მედიკამენტების დანერგვისა MBC-ის მკურნალობის საკითხი დღემდე კვლავ რჩება ონკოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემად. MBC-ს მკურნალობის მიზანი არის გადარჩენის გახანგრძლივება და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება კობოსთან დაკავშირებული სიმპტომების შემსუბუქებით და მკურნალობით გამოწვეული ტოქსიურობის მატების გარეშე. ამ მიზნების მისაღწევად მკურნალობის გეგმა უნდა იყოს ინდივიდუალიზირებული (Freedman, Amir, Zimmermann, & Clemons, 2011).

მოლეკულური ქვეტიპების იდენტიფიკაციის მიხედვით ვსაზღვრავთ პროგნოზს და ასევე ხდება სამკურნალო სამიზნე თერაპიის განსაზღვრა. მკურნალობის საშუალებები მოიცავს ენდოკრინულ თერაპიას, მონოკლონურ ანტისხეულებით მკურნალობას, ანტისხეულ-წამლის კონიუგატებს, მიზან-მიმართულ მკურნალობებს და ქიმიოთერაპიის სხვადასხვა ტიპებს (Giordano et al., 2004).

ჰორმონ-რეცეპტორ-პოზიტიური MBC-ს მქონე პაციენტებში ენდოკრინული თერაპია არის უპერატესი საწყისი მკურნალობა, გარდა შემთხვევებისა, როდესაც დადასტურებულია ენდოკრინული რეზისტენტობა, ან დაავადების პროგრესირება. ხშირად ენდოკრინული თერაპიის რამდენიმე ხაზის გამოყენება ხდება, მაგრამ საბოლოოდ ეს საშუალებები ამოიწურება და საჭირო ხდება ალტერნატიული სტრატეგიის შერჩევა. ტიპიურად ეს მოიცავს ქიმიოთერაპიას (Joy et al., 2015).

ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპია ხშირ შემთხვევაში წარმოადგენს MBC-ს მქონე პაციენტის სამკურნალო საშუალებას. ქიმიოთერაპია ზოგადად რეკომენდებულია, როგორც ჰორმონ რეცეპტორულ (HR)-ნეგატიური ძუძუს კიბოს პირველი ხაზის მკურნალობა (Kassam et al., 2009). HER2-პოზიტიური დაავადების დროს ქიმიოთერაპია კომბინირებულია HER-2 -ს მიმართ მიმართულ თერაპასთან. ციტოსტატიური ქიმიოთერაპიის ჩვენებას ასევე წარმოადგენს HR-დადებითი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ

## ავტორის სტილი დაცულია

სიმპტომური ვისცერალური კრიზი, ან ენდოკრინული რეზისტენტობა (მაგ. პაციენტები ვინც არ პასუხობენ სამ თანმიმდევრულ ენდოკრინული თერაპიის რეჟიმს) (Giordano et al., 2014).

სიმსივნის ბიოლოგიის შესახებ ინფორმაცია საშუალებას იძლევა განვსაზღვროთ პროგნოზული ფაქტორები და შევარჩიოთ მკურნალობის ტაქტიკა (J. P. M. Ayoub et al., 2012). გარდა ამისა, დაავადების ბიოლოგიური ჰეტეროგენურობის ცოდნა საშუალებას იძლევა გავრცელებული ძუძუს კიბო განიხილოს, როგორც დაავადების ცალკეული ერთეული, რომელთა მიმართაც შესაძლებელია შესაბამისი მკურნალობის მორგება (Giordano et al., 2004).

თერაპევტიულ შესაძლებლობათა საერთო სურათი მეტასტაზური ძუძუს კიბოსათვის ბევრად გაფართოვდა ბოლო სამი ათწლეულის მანძილზე, მიზანმიმართული მკურნალობების ზრდადი შესაძლებლობით ძუძუს კიბოს სპეციფიკური ქვეტიპებისათვის. ამავე დროს, ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპია რჩება მკურნალობის ძირითად კომპონენტად ენდოკრინულ რეფრაქტერული ან სამმაგად ნეგატიური MBC-სათვის (Cardoso et al., 2018). მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობაში მნიშვნელოვანი კომპონენტია პალიატიური მზრუნველობა. აღნიშნული მკურნალობის მიზანი ფოკუსირებულია ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე კიბოსთან დაკავშირებული სიმპტომების შემსუბუქების უზრუნველყოფით და მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის მინიმალიზაციით (Chia et al., 2007).

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა კვლავაც წარმოადგენს პრობლემას. ბოლო ათწლეულის მანძილზე ყველაზე მეტი წარმატება მიღწეული იყო ადრეული ძუძუს კიბოს მკურნალობაში ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის მხრივ (Cardoso et al., 2014). დამატებით, მეტასტაზური ძუძუს კიბოს პაციენტების მკურნალობაში ციტოსტატიკური ქიმიოთერაპიის კომბინაცია სამიზნე თერაპიასთან ასევე გამოვლინდა, რომ ზრდის საერთო გადარჩენადობას რამდენიმე თვით, ან რიგ შემთხვევებში წლებითაც კი. ამავე დროს, თანამედროვე ქიმიოთერაპიასაც კი სამიზნე აგენტების გარეშე ძუძუს კიბოს დროს

## ავტორის სტილი დაცულია

შეიძლება მოჰყვეს საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის კლინიკურად ზომიერი, მაგრამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა (Gelmon et al., 2015).

ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეპტორ-2 (HER2)-მიზანმიმართული მონოკლონური ანტისხეულებით მკურნალობა, რომლებიც გამოიყენება შორსწასული ძუძუს კიბოს მკურნალობისთვის მოიცავს ტრასტუზუმაბს, პერტუზუმაბს და ტრასტუზუმაბ ემტანზინს (Lemieux et al., 2009). მიუხედავად მკურნალობის ახალი აგენტების არსებობისა, მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობის უპირველეს მიზანს წარმოადგენს ქიმიოთერაპიის დროს გადარჩენადობის გაუმჯობესება და მასთან ერთად დაავადებასთან დაკავშირებული სიმპტომების შემცირება. დამტკიცდა, რომ MBC-ს მკურნალობისას, როგორც ციტოტოქსიური, ასევე ენდოკრინული თერაპია არის ეფექტური, როგორც მონო-თერაპიასა, ასევე კომბინაციაში (Palmieri, Patten, Januszewski, Zucchini, & Howell, 2014). ანტრაციკლინები და ტაქსანები წარმოადგენენ ყველაზე აქტიურ მედიკამენტებს, როგორც ცალკე აღებული, ასევე კომბინაციაში (Liedtke & Kolberg, 2016). მათმა კომბინაციებმა შეიძლება გააუმჯობესოს მკურნალობაზე პასუხი და პროგრესირებამდე დრო, ვიდრე ცალკეული აგენტით მკურნალობამ, მაგრამ საერთო გადარჩენაზე მათი ეფექტი არ არის ბოლომდე ნათელი ამჟამად ხელთ არსებული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით (Kuchuk et al., 2013).

ქიმიოთერაპია მრავალი ავტორის მიერ განიხილება როგორც პირველი ხაზის მკურნალობის საშუალება ქალებისათვის, რომელთაც აქვთ მრავლობითი მეტასტაზური კერა, ან იმ შემთხვევაში, როცა სახეზეა ვისცერალური კრიზი (Cardoso et al., 2017). ქიმიოთერაპია ასევე განიხილება როგორც სასარგებლო ქალებში, რომელთა კიბო ჰორმონების მიმართ რეფრაქტერულია, ან მოსალოდნელია, რომ იყოს ჰორმონ რეზისტენტული (Chia et al., 2007). მრავალი ქიმიოთერაპიული აგენტი ავლენს აქტიურობას MBC შემთხვევაში, როგორც მონო-ქიმიოთერაპიული აგენტი ან სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში (Perez et al., 2005).

საერთოდ მიღებულია, რომ ტაქსანები მიეკუთვნებიან ყველაზე აქტიურ ქიმიოთერაპიულ აგენტებს მეტასტაზური ძუძუს კიბოს წარმართვაში. ტაქსანების ჯგუფი



## ავტორის სტილი დაცულია

ითვლება უნიკალურად, რადგან მოქმედებენ უჯრედის სტრუქტურებზე, რომლებიც ცნობილია, როგორც მიკროტუბულები (ან მიტოზური მარაოს ბოჭკოები). ტაქსანები მოქმედებენ მიკროტუბულების დაშლის შეჩერებით, ამით კიბოს უჯრედები ხდებიან ბლოკირებული მიკროტუბულებით და ჩერდება მათი დაყოფა. ისინი აზიანებენ დნმ-ის მატრიცას სხვადასხვა მექანიზმებით, რაც მოიცავს ინტერკალაციას (ჩართვას) დნმ-ში ან რნმ-ში, დნმ-ის ალკილირებას და წარმოქმნას ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალებისა, რაც იწვევს ერთ-ჯაჭვიანი და ორ-ჯაჭვიანი დნმ-ის გაწყვეტას (Wilcken & Dear, 2008).

მკურნალობის ხაზების თანმიმდევრობის და ეფექტურობის შესწავლა კვლავ მიმდინარეობს და რეკომენდაციები დაყრდნობილია ძირითადად ერთ სამედიცინო ცენტრში ჩატაბულ კვლევებს ან რეტროსპექტულ ანალიზებს.

ამ კვლევების თანახმად, ტაქსანები ხშირად არის რეკომენდებული მეტასტაზური დაავადების საწყისი მკურნალობისათვის, ხოლო აქამდე არსებული კვლევების მიხედვით ვინორელბინი არის მოსახერხებელი ქიმიოთერაპია, რომელსაც აქვს უკეთესი ტოქსიურობის პროფილი და კომერციულად ხელმისაწვდომობა. პაკლიტაქსელის მსგავსად, ვინორელბინს მოქმედებაში მოჰყავს მისი მოლეკულური ზემოქმედებები მიტოზურ ციკლზე, მაგრამ მსგავსად სხვა ვინკას-ალკალოიდებისა ააქტივირებს მიკროტუბულარულ დეპოლიმერიზაციას, ნაცვლად სტაბილიზაციისა, რომელსაც ძირითადად ვხვდებით პაკლიტაქსელის შემთხვევაში.

სხვა ვინკას-ალკალოიდებისგან განსხვავებით, ვინორელბინს უფრო მეტი მოქმედება აქვს მიტოზურ, ვიდრე აქსონურ მიკროტუბულებზე, რითიც იწვევს ნეიროტოქსიურობის შემცირებას, რასაც ტიპურად გვხვდება ამ კლასის მედიკამენტებში (Xu, Wang, Tang, Ma, & Zhang, 2013). იგი მეტაბოლიზდება ძირითადად ღვიძლში და შეიძლება შეგვხვდეს ღვიძლის ფერმენტების დროებითი მატება. ვინორელბინი კარგად აიტანება ინტრავენური გამოყენებისას. აღენიშნება მინიმალურად გამოხატული გულისრევა, იშვიათად შეკრულობა, ასევე მსუბუქი ხარისხის ალოპეცია. ვინორელბინი ფართოდ გამოიყენება, განსაკუთრებით მისი ხელსაყრელი გვერდითი ეფექტების პროფილის გამო (Oken et al., 1982). ვინორელბინი ინიშნება ინტრავენურად 30 მგ/მ<sup>2</sup> დოზით 1 და 8 დღეს

## ავტორის სტილი დაცულია

21-დღიანი შუალედით. ვინორელბინი იწვევს ნაკლებ ტოქსიკურობას შედარებით სხვა ქიმიოთერაპიულ აგენტებთან და არის აქტიური როგორც ცალკე აგენტი (ORR 20%-დან 45%-დე), იმ პაციენტებშიც კი, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ ანამნეზში მრავალი სხვადასხვა სახის ანტიბიოტიკური მკურნალობა (Xu et al., 2013).

ამდენად, შორსწასული/მეტასტაზური ჰორმონ-დადებითი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რადგან ქიმიოთერაპიულ მკურნალობას ვიყენებთ ძირითადად ვისცერალური კრიზისის, ან ჰორმონ-რეზისტენტული დაავადების დროს და ვიცით, რომ მკურნალობის მიზანია სიმპტომური გაუმჯობესება, დაავადების უკეთესი პასუხი მკურნალობაზე და ნაკლები ტოქსიურობა, მნიშვნელოვანია შეფასდეს ოპტიმალური ქიმიოთერაპიის სქემა და მკურნალობის რეჟიმი. ყოველივე ეს საშუალებას მოგვცემს შევარჩიოთ პირველი რიგის ქიმიოთერაპია, რომელიც იქნება უფრო ეფექტური, ნაკლები გვერდითი მოვლენებით და თუ რომელი მედიკამენტის დროს ხდება კიბოსთან ასოცირებული ჩივილების გაუმჯობესება.

### კვლევის ჰიპოთეზა, მიზნები და ამოცანები

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩამოვყალიბებთ საკვლევი ჰიპოთეზა, რომ მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ქიმიოთერაპიული მკურნალობას ვინორელბინით ექნებოდა არანაკლები და შესაძლოა უკეთესი შედეგიც, ვიდრე მანამდე სტანდარტულ მკურნალობად მიჩნეულ ქიმიოთერაპიას პაკლიტაქსელით და ამასთან, ექნებოდა ნაკლები გვერდითი მოვლენები და გართულებები.

გამოთქმული ჰიპოთეზის მიხედვით, ჩამოვყალიბებთ კვლევის მიზნები:

- მეტასტაზური ძუძუს კიბოს სტანდარტული მკურნალობის პირველი ხაზის ოპტიმალური ქიმიოთერაპიის სქემის შერჩევა.
- კლინიკურ პრაქტიკაში და საერთაშორისო სტანდარტით მოწოდებული პირველი ხაზის ქიმიოთერაპიის (პაკლიტაქსელი) შედარება მომდევნო ხაზის

## ავტორის სტილი დაცულია

მკურნალობასთან ვინორელბინით, რომელიც დღემდე არ იყო გამოყენებული, როგორც პირველი ხაზის ქიმიოთერაპია. მედიკამენტის, კერძოდ ვინორელბინის, პირველ ხაზად გამოყენების ეფექტურობის შეფასება პაციენტთა ამ კონკრეტული ჯგუფისათვის.

- მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობის პირველ ხაზში ვინორელბინისა და პაკლიტაქსელის ორი სხვადასხვა რეჟიმით მკურნალობისას დაავადების პროგრესირებამდე დრო (TTP) განისაზღვრა და მკურნალობით გამოწვეული შედეგის (RR) შეფასება.
- მეტასტაზური სიმპტომური ძუძუს კიბოს მკურნალობის პირველ ხაზში ვინორელბინისა და პაკლიტაქსელის ორი სხვადასხვა რეჟიმით მკურნალობისას კიბოს გამო გამოწვეული სიმპტომების კლინიკური გაუმჯობესების შეფასება.
- სამი სხვადასხვა რეჟიმის გამოყენებისას ტოქსიურობის პროფილის შესწავლა; ქიმიოთერაპიით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების გამო ქიმიოთერაპიის შეწყვეტის და/ან რეჟიმის დარღვევის და დოზის რედუცირების მაჩვენებლის შესწავლა. ასევე, დოზის რედუქციის, ან მკურნალობის შეწყვეტის კავშირის შესწავლა მკურნალობის ეფექტურობასთან.

### ამ მიზნიდან გამომდინარე ჩამოყალიბდა კვლევის ამოცანები:

1. მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს მომდევნო ხაზებში გამოყენებად მედიკამენტთან (ვინორელბინთან) სტანდარტული ქიმიოთერაპიის შედარება და ოპტიმალური ქიმიოთერაპიის რეჟიმის დადგენა.

## ავტორის სტილი დაცულია

2. მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში პაკლიტაქსელის ორი სხვადასხვა რეჟიმის და ვინორელბინით მკურნალობის ფონზე მკურნალობის ეფექტურობის შესწავლა (RR) და ეფექტური მკურნალობის რეჟიმის გამოვლენა და პროგრესირებისგან თავისუფალი დროის განსაზღვრა (TTP).
3. სამივე სამკურნალო ჯგუფში გვერდითი მოვლენებისა და მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის შეფასება, რომელიც მოითხოვდა სამკურნალო მედიკამენტის დოზის კორექციას, ან მკურნალობის შეწყვეტას;
4. სამივე სამკურნალო ჯგუფში პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის განსაზღვრა და შედარებითი ანალიზის გაკეთება.

### კვლევის მნიშვნელობა და მეცნიერული სიახლე

- პაციენტები, რომლებიც საჭიროებენ ქიმიოთერაპიას სიმპტომური მეტასტაზური დაავადების დროს შესაძლოა გამოყენებულ იქნას - დღემდე, ქიმიოთერაპიის მომდევნო ხაზებში გამოყენებადი მედიკამენტი - ვინორელბინი და მიღებულ იქნას მკურნალობაზე ადექვატური რადიოლოგიური პასუხი (RR).
- მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს პირველ ხაზში ვინორელბინით მკურნალობით შესაძებელია მიიღწეულ იქნას პროგრესირებამდე დროის (TTP) გახანგრძლივება, რაც ვინორელბინის მკურნალობის პირველ ხაზში გამოყენების საშუალებას იძლევა.
- იმ პაციენტთა ჯგუფში, რომელთაც სხვადასხვა მიზეზით უკვე აქვთ გამოხატული ნეიროპათია, ან იმყოფებიან ნეიროპათიის განვითარების მაღალ რისკში, მკურნალობის პირველ ხაზში შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ვინორელბინი, რომლის გამოყენების დროსაც ნაკლებად ვლინდება ნეიროპათია.

## ავტორის სტილი დაცულია

- ქიმიოთერაპიით გამოწვეული ალოპეციის თავიდან ასაცილებლად შესაძლოა გამოყენებული იქნას ქიმიოთერაპია ვინორელბინით 25მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1-ჯერ პირველ ხაზად, რითაც შესაძლოა მივიღოთ იგივე კლინიკური და რადიოლოგიური ეფექტი მკურნალობაზე, როგორც პაკლიტაქსელისგან.

### დასაცავად გამოტანილი დებულებები

კვლევის შედეგების ანალიზის შემდეგ გაკეთებული დასკვნების საფუძველზე, ნაშრომში დასაცავად გამოტანილია შემდეგი დებულებები:

- ჩვენი კვლევა ასახავს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს დადგენილი სახელმძღვანელო, სადაც მითითებულია მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობის პირველი ხაზის სქემები - ალტერნატიული სამკურნალო არჩევის მეთოდან შესაძლოა გარკვეული როლი ითამაშოს ვინორელბინით ქიმიოთერაპიის ჩატარებამ.
- არამხოლოდ დაავადების პროგრესირებამდე დროის განსაზღვრის მიხედვით, არამედ ამასთან ცხოვრების ხარისხის შეფასების მიხედვითაც ვინორელბინი არის კონკურენტული და შეგვიძლია გარკვეულწილად შევაფასოთ, როგორც უპირატესიც კი, მეტასტაზური ჰორმონ-დადებითი და ჰერ-უარყოფითი ძუძუს კიბოს დროს.
- ვინაიდან ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს არის ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნება, მნიშვნელოვანი ვინორელბინის როლის გათვალისწინება, რადგან აღმოჩნდა, რომ პაკლიტაქსელის ორივე სქემის შემთხვევაში, უფრო დაბალი იყო ცხოვრების ხარისხი ვიდრე ვინორელბინის დროს.

- სიმპტომურ პაციენტებში გამოვლინდა კლინიკური გაუმჯობესების თითქმის თანაბარი მაჩვენებელი ყოველვირეული პაკლიტაქსელის და ვინორელბინის ჯგუფში და პაკლიტაქსელის 3 კვირაში ერთხელ გამოყენებისას გავითვალისწინოთ კლინიკურ სიმპტომების გაუმჯობესების შედარებით ნაკლები მაჩვენებელი.

### სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

#### მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მდგომარეობის აღწერა

ძუძუს კიბო არის ყველაზე ხშირი კიბოს ტიპი და კიბოთი სიკვდილის მეორე წამყვანი მიზეზია ქალებში ფილტვის კიბოს შემდეგ. თუკი ძუძუს კიბო მეტასტაზური გახდება, იგი მკურნალობას ექვემდებარება, მაგრამ არ იკურნება. მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობის მიზანი მოიცავს საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის გახანგრძლივებას და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას (Giordano et al., 2004).

ლიტერატურაში ცნობილია მონაცემები ერთეული სადაწესებულებო კვლევებიდან, სადაც მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების საერთო გადარჩენადობა დროთა განმავლობაში, დაახლოებით 16 თვიდან 24 თვემდეა (Chia et al., 2007), თუმცა ზოგიერთი ქალი შეიძლება კიდევ მრავალი წელი ცოცხლობდეს (Giordano et al., 2004). საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესება ემთხვევა ახალი სისტემური აგენტების (ტაქსანები, კაპეტიცაბინი, ტრასტუზუმაბი, პერტუზუმაბი, არომატაზას ინჰიბიტორები, ფაზლოდექსი და სხვა მედიკამენტი) ხელმისაწვდომობას (Chia et al., 2007). ჩატარებულია კვლევებში, სადაც არ გამოვლინდა საერთო გადარჩენადობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, თუმცა გამოვლინდა სიმპტომური გაუმჯობესება და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება. დღესდღეობით მეტასტაზური ძუძუს კიბოს სისტემური აგენტებით მკურნალობის ოპტიმალური კომბინაცია, თანმიმდევრობა და დროში განაწილება რჩება გადაუწყვეტელი და არ არსებობს მკურნალობის მკაფიო ალგორითმი. მკურნალობის არჩევა ეფუძნება მოსაზრებებს მეტასტაზური დაზიანების ადგილის

## ავტორის სტილი დაცულია

შესახებ, სიმპტომების, მკურნალობაზე მოსალოდნელ პასუხის, მოსალოდნელ ტოქსიკურობის შესახებ, ასევე ცხოვრების ხარისხის და პაციენტის მიერ უპირატესობის მინიჭების შესახებ. საბოლოოდ ჰორმონ დადებითი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე ქალების უმრავლესობა საჭიროებს ქიმიოთერაპიას, რადგან დროთა განმავლობაში ჰორმონულ რეცეპტორებზე მგრძობელობა ქვეითდება და ვითარდება ენდოკრინულ თერაპიაზე რეფრაქტურობა ან თუ პაციენტი ხდება სიმპტომური ან აღენიშნება სწრაფად პროგრესირებადი ვისცერალური დაავადება (Gennari et al., 2011).

როდესაც განვიხილავთ მკურნალობის ასარჩევ ტიპს, ხანგრძლივობას და რეჟიმებს, პაციენტის მიერ უპირატესობის მიცემა, ცხოვრების სტილის ბალანსირება და მოხეხებულობის ფაქტორები ასევე უნდა იყოს ყურადღებაში მიღებული. მკურნალობა უნდა იყოს იდეალურად მორგებული თითოეულ ინდივიდუალურ პაციენტზე (Joy et al., 2015).

### პაციენტის ფაქტორები და ბალანსირებული მიდგომა

კიბოს მკურნალობის ალგორითმების სახელმძღვანელო დოკუმენტთა უმრავლესობა თანხმდება, რომ მეტასტაზური her2-უარყოფითი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების დაავადების მკურნალობაში გადაწყვეტილების მიღების პროცესში ძირითადია პაციენტთან დაკავშირებული ფაქტორები. მკურნალობის მიზანია პაციენტებმა იცხოვრონ რაც შეიძლება ნორმალური ცხოვრებით, ისე, რომ შეინარჩუნონ (და იმედი ჰქონდეთ, რომ გაიუმჯობესებენ) ურთიერთობები ოჯახთან და მათთან ვინც უყვართ. ადაპტირდნენ სოციალურში, შეინარჩუნონ საზოგადოებაში სტატუსი, სამსახური, გააგრძელონ სქესობრივი ცხოვრება. ონკოლოგმა მკურნალობის დანიშვნამდე მიზანშეწონილია გაითვალისწინოს პაციენტის შეხედულება ალოპეციის შესახებ, ანამნეზში თუ მას აქვს ნეიროპათია, მედიკამენტის შერჩევისას გათვალისწინებული უნდა იქნას ნეიროპათიის მოსალოდნელი გაღრმავება, ამიტომ სასურველია შეირჩეს ნეიროპათიის ნალკებად გამომწვევი პრეპარატით მკურნალობა. ონკოლოგი ახდენს

## ავტორის სტილი დაცულია

ფოკუსირებას ავადმყოფობაზე და მასთან დაკავშირებულ ფიზიკურ სიმპტომებზე, რომელიც მათ მიმართავს პაციენტი, მაგრამ მრავალი სხვა ფსიქოლოგიური სიმპტომები, როგორცაა მოუსვენრობა, დეპრესია და უძილობა ხშირად რჩება მათი ყურადღების მიღმა (Cardoso et al., 2014).

### მეტასტაზური გავრცელების თავისებურებანი

მეტასტაზური გავრცელების განსხვავებები ინვაზიური დუქტალური კარცინომასა (IDC) ინვაზიური ლობულარულ კარცინომას (ILC) შორის კარგად არის დოკუმენტირებული. ლამოვაკისა და ბრანკოს მიერ ჩატარებულმა რეტროსპექტული აუტოფსიური კვლევის მიხედვით შესწავლილი იყო 261 პაციენტი, რომლის მიედვითაც ვერ იქნა ნანახი განსხვავება ყველაზე ხშირად გავრცელებად (ღვიძლს, ძვლებს და პლევრა) ადგილებში მეტასტაზების გავრცელებაში. ILC -ს უფრო ახასიათებდა გავრცელება იშვიათ ადგილებში, როგორცაა პერიტონიუმი, რეტროპერიტონეალური სტრუქტურები, შინაგანი ღრუ ორგანოები, საშვილოსნო და საკვერცხეები, ტვინის გარსებსა და მიოკარდიუმში. ეს მეტასტაზები, როგორც ამოჩნდა, კლინიკურად შეუმჩნეველი რჩებიან ხანგრძლივი დროის მანძილზე (Ferlicot et al., 2004; Lamovec & Bracko, 1991). 2004 წელს ფერლიკოტის და სხვას მიერ რეტროსპექტული ანალიზით შეფასებული იყო 109 პაციენტი, რომლებსაც მკურნალობდნენ ILC-ს გამო, შემდგომი მეტასტაზური დაავადების განვითარებით და ადარებდნენ საკონტროლო ჯგუფს 2749 პაციენტისა IDC დიაგნოზით. ILC ჯგუფს, როგორც შენიშნული იყო, ახასიათებდა უფრო ხშირი მეტასტაზები ძვალში, პერიტონიუმში, საკვერცხეებში, კუჭ-ნაწლავის სისტემაში, თირკმელზედა ჯირკვლებში, ნაღვლის ბუშტში, კუჭქვეშა ჯირკვალში, თირკმელებში და თვალის ქუთუთოებში (Ferlicot et al., 2004). 2002 წელს Neto და სხვ. მოახსენეს 66 შემთხვევის ანალიზი, რომელიც ეხებოდა მეტასტაზური დაავადების გავრცელებას ქალის გარეთა სასქესო ორგანოებში. მოკვლევა მოიცავდა M.D. Anderson -ის კიბოს ცენტრში 57 წლის მანილზე გამოვლინდელ შემთხვევებს. შემთხვევათა 43.9% იყო არა გინეკოლოგიური წარმომავლობის, მათ შორის



## ავტორის სტილი დაცულია

ოთხი ძუძუს პირველადი (ყველა შემთხვევათა 6,0%). ამ შემთხვევათა ჰისტოლოგიური ქვეტიპები მოიცავენ ერთ სადინარის კარცინომას, ერთ წილაკოვან კარცინომას, ერთ ფოთლისებრ ცისტოსარკომას (cystosarcoma phyllodes) და ერთ ცუდად დიფერენცირებულ კარცინომას (Neto, Deavers, Silva, & Malpica, 2003).

აქ შეიძლება დაემატოს გავრცელების თავისებურებები მკურნალობის ჭრილში - მათი პასუხი მკურნალობაზე რამოდენიმე კვლევის საფუძველზე (მოცულობისათვის).

### შორსწასული ძუძუს კიბოს ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპიის ჩვენებები

MBC-ს მქონე პაციენტებისათვის, რომელთათვისაც ქიმიოთერაპია არის რეკომენდირებული, გადაწყვეტილება სპეციალურ მკურნალობაზე უნდა ინდივიდუალურად იყოს განხილული დაავადებასთან და პაციენტთან დაკავშირებულ ფაქტორებზე დამოკიდებულებით, როგორცაა სიმსივნის ბიოლოგია, დაავადების ზრდის დონე და ვისცერალური მეტასტაზების არსებობა, მენოპაუზური სტატუსი, თანმხლები დაავადებები, წინა დაავადებები და პაციენტის მიერ მიცემული უპირატესობა. მაგალითად პაციენტებისთვის მცირე სიმსივნური მასით ან მინიმალური კიბოსთან დაკავშირებული სინდრომებით, ერთი აგენტით მკურნალობა ნაკლებად ტოქსიკურია და საერთო გადარჩენაც მსგავსია, როდესაც ვადარებთ კომბინირებულ ქიმიოთერაპიასთან. მეტა-ანალიზი, რომელიც ჩაატარა Dear *et al.*, მოიცავდა 2,1317 პაციენტს MBC-თი 12 რანდომიზირებული კლინიკური გამოკვლევებიდან, კომბინირებული ქიმიოთერაპიის ეფექტის შესაფასებლად (Dear *et al.*, 2013) იმავე წამლების თანმიმდევრულად მიცემასთან. ამ კვლევამ უჩვენა სიმსივნის პასუხის უფრო მაღალი დონე კომბინირებულ ჯგუფში [RR 1.16; 95% საიმედოობის ინტერვალი (CI), 1.06–1.28; P=0.001], თუმცა არ აღინიშნებოდა განსხვავება OS (სართო გადარჩენაში) კომბინაციებსა და თანმიმდევრობით მონოთერაპიას შორის (HR 1.04, 95% CI, 0.93–1.16; P=0.45) და ფებრილური ნეიტროპენიის რისკი უფრო მაღალი იყო კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფში (RR 1.32; 95% CI, 1.06–1.65; P=0.01) (9). კომბინირებული

## ავტორის სტილი დაცულია

ქიმიოთერაპიისათვის შესაფერისი პაციენტები არიან ისინი, რომლებშიც საჭიროა სწრაფი პასუხი, სიმპტომატური დაავადების, დიდი სიმსივნური მასის და სწრაფი პროგრესირების გამო.

პაციენტებში, რომლებშიც ერთი ერთი მედიკამენტია რეკომენდირებული, ზოგადი ჯანმრთელობის სტატუსის შეფასება, თანმხლები დაავადებები, წინა მკურნალობა და მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიურობა უნდა იქნას განხილული. ანტრაციკლინები და ტაქსანები განიხილება ყველაზე აქტიურებად და ხშირად არიან რეკომენდირებული, როგორც საწყისი მკურნალობა პაციენტებისათვის მეტასტაზური დაავადებით (Abotaleb et al., 2018; Ghersi et al., 2015). დამატებით, კაპეციტაბინი, გემციტაბინი, ვინორელბინი, და ეტოპოზიდი უჩვენებდნენ ერთეული-ფაქტორის აქტივობას და ამდენად, წარმოადგენენ მკურნალობის საშუალებას. არჩევანი შეიძლება ინდივიდუალიზირებული იყოს წამლის შედარებითი სარგებლობების და ტოქსიკურობების საფუძველზე (J. P. M. Ayoub et al., 2012).

### პოლიქიმიოთერაპიის შედარება მონოთერაპიასთან

იმ მოსაზრების გამო, რომ მონოთერაპიასთან შედარებით, პოლიქიმიოთერაპია დაკავშირებული უნდა იყოს უფრო მაღალ პასუხის დონესთან (RR), პროგრესირების უფრო ხანგრძლივ დროსთან (TTP), და საერთო გადარჩენის (OS) ზომიერ გაუმჯობესებასთან 2013 წელს ჩატარდა ერთ-ერთი სისტემატური მიმოხილვა. განახლებამ შეისწავლა თორმეტი კვლევა (მათ შორის 2317 პაციენტი, რომლებმაც მონაწილეობა მიიღეს რანდომიზირებულ საკონტროლო კვლევებში) რომლებშიც იკვლევდნენ კომბინირებულ ქიმიოთერაპიას შედარებულს იმავე მედიკამენტებთან, რომელიც ეძლეოდათ თანმიმდევრობით (Bouganim et al., 2013).

მოკვლევის მიხედვით გამოვინდა უფრო მაღალი RR კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფში, მაგრამ OS-ის მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავება არ იქნა ნანახი. ამდენად, ახლანდელი თანამედროვე მკურნალობის ალგორითმის სახელმძღვანელოები (NCCN

## ავტორის სტილი დაცულია

ESMO) მხარს არ უჭერენ კომბინირებული ქიმიოთერაპიას. რეკომენდაცია ეძლევა ერთეული სამკურნალო აგენტის თანმიმდევრობით გამოყენებას დაავადების პროგრესებამდე (Allred et al., 2009; Cardoso et al., 2014). გამონაკლისი შეიძლება გაკეთდეს პაციენტებისათვის კლინიკურად სწრაფი სიმსივნის პროგრესირებისათვის და მწვავე სიცოცხლისათვის საშიში ან სიმპტომატიური ვისცერალური მეტასტაზური დაავადებისათვის (Freedman et al., 2011). უფრო მნიშვნელოვანია, რომ ყველა კვლევები და სახელმძღვანელო ინფორმაცია თანხმდებიან, რომ პოლიქიმიოთერაპიას თან ახლავს მომატებული ტოქსიკურბა. გაზრდილი ტოქსიკურობა ყოველთვის უნდა გვექონდეს მხედველობაში, როდესაც მკურნალობის საწყის მიზნებს და განზრახვას ვსაზღვრავთ მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს. საყურადღებოა, რომ 189 კვლევის სისტემატიურმა მიმოხილვამ, რომლებშიც ფასდებოდა ქიმიოთერაპიისა და ენდოკრინული მკურნალობის კონკურენტული გამოყენება, უჩვენა, რომ საერთო გადარჩენადობის მხრივ კონკურენტული მიდგომა არ ავლენს უპირატესობას და თანმიმდევრულ გამოყენებასთან შედარებით კომბინირებული მკურნალობისას რიგ შემთხვევაში შეამცირა კიდევ მკურნალობის ეფექტიანობა (Bouganim et al., 2013). მაგალითად, კვლევაში, რომელიც ჩატარდა Joensuu et al მიერ, რომელშიც დარდებოდა ერთ ჯგუფში ეპირუბიცინით (E) მონოქიმიოთერაპია დაავადების პროგრესირებამდე (კუმულაციური დოზა 1000მგ/მ<sup>2</sup>) და მეორე ხაზით მონო-ქიმიოთერაპია მიტომიციინით (M) დაავადების პროგრესირებამდე. მეორე ჯგუფში კი ტარდებოდა კომბინირებული თერაპია ციკლოფოსფამიდს /ეპირუბიცინს/5-FU (CEF)-ით დაავადების პროგრესირებამდე, რომელსაც მეორე ხაზში მოყვებოდა მიტომიციინი/ვინორელბინით (MV) კომბინირებული ქიმიოთერაპია (H. Joensuu et al., 2009).

ობიექტური პასუხი (სრული [CR] ან ნაწილობრივი [PR]) მიიღეს 55%, 48%, 16% და 7% პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობდნენ CEF, E, M და MV, შესაბამისად. CEF- ის პასუხი უფრო მეტხანს გაგრძელდა, ვიდრე E-ის პასუხი (საშუალო, 12 v 10.5 თვე; P = .07). მონოქიმიოთერაპიის დროს მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიკურობა უფრო

## ავტორის სტილი დაცულია

ნაკლები იყო და უკეთესი იყო ცხოვრების ხარისხის (QOL). არ გამოვლინდა განსხვავება დაავადების პროგრესირებისა და საერთო გადარჩენის მაჩვენებლების მხრივ.

მსგავსი კვლევა იქნა ჩატარებული ბოლო პერიოდში Heidemann et al-ის მიერ. ჩატარებული კვლევა მოიცავდა მცდელობას რაოდენობრივად შეეფასებინათ მკურნალობის საერთო კლინიკური ეფექტი. Brunner-ის შკალის მიხედვით ფასდებოდა მკურნალობის ეფექტი ავადმყოფობაზე, ცხოვრების ხარისხზე და ტოქსიკურობაზე. ქულების ჯამური შეფასება ხდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე. ცხოვრების ხარისხის შეფასება ხდებოდა მკურნალობის პროცესში. ტოქსიკურობის (გულისრევა, ღებინება და ალოპეცია) შეფასება ასევე ხდებოდა მკურნალობის მანძილზე. კვლევამ უჩვენა, რომ 5-FU/ეპირუბიციინი/ციკლოფოსფამიდი (FEC) მკურნალობისას გამოვლინდა ოდნავ უფრო უკეთესი პასუხი მკურნალობაზე, ვიდრე მონოთერაპიას მიტოქსანტრონით, მაგრამ დაავადების პროგრესირებამდე დროის, ან საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელში განსხვავებები ნანახი არ გამოვლინდა (Heidemann et al., 1990).

მიტოქსანტრონის ჯგუფი, ამავე დროს, უჩვენებდა მნიშვნელოვნად უკეთეს მოდიფიცირებულ Brunner-ის შკალის მაჩვენებლებს - 3,92 vs -2,07-ისა ( $P= .0001$ ), დაავადების პროგრესირებამდე, 5.72 vs 6.34-ისა ( $P= .0996$ ) დაავადების პროგრესირებამდე დროისათვის, -0.75 vs -2.84-ისა ( $P= .0638$ ) ზოგადი სტატუსის ცვლილებებისათვის, 1.76 vs 2.43-ისა ( $P= .0778$ ) ცხოვრების ხარისხის სუბიექტურად შეფასებისთვის და 2.81 vs -8.00 -ისა ( $P= .0001$ ) ტოქსიკურობისათვის. ამდენად, ამ შედეგების საფუძველზე მონოთერაპია მიტოქსანტრონი მიჩნეული უნდა იყოს უფრო უპირატესად ვიდრე FEC კომბინაცია.

ანტრაციკლინის მიმართ რეფრაქტერული მეტასტაზური ძუძუს კიბოს სამკურნალოდ კაპეციტაბინით მკურნალობის სარგებელი დემონსტრირებული იყო ახალ III ფაზის კვლევაში, რომელიც კაპეციტაბინს დოზით 1,250 მგ/მ<sup>2</sup> დღეებში 1-დან 14-მდე კომბინაციაში დოცეტაქსელთან 75 მგ/მ<sup>2</sup> 1 დღე ყოველ 3 კვირაში ერთხელ დარდებოდა მონოთერაპია დოცეტაქსელთან 100 მგ/მ<sup>2</sup> 1 დღე და 22-ე დღეს. კომბინირებული

## ავტორის სტილი დაცულია

მკურნალობა დაკავშირებული იყო ბევრად უკეთეს დაავადების პასუხთან (RR) (42% ნაცვლად 30%-ისა,  $P = .006$ ), დაავადების პროგრესირებამდე დრო (საშუალო: 6.1 ნაცვლად 4.2 თვისა; საფრთხის მაჩვენებელი (hazard ratio) პროგრესირებისთვის: 0.652,  $P = .0001$ ), და საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი (საშუალო ხანგრძლივობა: 14.5 vs 11.5 თვისა; საფრთხის მაჩვენებელი (hazard ratio) სიკვდილისათვის: 0.775,  $P = .0126$ ). ამდენად, კაპეციტაბინი/დოცეტაქსელის ციტოტოქსიკური წამლების კომბინაციაა, რომელიც გვიჩვენებს საერთო გადარჩენადობის უკეთეს მაჩვენებელს, ვიდრე მხოლოდ დოცეტაქსილით მკურნალობისას იმავე პირობებში.

ამჟამად ცნობილი არაა დოცეტაქსელის და კაპეციტაბინის თანმიმდევრულ გამოყენებას თუ შეუძლია კომბინირებული მკურნალობის მსგავსი სარგებლობის მოტანა. საინტერესოა, რომ პაციენტების გადარჩენადობაზე კვლევის შემდგომი ქიმიოთერაპიის ეფექტის ანალიზი გვაფიქრებინებს დოცეტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფში შემდგომი კაპეციტაბინით მკურნალობის მნიშვნელოვან სარგებლობაზე. 164 პაციენტიდან დოცეტაქსილის ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ კვლევის შემდგომ ქიმიოთერაპიას, 46 იღებდა კაპეციტაბინს. ამ ქვეჯგუფის შედარებისას ყველა პაციენტებთან, რომლებიც იღებდნენ სხვა ქიმიოთერაპიას, პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ კაპეციტაბინს აღენიშნებოდათ საშუალო საერთო გადარჩენა 21 vs 12,3 თვისა ( $P = .0046$ ) და რისკის კოეფიციენტი სიკვდილისათვის იყო 0,5. თუმცა ეს ანალიზი დაუგეგმავი იყო და მოიცავს შედარებით მცირე რაოდენობით პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ კვლევის შემდგომ კაპეციტაბინს, მონაცემები გვაფიქრებინებს გამოხატულ ეფექტზე თანმიმდევრული დოცეტაქსილისა და კაპეციტაბინისა და შესაძლებლობა, რომ ერთი აგენტით თანმიმდევრულმა მკურნალობამ ამ ორი აგენტის გამოყენებით, შეიძლება მოგვეცეს კონკურენტული კომბინაციის მსგავსი სარგებელი (O'Shaughnessy et al., 2002).

მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული აღმოსავლეთის კოოპერაციული ონკოლოგიის ჯგუფის (Eastern Cooperative Oncology Group) კვლევაში, რომელშიც 1193 მეტასტაზური ძუძუს კიბო მქონე პაციენტი იღებდა დოქსორუბიცინს 60 მგ/მ<sup>2</sup>-ს, პაკლიტაქსელს 175 მგ/მ<sup>2</sup>-ს, ან დოქსორუბიცინს/პაკლიტაქსელს 50 მგ/მ<sup>2</sup> -ს და 150 მგ/მ<sup>2</sup>-ს, შესაბამისად,

## ავტორის სტილი დაცულია

პირველი რიგის მკურნალობისას. მკურნალობაზე პასუხი (RR) (46% vs 34%-ისა და 33%-ისა) და დაავადების პროგრესირებამდე დრო (TTP) (საშუალო: 8 vs 6.2-ისა და 5.9-ისა თვეში) იყო უფრო მეტი კომბინირებული მკურნალობისას, ვიდრე მონოთერაპია დოქსორუბიცინით და მონოთერაპია პაკლიტაქსელით; თუმცა, მონოთერაპიის ჯგუფების შებრუნებისას (მკურნალობაზე პასუხი იყო 20% როდესაც მკურნალობა იწყებოდა დოქსორუბიცინით და 14%, როდესაც მკურნალობა პირველ ეტაპზე ტარდებოდა პაკლიტაქსელით). საერთო გადრჩენადობის მხრივ არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება კომბინირებულ ჯგუფსა (საშუალო 22,4 თვე) და მონოქიმოთერაპიულ ჯგუფებს შორის (საშუალო: 20,1 თვე დოქსორუბიცინის ჯგუფისათვის და 22,2 თვე პაკლიტაქსელის ჯგუფისათვის) (Sledge et al., 2003). ამდენად, ეს მონაცემები ასევე მხარს უჭერს თვალსაზრისს, რომ მონოქიმოთერაპია საბოლოო ჯამში იძლევა კომბინირებული ქიმოთერაპიის მსგავს შედეგებს. რამდენადაც თანმიმდევრული მონოქიმოთერაპია, დაკავშირებულია ნაკლებ ტოქსიკურობასთან და, შესაძლოა, გაუმჯობესებულ ცხოვრების ხარისხთან, კომბინირებულ თერაპიასთან შედარებით, მონოქიმოთერაპიას მიენიჭა უპირატესობა და მოწოდებულია მისი გამოყენება მეტასტაზური მკურნალობის თანამედროვე ალგორითმებში (Allred et al., 2009; Cardoso et al., 2014).

### გახანგრძლივებული ქიმოთერაპიის შედარება წყვეტილ ქიმოთერაპიასთან

ჩატარებულია III ფაზა კვლევა, რომელიც პირველი რიგის გემციტაბინ-პაკლიტაქსელის ქიმოთერაპიას, რომელიც ტარდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე ადარებდა იგივე კომბინაციას 6 ციკლის მანძილზე (Abotaleb et al., 2018). იმ ჯგუფში რომელიც იღებდა მკურნალობას დაავადების პროგრესირებამდე გამოვლინდა უპირატესობა PFS, OS და ცხოვრების ხარისხის მხრივ. კვლევისას კვლავაც იყო აღნიშნული, რომ მკურნალობის ხანგრძლივობა, ქიმოთერაპიული რეჟიმების რიცხვი და მკურნალობის შეწყვეტის გადაწყვეტილება უნდა მორგებული იყოს ინდივიდუალურ პაციენტზე. კლინიკურ

## ავტორის სტილი დაცულია

პირობებში, ფაქტია, რომ ცხოვრების ხარისხი ძირითადი მნიშვნელობისაა, "ქიმიოთერაპიისგან თავისუფალ დღეებს" ან მკურნალობის შეწყვეტებს ხშირად მიმართავენ პაციენტის მეტი კმაყოფილებისათვის. ASCO-ს სახელმძღვანელო დოკუმენტი მხარს უჭერს ამ შეხედულებას. აღნიშნულია, რომ უნდა მიღწეული იყოს ბალანსი დაავადების კონტროლის მიზნით გახანგრძლივებულ ქიმიოთერაპიასა და პროგრესირებადი გვერდითი მოვლენების დაძლევის შორის. ასევე მოწოდებულია, რომ ონკოლოგმა მიმართოს პაციენტთან ხშირ დიალოგს ბალანსის დასაცავად (Allred et al., 2009).

### მონო-ქიმიოთერაპიული აგენტები

ძუძუს კიბოს დროს შესწავლილია რამდენიმე ცალკეული ქიმიოთერაპევტიული აგენტი. ქიმიოთერაპიული მკურნალობის საშუალებებთან დაკავშირებით, უმრავლესი რეკომენდაცია მიგვითითებს, რომ გამოვიყენოთ მკურნალობის პირველ ეტაპზე ანტრაციკლინა ან ტაქსანი, ან არ იძლევა სამეცნიერო მტკიცებულებებზე დაყრდნობილ სპეციფიურ რეკომენდაციას (J. P. M. Ayoub et al., 2012). Abc 3 სახელმძღვანელო მითითებულია, რომ არცერთი მონაცემი არ იძლევა თერაპიების ოპტიმალურ თანმიმდევრობას, რადგან ძალიან მცირე მონოთერაპიის აგენტი აჩვენებს OS-ის სარგებელს მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს (Cardoso et al., 2017).

ASCO-დან მითითებულ სახელმძღვანელოში ნათქვამია, რომ არცერთი მკაფიო მტკიცებულება არ მიუთითებს ერთი წამლის ან რეჟიმის, მეორე ხელმისაწვდომი ხაზის ქიმიოთერაპიულ ვარიანტს შორის უპირატესობაზე (Allred et al., 2009).

თუ პრაქტიკულად ვიტყვით, კაპეციტაბინი არის ხშირი შემდგომი მკურნალობის არჩევანი პაციენტებისათვის, რომლებიც ადრე ანტრაციკლინს და ტაქსანს იღებდნენ (Bouganim et al., 2013; Chia et al., 2007). პაციენტებში ადრე ანტრაციკლინის, ტაქსანის და კაპეციტაბინის მიღებით, არ არსებობს მაჩვენებლები მკურნალობისათვის ერიბულინით (Gamucci et al., 2014) ან იქსაბეპილონით (Liedtke & Kolberg, 2016; Perez et al., 2007). პაციენტებში, რომლებიც ამჟობინებენ თავიდან აიცილონ, ან შეამცირონ ალოპეციის

## ავტორის სტილი დაცულია

რისკი, კაპეციტაბინი, ვინორელბინი ან გემციტაბინი შეიძლება იყოს აჩევის პრეპარატი (Vogel, 2000). ყველა ქიმიოთერაპიას აქვთ სხვადასხვა რისკი დადლილობის, გულისრევის, ალოპეციის, კუჭ-ნაწლავის მხრივ ეფექტების (მუკოზიტის - ლორწოვანი გარსების ანთების, ფადართი) და ციტოპენიების (ანემია, თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია). ჩატარებული იქნა ორი კლინიკური კვლევა, რომლებმაც შეადარეს ვინორელბინი და ტაქსანი (Kuchuk et al., 2013; Oken et al., 1982; Schneeweiss, Ruckhäberle, & Huober, 2015).

ვინორელბინი იძლეოდა თანაბარ ან უკეთეს შედეგებს ორივეზე - პაკლიტაქსელზე და დოცეტაქსელზე, როდესაც კომბინაციაში იყო ტრასტუზუმაბთან HER-2-პოზიტიურ შორსწასულ ძუძუს კიბოსთან HERNATA(Andersson et al., 2011) და TRAVIOTA კვლევებში (Burstein et al., 2007). ოპტიმალური ტრასტუზუმაბზე-დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის რეჟიმი HER2- მაღალი ექსპრესიით, მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს შედარებული იყო ტრასტუზუმაბთან და ვინორელბინთან ან ტაქსანთან (TRAVIOTA). კვლევამ უჩვენა, რომ ორივე, ვინორელბინი/ტრასტუზუმაბით და ტაქსანი/ტრასტაზუმაბით მკურნალობის რეჟიმი იყო აქტიური, როგორც პირველი რიგის თერაპია HER2-დადებით, მეტასტაზურ ძუძუს კიბოს დროს და ჰქონდათ სათანადო ეფექტურობა და ტოლერანტობა. HERNATA კვლევაში Michael Andersson at al გადაწყვიტეს, რომ შეეფასებინათ დოცეტაქსელი ან ვინორელბინი, ორივე ტრასტუზუმაბთან ერთად, როგორც პირველი რიგის თერაპია ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ-2 პოზიტიურ შორსწასულ ძუძუს კიბოსთვის. კვლევამ ვერ უჩვენა რომელიმე წამლის უპირატესობა ეფექტიანობის მხრივ, მაგრამ ვინორელბინის კომბინაციას ჰქონდა მნიშვნელოვნად ნაკლები გვერდითი მოვლენები და უნდა განხილული იყოს, როგორც ალტერნატიული პირველი რიგის საშუალება.

MA.31 კვლევაში (Gelmon et al., 2015) რანდომულად შედარდა ტაქსანს დამატებული ტრასტუზუმაბი (ყოველ კვირეული პაკლიტაქსელი ან სამ კვირაში ერთხელ დოცეტაქსელი) ან იგივე ტაქსანის დამატებული ლაპატინიბი, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა HER-2- დადებითი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე 636



## ავტორის სტილი დაცულია

პაციენტებისთვის, რომელთა მნიშვნელოვან პროცენტს აღინიშნებოდა ახლად განვითარებული მეტასტაზური ძუძუს კიბო. დაკვირვების საშუალო პერიოდი მოიცავდა 13,6 თვეს. ტაქსანისა და ლაპატინიბის კომბინაციას ქონდა PFS-ის მხრივ უპირატესობა ტაქსანისა და ტრასტუმაბის კომბინაციასთან შედარებით (8.8 თვე 11.4 თვესთან შედარებით). არ აღინიშნებოდა განსხვავება OS-ის მხრივ, ხოლო ტოქსიკურობა იყო გაცილებით უფრო მაღალი ლაპატინიბის ჯგუფში.

### მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა ტაქსანების ჯგუფის ქიმიოთერაპიული მედიკამენტებით

Her2-ნეგატიური გავრცელებული ძუძუს კიბოს მკურნალობაში სამეცნიერო მტკიცებულებებზე დაყრდნობით ტაქსანები წარმოადგენენ ძირითად სამკურნალო ქიმიოთერაპიულ საშუალებას ანტრაციკლინამდე ან ანტრაციკლინის გამოყენების შემდეგ. ძუძუს კიბოსთვის დროს მცირეოდენი ცალკეული ქიმიოთერაპიული აგენტი იქნა შესწავლილი, მეცნიერულად ისე ზედმიწევნით, როგორც ტაქსანები მათ დოზასთან და განრიგთან დაკავშირებით (Ghersi et al., 2015).

ტაქსანებს მოქმედებაში მოჰყავთ მათი ანტისიმსივნი აქტიურობა ტუბულინთან შეკავშირებით და არაფუნქციონალური მიკროტუბულების ჭიმების სტაბილიზირებით, და ამით ნორმალური მიტოზური აქტივობის დაბლოკვას ახდენენ და ამის შედეგად უჯრედის გაყოფას თრგუნავენ. პაკლიტაქსელის და მისი ანალოგის, დოცეტაქსილის სინთეზი პირველად დაიწყო გვიან 1970-იან და ადრეულ 1980-იან წლებში, კლინიკური შესწავლა ტაქსანებისა ძუძუს კიბოსთვის გაგრძელდა 1990-იანებში, როდესაც ანტისიმსივნი აქტივობის მონოქიმიოთერაპიის რეჟიმით შორსწასული დაავადების მქონე პაციენტებში დაიწყო ფაზა II კვლევები (Ghersi et al., 2015). მას შემდეგ, ტაქსანები სწრაფად გახდნენ ჩართულები ძუძუს კიბოს მკურნალობის რეჟიმებში, რაც ეფუძნებოდა რანდომიზირებულ III ფაზის პროსპექტული კვლევების მონაცემებს. საერთო გადარჩენადობა მონო-ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელით, ან დოცეტაქსელით დარდებოდა

## ავტორის სტილი დაცულია

ოქროს-სტანდარტის ანტრაციკლინისა და დოქსორუბინის (Abotaleb et al., 2018), მაგრამ ეს აგენტები დაკავშირებული იყვნენ უფრო არა-სასურველ ტოქსიკურობის პროფილთან (Kuchuk et al., 2013). ფაქტიურად, ორივე, პაკლიტაქსელი და დოცეტაქსელი ავლენდნენ სარწმუნო კლინიკურ აქტიურობას ანტრაციკლინ-რეზისტენტული დაავადების შემთხვევაში (Gherssi et al., 2015). ამჟამად აშშ-ს საკვებისა და წამლების ადმინისტრაციის (FDA) მიერ მოწოდებული (ნებადართული) დოზირება და მკურნალობის რეჟიმი ტაქსანებისთვის MBC -ს დროს არის 60-100მგ/მ<sup>2</sup> დოცეტაქსელისთვის როგორც 1-საათიანი ინტრავენური ინფუზია ყოველ 3 კვირაში (Bono et al., 2009) და 175 მგ/მ<sup>2</sup> პაკლიტაქსელისთვის, როგორც 3-საათიანი ინტრავენური ინფუზია ყოველ 3 კვირაში (Gradishar et al., 2005). ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი დიზის-შემზღუდავი გვერდითი ეფექტები ყოველ 3 კვირაში ტაქსანით თერაპიისას არის მიელოსუპრესია, პირველადადი ნეიტროპენია. ყველაზე ხშირი არაჰემატოლოგიური ტოქსიკურობები მოიცავს ნეიროპათიას, მიალგიებს, დაღლილობას, კუჭ-ნაწლავის მხრიდან უწყესრიგობებს, მუკოზურ ტოქსიკურობას და კანის და ფრჩხილების ცვლილებებს (Gherssi et al., 2015). იმისათვის, რომ შემცირდეს დოცეტაქსელით გამოწვეული სითხეების შეკავება და ჰიპერმგრძობელობა, ხშირად უნიშნავენ კორტიკოსტეროიდით პრემედიკაციას (Qi et al., 2013). ყველა პაციენტი, რომელიც იღებს პაკლიტაქსელს უნდა წინასწარ მომზადებული იყოს კორტიკოსტეროიდებით, დიფენჰიდრამინით და H<sub>2</sub>-რეცეპტორების ანტაგონისტებით, რათა თავიდან იყოს აცილებული ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები. ჩატარებული კვლევებით შეფასდა ყოველკვირეული ტაქსანების დანიშვნა, როგორც სტრატეგია სტანდარტული გრაფიკის ეფექტურობის შესანარჩუნებლად ან გასაუმჯობესებლად და ტოქსიკურობის უფრო ხელსაყრელი პროფილის მისაღწევად (Andrew D. Seidman, 2003). უფრო დაბალი დოზების უფრო ხშირად დანიშვნით, ტოქსიკურობა შეიძლება შემცირდეს, მაშინ როცა ანტიციტოტოქსიკური აქტიურობისათვის შენარჩუნებული იყოს საჭირო დოზის ინტენსიობა.

ორივე - პაკლიტაქსელი და დოცეტაქსელი საჭიროებენ გამხსნელის გამოყენებას. პაკლიტაქსელი შერეულია აბუსალათინის ზეთის ნაწარმთან (დერივატთან) კრემოფორ

## ავტორის სტილი დაცულია

EL-თან და დოცეტაქსელის შემადგენლობაში კი შედის გამხსნელი პოლისორბატული. ეს გამხსნელები დაკავშირებული არიან ალერგიულ რეაქციებთან და პერიფერიულ ნეიროპათიასთან (Wilcken & Dear, 2008). ალერგიული რეაქციების რისკის შესამცირებლად პაციენტებს წინასწარი მკუნალობა უტარდებათ კორტიკოსტეროიდებით. ტაქსანის დანიშვნის ოპტიმალური სქემას ფართო კვლევა უტარდებოდა. მეტა ანალიზი, რომელიც ჩატარდა Mauri *et al* -ის მიერ, რომელიც მოიცავდა 11 რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევას (n=2,540 პაციენტი) რომლებშიც დარდებოდა ყოველკვირეული და სამი კვირის ციკლით ტაქსანების დანიშვნა პაციენტებში ძუძუს კიბოთი (Mauri, Pavlidis, & Ioannidis, 2005). პაკლიტაქსელის ყოველკვირეულ დანიშვნას შედეგად მოსდევდა უფრო მაღალი OS შედარებით სამ-კვირიან სქემასთან (HR 0.78; 95% CI, 0.67–0.89; P=0.001). არ აღინიშნებოდა განსხვავებები PFS მხრივ ორ სქემას შორის. დოცეტაქსილის მხრივ არ იყო განსხვავება ნანახი ყოველკვირეულის შედარებით სამ-კვირიან რეჟიმთან, ობიექტური რეაგირების მაჩვენებელი (ORR) PFS-ის და OS-ის მხრივ. ამავე დროს დოცეტაქსილის კვლევებში ჩართული პაციენტების მცირე რიცხვთან დაკავშირებით, მტკიცე საბოლოო დასკვნა არ შეიძლება რომ გაკეთდეს. სერიოზული გვერდითი მოვლენების სიხშირე, ნეიტროპენია, ნეიტროპენიული ცხელება და პერიფერიული ნეიროპათია მნიშვნელოვნად დაბალი იყო ყოველკვირეული ტაქსანების სქემისთვის. ფრჩხილის ცვლილებების სიხშირე და ეპიფორა (ჭარბტრემლიანობა) მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი იყო ყოველი სამი კვირის დოცეტაქსილის რეჟიმის შემთხვევაში (Liedtke & Kolberg, 2016). უფრო მეტიც, ადიუვანტურ რანდომიზებულ კვლევაში, რომელშიც დარდებოდა პაკლიტაქსელის ეფექტიანობა დოცეტაქსილისას სხვადასხვა გეგმებით, ჯგუფს, რომელიც იღებდა პაკლიტაქსელს ყოველკვირეულად და ჯგუფს, რომელიც იღებდა დოცეტაქსელს ყოველ 3 კვირაში, ჰქონდათ მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებული DFS და ჯგუფს, რომელიც იღებდა ყოველკვირეულად პაკლიტაქსელს ჰქონდა გაუმჯობესებული OS (Palmeri, Vaglica, & Palmeri, 2008). შედეგები შესაბამისობაშია სხვა MBC-ს კვლევასთან, რომელმაც უჩვენა ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის სარგებელი ან დოცეტაქსელისა ყოველ 3 კვირაში,

## ავტორის სტილი დაცულია

შედარებული პაკლიტაქსელთან ყოველ 3 კვირაში. სამ-საათიანი ინფუზიები (გადასხმები), როგორც აღმოჩნდა, არის მსგავსი ეფექტურობის და უფრო მოსახერხებელი, ვიდრე 241 და 96-საათიანი ინფუზია. პაკლიტაქსელის დოზის მატება 175-დან 210 და 250 მგ/მ<sup>2</sup> -მდე იძლევა ეფექტურობის გაუმჯობესებას, მაგრამ გაზრდილ ნეიროტოქსიურობას. 2005 წელს ჩატარებული მეტა-ანალიზი Cochrane Collaboration-ისაგან აღნიშნავდა, რომ ტაქსანის შემცველი რეჟიმები აუმჯობესებენ OS-ს, TTP-ს და საერთო პასუხს (ORR) მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში (Cramer, Lauche, Paul, & Dobos, 2012). მეტა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ადგილი აქვს პოტენციურ განსხვავებებს RR-ს და PFS-ს მხრივ, ტაქსანები ექვივალენტური არიან ანტრაციკლინებისა (როგორც ცალკე აღებული აგენტი ან კომბინაციაში) OS-ის მაჩვენებლის მხრივ (Abotaleb et al., 2018). ძირითადად ძუძუს კიბოს დროს ტაქსანები, რომლებიც ნაჩვენები არიან კლინიკური გამოყენებისათვის, არიან პაკლიტაქსელი, დოცეტაქსელი და ნანონაწილაკოვანი ალბუმინთან შემაკავშირებელი პაკლიტაქსელი ("ნანოპაკლიტაქსელი") (Gradishar et al., 2005). ამავე დროს, ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი დაკავშირებულია ნაკლებად ტოქსიკურობასთან და უკეთეს ტოლერანტობასთან, რაც განსაკუთრებით აქტუალურია სოციალურად დაუცველ პირებში, მათ შორის ხანდაზმულებსა ან თანმხლები დაავადებების მქონე პაციენტებში (J. P. Ayoub, S. Verma, & S. Verma, 2012). ტაქსანების ხშირი გვერდითი ეფექტი მოიცავს პერიფერიულ ნეიროპათიას, ტაქსანთან დაკავშირებულ მწვავე ტკივილის სინდრომს, სითხეების შეკავებას, სტომატიტს, ალოპეციას, მიალგიებს და ართრალგიებს. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები ასევე საჭიროს ხდიან გამოყენებას ანტიჰისტამინური და სტეროიდული პრემედიკაციისა (გამონაკლისი არის nab-პაკლიტაქსელის ტექნოლოგიით დამზადებული წამლებისათვის) *KELLOKUMPU-LEHTINE at ell*, ჩატარეს კვლევა, რათა შეემოწმებინათ ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ეფექტიანობა და ასატანობა, როგორც მეორე რიგის მკურნალობისა MBC-სთვის ყოველდღიურ ონკოლოგიურ პრაქტიკაში (Joensuu et al., 2006). პაკლიტაქსელი (90 მგ/მ<sup>2</sup>) ეძლეოდათ ინტრავენურად, კვირაში სამჯერ, 4-კვირიან ციკლში 91 პაციენტს

## ავტორის სტილი დაცულია

დაავადების პროგრესირებით, ჰორმონული (42%) ან ციტოსტატიკური თერაპიის შემდეგ. საშუალო ასაკი იყო 54 წელი; მეტასტაზების ადგილები იყო ფილტვები (39%), ღვიძლი (52%) და ძვალი (47%). 64%-ს პაციენტებისა ჰქონდათ მეტასტაზები ერთზე მეტ ადგილზე. შედეგები: საშუალო დრო პროგრესირებამდე იყო 7,5 თვე (ფარგლები - 6,5-8,5 თვე) და საშუალო საერთო გადარჩენის დრო იყო 20,1 თვე (ფარგლები - 13,7-26,5 თვე). ჩვენ ვაკვირდებოდით 10 სრულ (12%) და 37 ნაწილობრივ (43%) პასუხს (საერთო პასუხის დონე 55%). მძიმე გვერდითი ეფექტი იშვიათი იყო (3-4 დონის ნეიტროპენია 13%-ში და სეპტიური ეპიზოდი გამოვლინდა სამ შემთხვევაში).

მათ დასკვნეს, რომ შორსწასული ძუძუს კიბოს დროს ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი უპირატესია, ეფექტურია და კარგად ასატანი.

### ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს

ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი, როგორც მონო-ქიმიოთერაპიული აგენტი და ასევე კომბინირებული სხვა ქიმიოთერაპიულ მედიკამენტებთან სხვადასხვა კვლევებში იქნა შეისწავლილი. მანამდე ჩატარებული კვლევებით 3 კვირაში 1-ჯერ პაკლიტაქსელის გამოყენება დაკავშირებული იყო ხშირ ისეთ ტოქსიკურობასთან, როგორიცაა ნეიტროპენია, ნეიროპათია და ართრალგია/მიალგია. პაკლიტაქსელის ყოველკვირეულ რეჟიმის გამოყენებით მკვლევარები იმედოვნებდნენ ტოქსიურობის შემცირების მიღწევას და მსგავსი ეფექტურობის მიღებას. რამდენიმე II ფაზის კვლევამ შეაფასა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის დანიშვნა, როგორც მონო-ქიმიოთერაპიული აგენტი (Giordano et al., 2014). Seidman-მა და მისმა კოლეგებმა შეაფასეს გახანგრძლივებული პაკლიტაქსელი 100 მგ/მ<sup>2</sup> დოზირებით, კვირაში ერთჯერ მკურნალობა (A. D. Seidman et al., 2008). კვლევა ჩატარდა 30 ქალზე, რომელთაც ქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო და რომელთაც მიღებული ქონდათ ანამნეზში ადიუვანტური და/ან მეტასტაზური მკურნალობა. სამმა პაციენტმა ამ კვლევაში მიაღწია სრულ პასუხს (10%) და 16-მა მიაღწია ნაწილობრივ პასუხს (43%) ORR -ისთვის 53% (95% CI, 34%-72%).

## ავტორის სტილი დაცულია

მკურნალობა საერთოდ კარგად აიტანებოდა. მე-3-4-ე ხარისხის ნეიტროპენია განვითარდა ოთხ პაციენტში, რომლებსაც ფებრილური ნეიტროპენიის ეპიზოდები არ აღენიშნებოდათ. არ აღინიშნებოდა ნიშნები კუმულაციური ნეიტროპენიისა და არც ერთი შემთხვევა თრომბოციტოპენიისა. ერთადერთი ხშირი მე-3 ხარისხის არა-ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობა იყო ნეიროსენსორული ტოქსიკურობა შვიდ პაციენტში (24%), რომელთაგან ხუთი იღებდნენ პაკლიტაქსელის დოზებს 100-120 მგ/მ<sup>2</sup>. II ფაზის კვლევაში შესწავლილი იყო პაკლიტაქსელის (100 მგ/მ<sup>2</sup>) ყოველკვირეული გამოყენება, რომელიც ინიშნებოდა როგორც პირველი რიგის ქიმიოთერაპია MBC-სათვის (Qi et al., 2013). ოცდა თხუთმეტი პაციენტი, რომლებიც შესაძლოა ადრე იღებდნენ ადიუვანტურ ქიმიოთერაპიას (მაგრამ არა ტაქსანის- შემცველი რეჟიმებით). პაციენტებს ჩაუტარდათ საშუალოდ 14 ინფუზია, საშუალო დოზირება იყო 94 მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1-ჯერ. 33 შეფასებულ პაციენტში სრული პასუხი ნახეს ერთ-ერთ მათგანში და ნაწილობრივი პასუხი ნანახი იყო 12 პაციენტში, რაც იძლეოდა ORR-ს 40%-ს. დაავადების სტაბილიზაცია გამოვლინდა 17 პაციენტში, რომელთაგან ცხრა მათგანს სტაბილიზაცია აღენიშნათ 24 კვირაზე მეტხანს. ამგვარად, კლინიკური სარგებელი ნანახი იყო 67% პაციენტებში. TTP იყო 189 დღე, პასუხის ხანგრძლივობა იყო 180 დღე და საერთო გადარჩენა 544 დღე. 5 პაციენტს განუვითარდათ მე-3 ხარისხის ნეიტროპათია და ხუთ პაციენტს განუვითარდა მე-3 ხარისხის ნეიროტოქსიკურობა.

იტალიაში ჩატარდა II ფაზის კვლევა, სადაც შეფასდა ერთი დაწესებულების გამოცდილება პაკლიტაქსელის 90მგ/მ<sup>2</sup> დოზით ყოველკვირეული დანიშვნისას.

შესწავლილი იქნა 58 პაციენტი, რომელთაც ქონდათ შორსწასული მეტასტაზური ძუძუს კიბო და არ ქონდათ მანამდე მიღებული ტაქსანის ჯგუფის რომელიმე მედიკამენტი.

ავტორები აკვირდებოდნენ დაავადების პასუხს მკურნალობაზე (Wilcken & Dear, 2008). პაციენტების სუბპოპულაციაში, რომლებსაც ადრე მკურნალობდნენ ანტრაციკლინებით (52 პაციენტი) 44%-ს აღენიშნათ დაავადების პასუხი ჩატარებულ მკურნალობაზე. ასევე, იაოპნიაში ჩატარებულ მულტიცენტრულ კვლევაში ჩართული იყო 74 პაციენტი შორსწასული ძუძუს კიბოთი ან MBC-თი, რომელთაგან 66,2%-ს ჰქონდათ

## ავტორის სტილი დაცულია

ადრე მიღებული ანტრაციკლინები. კვლევაში ყოველკვირეული პაკლიტაქსელით (80 მგ/მ<sup>2</sup>) 3 კვირის მანძილზე, რასაც მოჰყვებოდა 1-კვირიანი დასვენება (Ghersi et al., 2015).

ORR იყო 40,5%. სრული პასუხი მკურნალობაზე გამოვლინდა 4,1%-ში. საშუალო საერთო გადარჩენადობა იყო 15,8 თვე. ასევე ჩატარდა კვლევა მაღალდოზირებული ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი (175 მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1 ჯერ) პროფილაქტიკური ზრდის ფაქტორის დახმარების გარეშე. შეფასებული იყო 34 პაციენტი ადრე არა-ნამკურნალევი მეტასტაზური ან არარეზექტაბელური ადგილობრივად გავრცელებული ძუძუს კიბოთი [68]. ORR იყო 78% (95% CI, 60%–91%), ხუთი სრული პასუხით (16%).

მნიშვნელოვანი განსხვავება მკურნალობაზე პასუხის მხრივ არ იყო ნანახი იმ პაციენტებში, რომელთაც ქონდათ მეტასტაზური დაავადება და ადგილობრივად გავრცელებული ძუძუს კიბო. ასევე, განსხვავება არ გამოვლინდა მათ შორის, ვისაც ქონდა ვისცერალური დაავადება და ვისაც ქნდა რბილი ქსოვილების დაავადება. ასევე განსხვავება არ გამოვლინდა მათ შორის, ვისაც ადიუვანტურ რეჟიმში ქონდათ ჩატარებული ანტრაციკლინზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპია და მათ შორის ვისაც არ ქონდა. 3-4 ხარისხის ნეიტროპენია განუვითარდათ 22 პაციენტს (65%), რომელთაგან 2 პაციენტს ესაჭიროებოდა ჰოსპიტალიზაცია ფებრილური ნეიტროპენიის გამო; მე-3 ხარისხის ნეიტროტოქსიკურობა ნანახი იყო ოთხი პაციენტის შემთხვევაში. ეს მაღალი დოზით ყოველკვირეული რეჟიმი ორჯერ უფრო მეტად ზრდიდა დოზის ინტენსივობას, რამაც მოგვცა მსგავსი პასუხი მკურნალობაზე, რაც მიიღწევა კომბინირებული მკურნალობისას. დიდი, მულტიცენტრული II ფაზის რომელიც ჩატარებულია Perez-ის და მისი კოლეგების მიერ, იკვლევდა ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის (80 მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში) აქტივობას და ტოლერანტობას (Perez et al., 2005). კვლევა ჩატარეს 212 ქალში, რომლებიც ანანეზში ნამკურნალევი იყვნენ მეტასტაზური ძუძუს კიბოს გამო [69]. საერთო პაციენტების 25% -ს მანამდე ჩატარებული ქონდა ქიმიოთერაპია ტაქსანებით ყოველ 3-კვირაში 1- ჯერ და ყოველ 4-კვირაში რეჟიმით, 25% -ს ანამნეზში ჩატარებული ქონდა ქიმიოთერაპიის ორი ხაზი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს გამო. ხოლო 9%-ს ჩატარებული ქონდა მკურნალობა მაღალი დოზის ქიმიოთერაპიით და ღეროვანი

## ავტორის სტილი დაცულია

უჯრედების ტრანსპლანტატით. დამატებით, კვლევაში ჩართული პაციენტების 11%-ს აღნიშნებოდათ მეტასტაზები თავის ტვინში. პაკლიტაქსელი ინიშნებოდა კვირაში ერთხელ, შესვენებების გარეშე, დაავადების პროგრესირებამდე, ან აუტანელ ტოქსიკურობამდე. 177 შეფასებულ პაციენტში ORR იყო 21,5% (95% CI, 15,4%-27,5%), ოთხ პაციენტში გამოვლინდა სრული პასუხი მკურნალობაზე. საშუალო TTP და მთლიანი გადარჩენის ხანგრძლივობა იყო შესაბამისად 142 დღე და 387 დღე. მე-3 მე-4 ხარისხის ტოქსიურობა გამოვლინდა პაციენტების 9%-ში და შემოიფარგლებოდა ნეიტროპენიით, ანემიით და ნეიროპათიით. ყოველკვირეულად ჩატარებული პაკლიტაქსელით საპასუხო რეაქციის დონეს 22%-53% -ის ფარგლებში ადრე ნამკურნალებ პაციენტებში, რომელთა საშუალო TTP არის 5-6 თვე. ამ რეჟიმთან დაკავშირებული ტოქსიკურობა იყო მსუბუქი და გამოიხატებოდა ძირითადად ნეიტროპენიით და ნეიროპათიით. რომ შევაჯამოთ, ჩატარებული კვლევები პაკლიტაქსელის ყოველკვირეული გამოყენებით მიღწეული იქნა დაავადების პასუხი მკურნალობაზე 22% -53% ფარგლებში მანამდე ნამკურნალებ პაციენტებში. დრო დაავადების პროგრესირებამდე (TTP) იყო საშუალოდ 5-6 თვე. ტოქსიურობა, რომელიც დაკავშირებულია ამ რეჟიმთან იყო მსუბუქი და ძირითადად ვლინებოდა ნეიტროპენისა და ნეიროპათიის სახით.

III ფაზის ფართო რანდიმიზირებული კვლევა ჩატრდა, რომელიც ადარებდა ყოველკვირეულ სტანდარტულ პაკლიტაქსელით მკურნალობას ორ მაღალდოზირებულ პაკლიტაქსელის რეჟიმს. კვლევაში ჩართული პაციენტებს ქონდათ მანამდე ნამკურნალები ან არანამკურნალები მეტასტაზური ძუძუს კიბო. კვლევისას ხდებოდა რეჟიმის ეფექტურობას და ტოლერანტობას შეფასება (Holmes et al., 1991). პაციენტები განაწილებული იყვნენ ჯგუფებად, ადრე ჩატარებული ქიმიოთერაპიის მიხედვით და რანდომიზაციამდე ღვიძლის მეტასტაზების არსებობის მიხედვით. ძირითადი მიღებული დოზის ინტენსიურობა 6-კვირიანი, 2-კვირიანი და 15-კვირიანი რეჟიმებისათვის იყო 100,7 მგ/მ<sup>2</sup>, 108 მგ/მ<sup>2</sup> და 76 მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში, შესაბამისად, ისე, რომ 6-კვირიან და 2 კვირიან რეჟიმებს ეძლეოდათ 25%-ით და 46%-ით უფრო მაღალი დოზა, ვიდრე 15 კვირიან რეჟიმს. 6 კვირიანი და 2-კვირიანი რეჟიმებისას უფრო ხშირად



## ავტორის სტილი დაცულია

გამოვლინდა ნეიტროპენია (მე-4 ხარისხის, 40% და 45% შესაბამისად), ფებრილური ნეიტროპენია (9% და 13% შესაბამისად) და მე-3 ხარისხის სენსორული ნეიროპათია (16% და 20%, შესაბამისად), ვიდრე 15-კვირიანი რეჟიმისას (8%, 1% და 8%, შესაბამისად) [72]. მაღალი დოზით პაკლიტაქსელი (6-კვირიანი და 2-კვირიანი რეჟიმები) არ იწვევს მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ ORR-ს ან საერთო გადარჩენადობის (OS) გახანგრძლივებას და ის დაკავშირებულია უფრო მაღალ ტოქსიკურობასთან, რაც ვლინდება ნეიტროპენიით და ნეიროპათიით.

### ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი ხანდაზმულ პაციენტებში

Perez და მისი კოლეგების მიერ ჩატარდა მულტიცენტრული, II ფაზის კვლევაში მონაწილე 65 წლის, ან მეტი ასაკის პაციენტების ქვეჯგუფის (<65 წელზე [ $n = 139$ , 66%] და დარდებოდა  $\geq 65$  წლის პაციენტებს [ $n = 73$ , 34%]). კვლევისას ხდებოდა ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის (80 მგ/მ<sup>2</sup>) აქტივობის და ტოლერანტობის შესწავლა ორ ასაკობრივ ჯგუფში (Perez, Vogel, Irwin, Kirshner, & Patel, 2002). პაკლიტაქსელი ენიშნებოდათ კვირაში ერთხელ, შესვენებების გარეშე, დაავადების პროგრესირებამდე ან არატოლერანტულ ტოქსიურობამდე. ძირითადი მახასიათებლები მსგავსი იყო შესწავლილ ორ ასაკოვან ჯგუფში, თუმცა  $\geq 65$  წლის პაციენტები ნაკლებ შემთხვევებში იღებდნენ წინა ქიმიოთერაპიას, ნაკლებად ქონდათ ანამნეზში ჩატარებული ანთრაციკლინის ან ტაქსანის შემცველი ქიმიოთერაპია და უფრო ხშირად ქონდათ ჩატარებული ადიუვანტური ჰორმონალური თერაპია ( $p < .005$ ). ORR-ები არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად განსხვავებული ორ ასაკოვან ჯგუფს შორის. ტოქსიურობის პროფილი იყო მსგავსი. მე-3-4 ხარისხის ნეიტროპენია გვხვდებოდა 15% პაციენტებში ორივე ასაკოვანი ჯგუფში. მე-3 ხარისხის ნეიროპათია გვხვდებოდა ასაკოვანი პაციენტების 12%-ში და ახალგაზრდა პაციენტების 9%-ში. მსგავსი შედეგებით ახლახანს გამოქვეყნდა მულტიცენტრული II ფაზის კვლევა, რომელიც ნიდერლანდებში ჩატარდა. კვლევისას (>70 წელზე ასაკის) პაციენტებში ჰორმონ-რეფრაქტერული MBC-ს. კვლევისას ფასდებოდა ყოველკვირეული

## ავტორის სტილი დაცულია

პაკლიტაქსელის აქტიურობა და ტოქსიურობა, როგორც პირველი რიგის ქიმიოთერაპიისა (Poggio et al., 2017). მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე ოცდა ექვსი პაციენტი ღობეზობდა პაკლიტაქსელს დოზით 80 მგ/მ<sup>2</sup>, რომელიც ინიშნებოდა ყოველკვირეულად 1, 8, 15 და 28 დღეებში. მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე ან აუტანელ ტოქსიურობამდე. კვლევის პროტოკოლით ნებადართული იყო დოზის მომატება 90 მგ/მ<sup>2</sup>-მდე, იმ შემთხვევაში, როდესაც ადგილი არ ჰქონდა ტოქსიურობას. შესწავლილი 23 პაციენტიდან 10 შემთხვევაში (38%) აღინიშნებოდა ნაწილობრივი პასუხი, ცხრა პაციენტის (35%) შემთხვევაში დაავადების სტაბილიზაცია და ოთხი პაციენტის (15%) შემთხვევაში დაავადების პროგრესირება. მკურნალობაზე დაავადების პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 194 დღე (>6 თვეზე).

მთლიანობაში, მკურნალობა შედარებით კარგად აიტანებოდა, მაგრამ რვა პაციენტს (32%) დასჭირდა მკურნალობის ნაადრევად შეწყვეტა ძლიერი სისუსტის გამო. პირველ ხარისხის ან უფრო მაღალი ხარისხის ნეიროპათია გამოვლინდა მხოლოდ ხუთი ან მეტი ციკლის შემდეგ ოთხი პაციენტის შემთხვევაში. ასაკოვან პოპულაციაში ძუძუს კიბო წარმოადგენს ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან პრობლემას, რომლის აქტუალობა თანდათან უფრო მოიმატებს მომავალში (Poggio et al., 2017).

რამდენადაც პაკლიტაქსელის ყოველკვირეული რეჟიმი აღმოჩნდა, რომ დაკავშირებულია ნაკლებ ტოქსიურობასთან, ვიდრე პაკლიტაქსელი 3 კვირაში 1 ჯერ, ეს ყოველკვირეული რეჟიმი მეტად მიმზიდველია უფროსი ასაკის ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებისათვის.

### **პაკლიტაქსელის ყოველკვირეული გადასხმის 3 კვირაში ერთხელ რეჟიმთან შედარება**

იმ მიზნით, რათა დადგენილიყო ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის შედარებითი ეფექტურობა პაკლიტაქსელის ყოველ 3-კვირაში ერთხელ რეჟიმთან ჩატარდა რანდომიზირებული III ფაზის კვლევა. აღნიშნული კვლევა ჩატარდა „კიბოს და ლეიკემიის B ჯგუფი“-ს მიერ. კვლევისას პაკლიტაქსელს საწყისი დოზა პირველ კვირაში

## ავტორის სტილი დაცულია

იყო 100მგ/მ<sup>2</sup>, რომელსაც ცვლიდნენ 80 მგ/მ<sup>2</sup>-ით კვირაში ერთხელ და აღნიშნული რეჟიმი დარდებოდა პაკლიტაქსელს 175 მგ/მ<sup>2</sup> ყოველ 3 კვირაში ერთხელ. მკურნალობა ტარდებოდა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს როგორც პირველი რიგის მკურნალობა. კვლევაში ჩართული იყო 577 პაციენტი (Abotaleb et al., 2018). პაციენტები იღებდნენ ტრასტიუმებს, თუკი სიმსივნე იყო HER-2 დადებითი; თუკი სიმსივნე იყო HER-2 უარყოფითი, პაციენტები რანდომიზირებას გადიოდნენ, რათა მიეღოთ ან არ მიეღოთ ტრასტიუმები. ყოველკვირეულ პაკლიტაქსელის გამოყენებით ORR იყო 40%, შედარებით ყოველ 3-კვირაში რეჟიმთან, სადაც ORR იყო 28% (აღბათობის შეფარდება 1,61;  $p = .017$ ). საშუალო TTP-ები იყო 9 თვე და 5 თვე ყოველკვირეული და ყოველ 3-კვირაში რეჟიმებისათვის, შესაბამისად ( $p = .0008$ ). ყოველკვირეულ პაკლიტაქსელის დოზირებას თან ახლდა უფრო მეტი მე-3 ხარისხის სენსორული ნეიროპათია (23% ნაცვლად 12%-ისა,  $p = .001$ ) და მოტორული ნეიროპათია (8% ნაცვლად 4%-ისა,  $p = .04$ ), მაგრამ ნაკლები  $\geq 3$  ხარისხის გრანულოციტოპენია (8% ნაცვლად 15%,  $p = .013$ ). ტრასტიუმები არ აუმჯობესებდა მკურნალობაზე საერთო პასუხს პაციენტებში HER-2-უარყოფითი MBC-თი. ამ შედეგებმა უჩვენეს, რომ პაკლიტაქსელს მეტი ეფექტიანობა აქვს MBC-ს მართვაში, როდესაც ინიშნება ყოველკვირეულად, ვიდრე ყოველ 3 კვირაში და რომ ტრასტიუმები არ აუმჯობესებს პაკლიტაქსელის ეფექტიანობას HER-2-უარყოფითი დაავადებულ პაციენტებში. ამ მონაცემების საფუძველზე, პაციენტებში პაკლიტაქსელის ყოველკვირეული რეჟიმი სტანდარტული დოზით რეკომენდირებულია 3-კვირიან რეჟიმზე მეტად, როგორც უფრო უკეთესი რეჟიმი MBC-ს სამკურნალოდ, მისი უფრო მაღალი აქტიურობისა და ნაკლები ტოქსიურობის გამო (Abotaleb et al., 2018).

### ვინორელბინით მკურნალობა და მოქმედების მექანიზმი

ვინორელბინს (Navelbine®) ძირითადი დანიშნულება და FDA თანხმობა ქონდა ფილტვის კიბოს დროს, თუმცა ევროპის ქვეყნებში ფართო გამოყენება ჰპოვა ძუძუს კიბოს სამკურნალოდ, რადგან ცნობილია ვინორელბინის მკურნალობაზე კარგი საპასუხო

## ავტორის სტილი დაცულია

რეაქცია (ORR), შესანიშნავი უსაფრთოების პროფილი და კომერციულად ხელმისაწვდომობა (Andrew D. Seidman, 2003). პაკლიტაქსელის მსგავსად, ვინორელბინს მოქმედებაში მოჰყავს მისი მოლეკულური ზემოქმედებები მიტოზურ ციკლზე, მაგრამ მსგავსად სხვა ვინკა-ალკალოიდებისა ააქტივირებს მიკროტუბულარულ დეპოლიმერიზაციას, ნაცვლად სტაბილიზაციისა, რომელსაც ძირითადად ვხვდებით პაკლიტაქსელის შემთხვევაში.

სხვა ვინკას-ალკალოიდებისგან განსხვავებით, ვინორელბინს უფრო მეტი მოქმედება აქვს მიტოზურ, ვიდრე აქსონურ მიკროტუბულებზე, რითიც იწვევს ნეიროტოქსიკურობის შემცირებას, რასაც ტიპურად გვხვდება ამ კლასის მედიკამენტებში (Aapro & Finek, 2012). იგი მეტაბოლიზდება ძირითადად ღვიძლში და შეიძლება შეგვხვდეს ღვიძლის ფერმენტების დროებითი მატება. საერთოდ ის კარგად აიტანება ინტრავენურად მიღებისას, აქვს მინიმალური გულისრევა და ალოპეცია. ვინორელბინი ფართოდ გამოიყენება, განსაკუთრებით მისი ხელსაყრელი გვერდითი ეფექტების პროფილის გამო. ვინორელბინი ინიშნება ინტრავენურად 30 მგ/მ<sup>2</sup> დოზით 1 და 8 დღეს 21-დღიანი შუალედით (Aapro & Finek, 2012). ვინორელბინი იწვევს ნაკლებ ტოქსიკურობას შედარებით სხვა ქიმიოთერაპიულ აგენტებთან და არის აქტიური, როგორც ცალკე აგენტი (ORR 20%-დან 45%-დე), იმ პაციენტებშიც კი, რომლებსაც ჩატარებული აქვთ ანამნეზში მრავალი სხვადასხვა სახის ანტიბიოტიკური მკურნალობა (Aapro & Finek, 2012; Hohneker, 1994)

### **ვინორელბინით ჩატარებული ქიმიოთერაპიის კვლევების შედეგები და გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები**

ამჟამად, ვინორელბინი ხშირად გამოიყენება, როგორც მეორე, ან მომდევნო რიგის მედიკამენტი, ხშირად ანტრაციკლინებით და ტაქსანებით მკურნალობის შემდეგ. ვინორელბინის გამოყენებისას ხშირად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენებია: ნეიტროპენია, გულისრევა, სისუსტე, შეკრულობა, პერიფერიულ ნეიროპათია და მუკოზიტი (Xu et al., 2013). ნეიტროპენიის გამო შესაძლოა საჭირო გახდეს დოზის

## ავტორის სტილი დაცულია

რედუცირება მიუხედავად იმისა, რომ ნეიტროპენია შექცევადია და არ ახასიათებს კუმულირება. კუმულაციური ნეიტროტოქსიკურობის და ნეიტროპენიის მაღალი სიხშირის გამო, გახანგრძლივებული ყოველკვირეული დოზირება ვინორელბინით 30 მგ/მ<sup>2</sup> შეიძლება რთულად გადასატანი იყოს და საჭირო გახდეს დოზის შემცირება, ან სქემის მოდიფიცირება 2,78. II ფაზის კვლევებით შეისწავლეს ORR ვინორელბინის ყოველკვირეული გამოყენება დოზით 20-30 მგ/მ<sup>2</sup>, სათანადო შედეგებით ( რაც იძლეოდა orr-ებს , 16%-36%) 2,78-80. ჩატარებულია ბოლოდროინდელი III ფაზის კვლევა, სადაც მონო-ქიმიოთერაპია ვინორელბინით 30 მგ/მ<sup>2</sup> (1 და 8 დღეებში 21 დღიან ციკლში) დარდებოდა ვინორელბინ-გემციტაბინთან კომბინირებულ თერაპიას (Verma et al., 2007) . კვლევისას გამოვლინდა, რომ საშუალო PFS -ს გახანგრძლივდა 4,0 თვე, შედარებით 6,0 თვესთან კომბინაციის სასარგებლოდ. სიმსივნის საერთო საპასუხო რეაგირება ORR იყო 26% და 36% კომბინირებული მკურნალობის სასარგებლოდ (p = 0.093). 2,81. ფებრილური ნეიტროპენია გვხვდებოდა 6% პაციენტებში, რომლებიც ვინორელბინის მონოქიმიოთერაპიას იღებდნენ და 11% -ში მათთან, ვისაც კომბინირებული ქიმიოთერაპია უტარდებოდათ (p = 0.15). ORR ვინორელბინით მეორე რიგის მკურნალობისას მერყეობდა 15%-დან 47%-მდე (Howell et al., 2004; Howell et al., 2002) (Howell et al., 2004; Howell et al., 2002). იმ პაციენტებში, რომლებიც ანამნეზში კარგად ვერ იტანდნენ CMF-ით ჩატარებულ ქიმიოთერაპიას, ვინორელბინი იწვევდა RR 32%-ს, რაც ემთხვეოდა იმ პაციენტების მონაცემებს, რომლებთაც ანამნეზში არ ჩატარებიათ მანამდე ქიმიოთერაპიული მკურნალობა. ამის საწინააღმდეგო შედეგები გამოვლინდა, RR-ის მხრივ ორ II ფაზის კვლევაში, რომელთაგან თითოეულში ჩართული იყო სულ ცოტა 100 ანტრაციკლინის მიმართ რეზისტენტული პაციენტი, RR იყო მხოლოდ 15% ან 16%(Zelev et al., 2001). თუმცა, ერთმა ამ რანდომიზებული კვლევებიდან უჩვენა, რომ ვინორელბინი იყო მნიშვნელოვნად უკეთესი, ვიდრე ინტრავენურად დანიშნული მელფალანი პროგრესირებამდე დროის, საშუალო გადარჩენის დროის და ერთ-წლიანი გადარჩენის მიხედვით, კვლევამ გარკვეული კრიტიკა გამოიწვია, რადგან მელფალანი არა-სტანდარტული სამკურნალო მედიკამენტია შესადარებლად. *Howell et al.*, მიერ

## ავტორის სტილი დაცულია

ჩატარებული ამ კვლევის გაანალიზებისას კიდევ ერთი საინტერესო ფაქტი გამოიკვეთა (Howell et al., 2004; Howell et al., 2002). მათ დაასკვნეს, რომ პაციენტებს, რომელთაც ქონდათ არაგაზომვადი მეტასტაზური დაზიანება და გაზომვადი მეტასტაზური დაზიანება, აღენიშნებოდათ მსგავსი კლინიკური სარგებელი, მსგავსი მონაცემები დაავადების სტაბილიზაციის (SD) გახანგრძლივების (SD ექვს თვეზე მეტხანს) და ORR ის მხრივ.

### ვინორელბინის გამოყენება მეორე და მომდევნო ხაზის ქიმიოთერაპიის ხაზში

კვლევაში, რომელიც ჩაატარეს *Jones et al.* და მისმა კოლეგებმა 47% -ს პაციენტებისა, რომლებსაც მკურნალობდნენ ვინორელბინით აღენიშნებოდათ კლინიკური სარგებელი (CR, PR, და SD მეტი ექვს თვეზე), რაც უფრო მეტად დამაიმედებელია, ვიდრე მხოლოდ ORR მაჩვენებელი (*Jones et al.*, 1995). სხვა კვლევის შედეგები უჩვენებს უფრო მაღალ ORR დონეს, ვიდრე ეს მოახსენეს *Degardin* და *მისმა კოლეგებმა* (*Degardin et al.*, 1994), როდესაც ვინორელბინი გამოყენებული იყო ერთი ან მეტი ქიმიოთერაპიის რეჟიმის წარუმატებლობის შემდეგ. *Livingston et al.* მოახსენეს, რომ ყოველკვირეული რეჟიმი ინტენსიური დოზით ვინორელბინისა G-CSF დამხმარე მკურნალობასთან ერთად იძლეოდა 25% ORR-ს პაციენტებში, რომლებისთვისაც წარუმატებელი იყო, როგორც ანტრაციკლინით, ისევე პაკლიტაქსელით მკურნალობა (*Livingston et al.*, 1997). *Fazeny et al.*-ის მიერ ჩატარებული კვლევით, რომელიც ჩატარდა პაციენტთა მცირე ჯგუფზე, (*Fazeny et al.*, 1996)al. ვინორელბინთან ერთად იყენებდნენ G-CSF-ს ORR გამოვლინდა 47%.

### ვინორელბინით მკურნალობის გვერდითი მოვლენების შესწავლა

II ფაზის კვლევებმა, სადაც პაციენტებს გავრცელებული ძუძუს კიბოს დროს ვინორელბინით მონო-ქიმიოთერაპიული მკურნალობა ჩაუტარდათ უჩვენა განსხვავებული ეფექტი მკურნალობაზე, იმის მიხედვით, თუ მკურნალობის რომელ ხაზში ხდებოდა ვინორელბინის გამოყენება და მერყეობდა 25%-47%-ის ფარგლებში

## ავტორის სტილი დაცულია

(Zelek et al., 2001). ძირითადი გვერდითი მოვლენები ვინორელბინისათვის არის ციტოპენიები. კუჭ-ნაწლავის მხრივ ტოქსიკურობები ნანახია, განსაკუთრებით, თუ წამალს ორალურად იღებენ. ვინორელბინთან დაკავშირებით ასევე ცალკეულ შემთხვევებში მოხსენებული იყო, რომ იწვევდა ტკივილს, უფრო მეტად მუცლისას. კვლავაც უფრო იშვიათია ვინორელბინით გამოწვეული ტკივილი მეტასტაზურად დაზიანებული არემი, რომელიც შეიძლება განსაკუთრებით მძიმე ასატანი იყოს პაციენტებში, თუ მათ არ აფრთხილებენ ამ მოსალოდნელი გართულების შესახებ ინფუზიამდე (Beusterien et al., 2014). დასამატებელია

### ვინორელბინით მონოქიმოთერაპია ხანდაზმულ პაციენტებში

ვინორელბინით მონო-ქიმოთერაპიული მკურნალობას ხანშიშესულ პაციენტებში აქვს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია. Vogel-მა და მისმა კოლეგებმა მოახსენეს ORR 38% 56 შესწავლილ პაციენტში (Vogel, 2000). პაციენტთა 16%-ს, აღენიშნა დაავადების სტაბილიზაცია ექვს თვეზე მეტი დროის მანძილზე, საერთო კლინიკური სარგებლი იყო 54%. 31 პაციენტზე ჩაატარეს კვლევა *Mano-მა და მისმა კოლეგებმა (Mano, 2006)*. კვლევის ანალიზისას მოახსენეს ORR 66% პირველი რიგის ქიმოთერაპიული მკურნალობის დროს და 26% პაციენტებისათვის, რომლებიც ადრე იღებდნენ ქიმოთერაპიას მეტასტაზური დაავადებისათვის. ვინორელბინი მეტად კარგად აიტანებოდა უფროსი ასაკის პაციენტებში ორივე კვლევაში. Vogel და მისმა კოლეგებმა შეისწავლეს სუბიექტური ამტანობა ვინორელბინით მონო-ქიმოთერაპიის დროს (Vogel, 2000). შესწავლილი იყო 221 პაციენტი განაწილებულების 65 წელზე მეტი და ნაკლები ასაკის ჯგუფებად. ტოქსიკურობა მსგავსი იყო უფროსი და უფრო ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში, ძალიან მცირე მე-3 ან მე-4 ხარისხის სუბიექტური გვერდითი ეფექტებით, მიუხედავად ასაკისა. მე-3 ხარისხის ასთენია (15% ნაცვლად 8%-ისა) და შეკრულობა (6% ნაცვლად 3%-ისა) გვხვდებოდა ცოტა უფრო ხშირად უფროსი ასაკის პაციენტებში. ყველა პაციენტების 15%-ში აღინიშნებოდა ალოპეცია; არც ერთი შემთხვევა მძიმე არ ყოფილა.

## ავტორის სტილი დაცულია

ძირითადი გვერდითი ეფექტი, მიუხედავად ასაკისა, იყო ნეიტროპენია, მსგავსი ჰოსპიტალიზაციის დონეებით უფრო ახალგაზრდა და უფროსი ასაკის პაციენტებისათვის (9% და 10%, შესაბამისად).

### ვინორელბინით ჩატარებული ქიმიოთერაპიის შედარება ტაქსანთან

Carl Richard Meier-მა და მისმა კოლეგებმა ჩატარეს კვლევა, სადაც პაციენტები რანდომიზირებული იყვნენ ყოველკვირეულად 6 კვირის მანძილზე კვირაში 1 ჯერ დასალევი ვინორელბინის (VIN) ან ყოველკვირეულად 8 კვირის მანძილზე ინტრავენური დოცეტაქსელის (DOC) გადასხმა. შემდგომ ნაწილ პაციენტებში არასავალდებულო შეცვლით (X-DOC ნაცვლად X-VIN-ისა) (Mano, 2006). კვლევის პირველადი მიზანი იყო პროგრესირებამდე დროის (TTP) შესწავლა. კვლევის მეორადი მიზანი იყო რემისიის ინდუცირება, გადარჩენადობის და სიცოცხლის ხარისხის შესწავლა. შესწავლილი იყო 122 პაციენტი. კვლევისას გამოვლინდა დოცეტაქსელის ჯგუფში TTP-სადმი უკეთესი ტენდენცია, როგორც საწყისის, ასევე შენაცვლებითი მკურნალობისას. RR ნანახი იყო ორივე მკურნალობისას, მაგრამ პროგრესირება უფრო ხშირი იყო ვინორელბინის ჯგუფში. პაციენტების უმრავლესობას ჰქონდათ უკეთესი RR უფრო X-DOC-თან, ვიდრე X-VIN-თან. საერთო გადარჩენადობა იდენტური იყო მათში, ვინც იღებდნენ მხოლოდ საწყის VIN-ს, DOC-თან შედარებით და იმ ქვეჯგუფებში, რომლებიც იღებდნენ შენაცვლებულ მკურნალობებს. მე-3-4 ხარისხის ტოქსიურობა, უფრო ხშირი იყო VIN -ის შემთხვევაში, განსაკუთრებით ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობა, რასაც შედეგად მოჰყვებოდა მკურნალობის გადადება. დოცეტაქსელის ჯგუფში ტოქსიურობის გამო ადგილი ქონდა მკურნალობის შეწყვეტას. დონეებად დაუხარისხებელი ტოქსიკურობა ერთ-ერთი მიზეზი იყო DOC-ზე უარის თქმისა. ცხოვრების ხარისხის გაუარესება ძირითადად გვხვებოდა პაციენტებში, რომლებსაც ეცვლებოდათ მკურნალობა დოცეტაქსელი ვინორელბინით, ან პირიქით.



## ავტორის სტილი დაცულია

CARLO PALMIERI-მა ჩაატარა კვლევა, სადაც ჩართული იყვნენ პაციენტები მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დიაგნოზით, რომელთაც აღენიშნებოდათ დაავადების პროგრესირება ანტრაციკლინით მკურნალობის შემდეგ (Palmieri et al., 2012). პაციენტები რანდომულად ნაწილდებოდნენ ან დოცეტაქსელზე (100მგ/მ<sup>2</sup> დღე 1 ყოველ 3 კვირაში, ან ვინორელბინზე (25 მგ/მ<sup>2</sup> დღე ყოველ 2 კვირაში. პაციენტებს უფლება ჰქონდათ შეეცვალათ ჯგუფი პროგრესირებისას. კვლევის მიზანი იყო შეესწავლა მკურნალობაზე ობიექტური შედეგი (ORR), დრო პროგრესირებამდე (TTP) და საერთო გადარჩენადობა(OS). ოცდაჩვიდმეტი პაციენტი იყო რანდომიზებული. ორი პაციენტი კვლვიდან გარიცხული იყო პროტოკოლის დარღვევების გამო. დარჩენილი 35 პაციენტიდან 17 იღებდა დოცეტაქსილს და 18 იღებდა ვინორელბინს პროტოკოლის მიხედვით.

ORR იყო 12.5% და 6.0%, შესაბამისად, დოცეტაქსელისთვის და ვინორელბინისთვის. საშუალო დრო პროგრესირებამდე იყო 10,4 კვირა (6-14 კვირის ფარგლებში) დოცეტაქსელის ჯგუფში და 7,6 კვირა (4-11კვირის ფარგლები) ვინორელბინის ჯგუფში ( $p$  .82). RR (განსაზღვრული როგორც სრული პასუხი, ნაწილობრივი პასუხი, ასევე დაავადების სტაბილიზაცია) იყო 44% დოცეტაქსილის ჯგუფში და 12% ვინორელბინის ჯგუფში. საშუალო OS დოცეტაქსელის ჯგუფში იყო 34 კვირა (95% CI, 20.7–48) და 21.2 კვირა (95% CI, 17–25.4) ვინორელბინის ჯგუფში ( $p$  \_ .388). თექვსმეტი პაციენტი გადავიდნენ - 5 დოცეტაქსელიდან ვინორელბინზე და 11 ვინორელბინიდან დოცეტაქსელზე. გადასვლისას ORR იყო 0% ვინორელბინზე და 18% დოცეტაქსელზე გადასვლისას, შესაბამისად, საშუალო TTP იყო 17.3 კვირა (95% CI, 16.3–18.1) და 18,7 კვირა (95% CI, 13.9–23.4) მათთვის, ვინც იღებდნენ ვინორელბინს და დოცეტაქსელს ჯგუფის შეცვლისას. ვინორელბინი, ამავე დროს, გაცილებით უკეთ აიტანებოდა ნაკლები მე-3-4 ტოქსიურობის მოვლენით ( $N$ \_4) ვიდრე დოცეტაქსელი ( $N$ \_27).

## ვინორელბინის შემცველი კომბინირებული ქიმიოთერაპია მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს

Inkeri Elomaa- მ ჩაატარა IIA ფაზის კვლევა, სადაც ტარდებოდა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ვინორელბინით მკურნალობა (Navelbine<sup>®</sup>), რომელიც კომბინირებული იყო ეპირუბიცინთან და ფტორურაცილთან (NEF) ტოქსიურობის და მკურნალობაზე პასუხის დონის შესაფასებლად (Elomaa, Joensuu, & Blomqvist, 2003). ვინორელბინი ეძლეოდათ დოზით 25 მგ/მ<sup>2</sup> 1 დღეს და მე-8 დღეს, ეპირუბიცინი 60 მგ/მ<sup>2</sup> დღე 1 დღეს და ფტორურაცილი 600 მგ/მ<sup>2</sup> დღე 1-ს, 3-კვირიანი ინტერვალებით. კვლევაში ჩართული იყო ორმოცი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტი. მკურნალობას ჩატარდა საშუალოდ 310 ციკლი (საშუალოდ 8), როგორც პირველი რიგის ქიმიოთერაპია. ORR იყო 83% (95% CI 71 \_ 95) (6/40 CR 15%, 27/40 PR 68%). 3 პაციენტში, CNS მეტასტაზები დადგენილი იყო NEF მკურნალობის დროს, რომელთაც ჰქონდათ ნაწილობრივი პასუხი ვისცერალური მეტასტაზების მხრივ. საშუალო დრო პროგრესირებამდე იყო 13 თვე (95% CI 7\_ 19) და შეფასებული საშუალო გადარჩენის დრო იყო 32 თვე. ძირითადი დოზის შემზღუდავი გვერდითი ეფექტი, III-IV ხარისხის ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა აღინიშნა პაციენტების 92% ში. ერთი პაციენტი გარდაიცვალა ნეიტროპენიური სეფსისით. III ხარისხის ინფექცია, რომლებიც საჭიროებდა ჰოსპიტალიზაციას, გამოვლინდა 8 პაციენტში (20%). პაციენტების ნახევარი უჩიოდა საშუალო ხარისხის შეკრულობას, გულისრევას ან სტომატიტს, რომლის მართვა ხდებოდა ადვილად. თითქმის ყველა პაციენტს ჰქონდა III ხარისხის ალოპეცია. ერთ პაციენტთან NEF მკურნალობის დასრულებიდან 2 თვის შემდეგ განვითარდა ფატალური მე-4 ხარისხის გულის უკმარისობა, რომელიც დაკავშირებული იყო ფილტვის არტერიის ემბოლიასთან და რამაც გამოიწვია სიკვდილი. ამ პაციენტს ანამნეზში ჩატარებული ქონდა ადიუვანტურ რეჟიმში ანტრაციკლინით მკურნალობა (CEF სქემით ორი წლით ადრე). მანამდე ჩატარებული იყო II ფაზის კვლევების მსგავსად, სადაც მკურნალობა ტარდებოდა კომბინირებულად ვინორელბინით და ეპირუბიცინით, გაკეთდა დასკვნა, რომ, NEF რეჟიმი ეფექტურია მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს. ამავე დროს, ჰემატოლოგიური

## ავტორის სტილი დაცულია

ტოქსიურობა საჭიროს ხდის დოზის შემცირებას მრავალ პაციენტში. უფრო მეტიც, აუცილებელია კარდიოლოგიური ფუნქციის მონიტორინგი, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებმაც წინასწარი ადიუვანტური მკურნალობა მიიღეს ანტრაციკლინით (Elomaa et al., 2003; Heikki Joensuu et al., 2009).

რანდომიზირებული III ფაზის კვლევა ადარებდა მონო-ქიმიოთერაპიულ რეჟიმში ვინორელბინს და ვინორელბინის კომბინაციას გემციტაბინთან (გემციტაბინი 1,200 მგ/მ<sup>2</sup> + ვინორელბინი 30 მგ/მ<sup>2</sup>, დღეებში 1 და 8) (Martin et al., 2007). სულ კვლევაში ჩართული იყო 252 პაციენტი MBC-თი. კვლევაში ჩართული პაციენტები ანამნეზში ნამკურნალები იყვნენ ანტრაციკლინით და ტაქსანებით. საშუალო PFS (კვლევის მთავარი მიზანი) იყო უფრო მაღალი კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფში (6 თვე *ნაცვლად* 4 თვისა; HR 0.66; P=0.0028). თუმცა, OS იყო მსგავსი (15.9 თვე *ნაცვლად* 16.4 თვისა). ORR იყო უფრო მაღალი პაციენტებისათვის, რომლებიც იღებდნენ გემოციტაბინის და ვინორელბინის კომბინაციას (36% *ნაცვლად* 26%-ისა). ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა უფრო ხშირი იყო კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფში (მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიტროპენია: 61% *ნაცვლად* 44%-ისა; ფებრილური ნეიტროპენია: 11% *ნაცვლად* 6%-ისა). ორივე ნამკურნალები ჯგუფისთვის მე-3 ან მე-4 ხარისხის არაჰემატოლოგიური ტოქსიურობა იყო მსგავსი. ვინორელბინ-გემციტაბინის კომბინაცია შედარებული იყო კაპეციტაბინით მონოქიმიოთერაპიასთან, მცირე III ფაზის კვლევაში, სადაც მხოლოდ 74 პაციენტი იყო თითოეულ ჯგუფში (Verma et al., 2007). შედეგები არ უჩვენებდნენ კომბინაციური მკურნალობის ჯგუფის უპირატესობას. საშუალო PFS კომბინირებული თერაპიის ჯგუფში იყო 5,4 თვე შედარებული 5,2 თვესთან კაპეციტაბინისთვის. ასევე, საშუალო OS (20.4 თვე *ნაცვლად* 22.4 თვისა) და ORR (28.4% *ნაცვლად* 24.3%-ისა) არ იყო მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებული. ნეიტროპენია და სისუსტე უფრო ხშირი იყო ვინორელბინ-გემციტაბინით მკურნალობისას და ხელ-ფეხის სინდრომი - იმ პაციენტებში, რომლებიც კაპეციტაბინს იღებდნენ.

## მასალა და მეთოდები

ნაშრომი წარმოადგენს ღია, რანდომიზებულ პროსპექტულ კვლევას, სადაც დასაკვირვებელი პოპულაცია შეირჩა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებით, რომელთაც არ ქონდათ ჩატარებული ქიმიოთერაპიული მკურნალობა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს გამო. დასაშვები იყო ქიმიოთერაპიული მკურნალობა ანამნეზში პროფილქტიკური მკურნალობის მიზნით. პაციენტებს უნდა ქონოდათ ჰერ-უარყოფითი, ჰორმონ დადებითი, ან ჰორმონ უარყოფითი ძუძუს კიბო, რომელთაც რადიოლოგიული კვლევით დადასტურებული ქონდათ დაავადების რეციდივი, ან შორეული მეტასტაზის არსებობა.

განვიხილოთ საკვლევი მასალა და კვლევის მეთოდები ამოცანების მიხედვით:

### ამოცანა N1 :

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს მომდევნო ხაზებში გამოყენებად მედიკამენტთან (ვინორელბინთან) სტანდარტული ქიმიოთერაპიის შედარება და ოპტიმალური ქიმიოთერაპიის რეჟიმის დადგენა.

### ამოცანა N2:

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში პაკლიტაქსელის ორი სხვადასხვა რეჟიმის და ვინორელბინით მკურნალობის ფონზე მკურნალობის ეფექტურობის შესწავლა (RR), ეფექტური მკურნალობის რეჟიმის გამოვლენა და პროგრესირებისგან თავისუფალი დროის განსაზღვრა (TTP).

## ავტორის სტილი დაცულია

### ამოცანა N 3

სამივე სამკურნალო ჯგუფში გვერდითი მოვლენებისა და მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის შეფასება, რომელიც მოითხოვდა სამკურნალო მედიკამენტის დოზის კორექციას, ან/და მკურნალობის შეწყვეტას;

### ამოცანა N 4

სამივე სამკურნალო ჯგუფში პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის განსაზღვრა და შედარებითი ანალიზის გაკეთება.

### კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები

კვლევაში ჩართული იყვნენ ჰისტოლოგიურად ჰორმონ რეცეპტორ დადებითი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტები, რომელთაც დადასტურებული ქონდათ მეტასტაზური დაავადება რადიოლოგიური კვლევის საფუძველზე. ჰორმონპოზიტიურობა განსაზღვრული იყო პირველადი სიმსივნიდან, ან მეტასტაზიდან აღებული ბიოფსიის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით ესტროგენსა და პროგესტერონზე სულ ცოტა 10 %-ით დადებითი შედეგით. ნეო- ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპია ნებადართული იყო, თუ დაავადების პროგრესირება გამოვლინდებოდა ქიმიოთერაპიის დამთავრებიდან 6 თვის შემდეგ. პაციენტების ასაკი განსაზღვრული იყო  $\geq 18$  წლით. პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა განისაზღვრებოდა ფიზიკური აქტივობის განმსაზღვრავი სტატუსით (ECOG) 0-დან 2-მდე. მკურნალობამდე ხდებოდა ლაბორატორიული მონაცემების განსაზღვრა და კვლევაში მონაწილეობას იღებდნენ პაციენტები, რომელთაც ქონდათ ადექვატური ძვლის ტვინის, ღვიძლის და თირკმლის ფუნქცია. კვლევაში მონაწილეობდნენ პაციენტები, რომელთაც ქონდათ HER2- ნეგატიური დაავადება, ვისცერალური მეტასტაზები (ღვიძლის, ფილტვის, პლევრის, პერიტონეუმის, ცენტრალური ნერვული სისტემის, ელენთის ან თირკმელზედა ჯირკვლების მეტასტაზური დაიზნება). ასევე კვლევაში ერთვებოდნენ პაციენტები, რომელთაც ქონდათ ძვლის გაზომვადი მეტასტაზური დაზიანება სულ ცოტა ერთი სანტიმეტრის

## ავტორის სტილი დაცულია

ზომით. პაციენტები, რომელთაც ქონდათ სხვადასხვა მიზეზით გამოვლენილი ნეიროპათია ასევე ერთვებოდნენ კვლევაში. პაციენტები, რომელთაც ქონდათ მანამდე ჩატარებული მკურნალობა ვინორელბინით ან პაკლიტაქსელით არ მონაწილეობდნენ კვლევაში. ასევე, პაციენტები, რომელთაც ბოლო 4 კვირის განმავლობაში ქონდათ ჩატარებული სხივური თერაპია არ იღებდნენ მონაწილეობას კვლევაში. მანამდე ჩატარებული ჰორმონოთერაპია ნებადართული იყო, როგორც ადრეულ სტადიაზე, ასევე მეტასტაზური მკურნალობის ჩატარების მიზნით.

### კვლევაში არ ჩართვის კრიტერიუმები:

კვლევაში არ ერთვებოდა პაციენტი, რომელსაც სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა ქონდა 3 თვეზე ნაკლები. აღენიშნებოდა თავის ტვინის მეტასტაზური დაზიანება, რომელიც მოითხოვდა აქტიურ მკურნალობას (ქირურგიას ან სხივური თერაპიას), აღენიშნებოდა აქტიური ინფექცია (ჰეპატიტი, ტუბერკულოზი ან სხვა) ან არაკონტროლირებადი თანხლები დაავადება.

### კვლევის ინსტრუმენტი:

კვლევის ამოცანებიდან და მიზნებიდან გამომდინარე შეირჩა პაციენტები,  $\geq 18$  წლის ასაკის ქალები, რომელთაც აქვთ მეტასტაზური ძუძუს კიბო ჰორმონ-დადებითი და Her2/neu უარყოფითი დაავადებით, ან სამმაგად ნეგატიური იმუნური პროფილით და კარგი ზოგადი მდგომარეობა (კვლევის ობიექტი) და არ აქვთ ჩატარებული მეტასტაზური კიბოს გამო ქიმიოთერაპიული მკურნალობა.

ლაბორატორიული მონაცემებით ქონდათ ადექვატური ძვლის ტვინის, ღვიძლის და თირკმლის ფუნქცია (ნეიტროფილები  $>2.0 \times 10^9/L$ ; თრომბოციტები  $>100 \times 10^9/ლ$ ; ჰემოგლობინი  $>10$  გ/დლ; კრეატინინი  $<1$  მგ/დლ, კრეატინინის კლირენსი  $>60$  მლ/წთ. ბილირუბინი  $<1 \times \text{ნზლ}$  (ზედა ლიმიტი ნორმის); AST და ALT  $<5 \times \text{ნზლ}$ ; ტუტეფოსფატაზა  $<5 \times \text{ნზლ}$  ).

## ავტორის სტილი დაცულია

კვლევის დაწყებამდე ხდებოდა სრული ანამნეზის შეგროვება, მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პასუხების სრულყოფილად მოძიება, პაციენტის ზოგადი სტატუსის განსაზღვა, რადიოლოგიურად სამიზნე დაზიანებების განსაზღვრა. კვლევის დაწყებამდე კარდიოექსკოპიის და კარდიოგრამის შეფასება. პაციენტებს კვლევის დაწყებამდე და შემდგომ რეგულარულად უტარდებოდათ ლაბორატორიული კვლევები, მათ შორის პრემენოპაუზურ ქალებს უტარდებოდათ ორსულობის ტესტი და ეძლეოდათ გაფრთხილება ორსულობის თავიდან ასაცილებლად ბარიერული თავდაცვის გამოყენებაზე (იხილეთ პროცედურების დეტალური ცხრილი N1, ცხრილი N2, ცხრილი N3).

ავტორის სტილი დაცულია

კვლევის პერიოდი	სკრინინგი		მკურნალობის პერიოდი (კვირაში 1 ჯერ)					კვლევის დასასრული	დაკვირვება / მონიტორინგი	
			1	2	3	4	მომდევნო კურსები			
მკურნალობის ციკლი							კვლევის ბოლო ვეზიტი	უსაფრთხოების ვიზიტი	საკონტროლო კვლევები	
ვიზიტის დრო	-28 -8 დღე	-7 დან -1 მდე					ბოლო გადასხმიდან 30 დღეში	ბოლო გადასხმიდან 90 დღეში	ყოველ 12 კვირაში 1 ჯერ	
+/- დღეები			± 3	± 3	± 3	± 3	± 7	± 7	± 7	
პროცედურები										
ინფორმირებული თანხმობა	X									
ჩართვის და არჩართვის კრიტერიუმები	X									
ანამნეზის შეკრება	X									



ავტორის სტილი დაცულია

ჩატარებული მკურნალობის ანამნეზი	X	X	X	X	X	X	X	X	
პროცედურები და გამოკვლევები									
გვერდითი მოვლენების შეფასება	X	X	X	X	X	X	X	X	
ცხოვრების ხარისხის კითხვარის შევსება EORTCQLQ-C30		X	X				X	X	
ეხოკარდიოგრამა	X								
12-განხრიანი ელექტროკარდიოგრამა	X						X	X	
სრული ფიზიკალური გასინჯვა	X							X	
სიმპტომების მიხედვით გასინჯვა			X	X	X	X	X		
სიმაღლე, წონა, სასოცოცხოლო მაჩვენებლები	X	X	X	X			X	X	
ზოგადი სტატუსის შეფასება (ECOG)		X	X	X	X	X	X	X	
მკურნალობა ვინორელბინი 25მგ/მ2 1,,8,15 დღეს									
რანდომიზაცია		X							
ქიმიოთერაპია ვინორელბინი 25მგ/მ2 1,,8,15 დღეს		X	X	X			X		
ლაბორატორიული კვლევები									

ავტორის სტილი დაცულია

ორსულობის ტესტი პრემენოპაუზურ ქალებში		X				X			
სისხლის საერთო ანალიზი	X	X	X	X	X	X			
ბიოქიმიური ანალიზი (კრეატინინი, ასტ, ალტ, საერთო და პირდაპირი ბილირუბინი)		X				X			
შარსის საერთო ანალიზი		X				X			
კვლევა ვირუსებზე (HBV, HCV, HIV)	X								
მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება									
გულმკერდის და მუცლის ღრუს კტ კვლევა (+/-მრ გამოსახვა კლინიკური ჩვენების მიხედვით) 3 თვეში 1 ჯერ	X						X	X	X

ცხრილი N 1 ვინორელზინი 25მგ/მ2 1,8,15 დღეს ყოველ 28 - ე დღეს

ავტორის სტილი დაცულია

კვლევის პერიოდი	სკრინინგი		მკურნალობის პერიოდი 3 კვირაში 1 ჯერ ციკლი					კვლევის დასასრული	დაკვირვება/მონიტორინგი	
			1	2	3	4	მომდევნო კურსები			
მკურნალობის ციკლი							კვლევის ბოლო ვეზიტი	უსაფრთხოების ვიზიტი	საკონტროლო კვლევები	
ვიზიტის დრო	-28 -8 დღე	-7 დან -1 მდე					ბოლო გადასხმიდან 30 დღეში	ბოლო გადასხმიდან 90 დღეში	ყოველ 12 კვირაში 1 ჯერ	
+/- დღეები			± 3	± 3	± 3	± 3	± 7	± 7	± 7	
პროცედურები										
ინფორმირებული თანხმობა	X									
ჩართვის და არჩართვის კრიტერიუმები	X									
ანამნეზის შეკრება	X									

ავტორის სტილი დაცულია

ჩატარებული მკურნალობის ანამნეზი		X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>პროცედურები და გამოკვლევები</b>										
გვერდითი მოვლენების შეფასება		X	X	X	X	X	X	X	X	
ცხოვრების ხარისხის კითხვარის შევსება EORTCQLQ-C30		X	X		X		X	X		
ეხოკარდიოგრამა		X								
12-განხრიანი ელექტროკარდიოგრამა		X		X		X		X		
სრული ფიზიკალური გასინჯვა		X						X		
სიმპტომების მიხედვით გასინჯვა			X	X	X	X	X			
სიმალე, წონა, სასოცოცხოლო მაჩვენებლები		X	X	X	X	X	X	X		
ზოგადი სტატუსის შეფასება (ECOG)		X	X	X	X	X	X	X		
<b>მკურნალობა 3 კვირაში 1 ჯერ პაკლიტაქსელით</b>										
რანდომიზაცია			X							
ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელი 175მგმ2 ყოველ 22-ე დღეს			X	X	X	X	X			
<b>ლაბორატორიული კვლევები</b>										
ორსულობის ტესტი პრემენოპაუზურ ქალებში			X	X	X	X	X			

ავტორის სტილი დაცულია

სისხლის საერთო ანალიზი	X	X	X	X	X	X			
ბიოქიმიური ანალიზი (კრეატინინი, ასტ, ალტ, საერთო და პირდაპირი ბილირუბინი)		X	X	X	X	X			
შარსის საერთო ანალიზი		X	X	X	X	X			
კვლევა ვირუსებზე (HBV, HCV, HIV)	X								
მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება									
გულმკერდის და მუცლის ღრუს კტ კვლევა (+/-მრ გამოსახვა კლინიკური ჩვენების მიხედვით)	X			X			X	X	X

ცხრილი N2 პროცედურების პაკლიტაქსელი 3 კვირაში 1 ჯერ ჯგუფში

ავტორის სტილი დაცულია

კვლევის პერიოდი	სკრინინგი		მკურნალობის პერიოდი (კვირაში 1 ჯერ)					კვლევის დასასრული	დაკვირვება/მონიტორინგი	
			1	2	3	4	მომდევნო კურსები			
მკურნალობის ციკლი							კვლევის ბოლო ვეზიტი	უსაფრთხოების ვიზიტი	საკონტროლო კვლევები	
ვიზიტის დრო	-28 -8 დღე	-7 დან -1 მდე					ბოლო გადასხმიდან 30 დღეში	ბოლო გადასხმიდან 90 დღეში	ყოველ 12 კვირაში 1 ჯერ	
+/- დღეები			± 3	± 3	± 3	± 3	± 7	± 7	± 7	
პროცედურები										
ინფორმირებული თანხმობა	X									
ჩართვის და არჩართვის კრიტერიუმები	X									
ანამნეზის შეკრება	X									

ავტორის სტილი დაცულია

ჩატარებული მკურნალობის ანამნეზი	X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>პროცედურები და გამოკვლევები</b>									
გვერდითი მოვლენების შეფასება	X	X	X	X	X	X	X	X	
ცხოვრების ხარისხის კითხვარის შევსება EORTCQLQ-C30		X	X			X		X	
ეხოკარდიოგრამა	X								
12-განხრიანი ელექტროკარდიოგრამა	X			X		X		X	
სრული ფიზიკალური გასინჯვა	X							X	
სიმპტომების მიხედვით გასინჯვა		X	X	X	X	X			
სიმალე, წონა, სასოცოცხლო მაჩვენებლები	X	X	X	X	X	X		X	
ზოგადი სტატუსის შეფასება (ECOG)		X	X	X	X	X		X	
<b>მკურნალობა კვირაში 1 ჯერ პაკლიტაქსელით</b>									
რანდომიზაცია		X							
ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელი 80მგმ2 კვირაში 1 ჯერ		X	X	X	X	X			
<b>ლაბორატორიული კვლევები</b>									
ორსულობის ტესტი პრემენოპაუზურ ქალებში		X				X	X		

ავტორის სტილი დაცულია

სისხლის საერთო ანალიზი	X	X	X	X	X	X			
ბიოქიმიური ანალიზი (კრეატინინი, ასტ, ალტ, საერთო და პირდაპირი ბილირუბინი)		X				X	X		
შარსის საერთო ანალიზი		X				X	X		
კვლევა ვირუსებზე (HBV, HCV, HIV)	X								
მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება									
გულმკერდის და მუცლის ღრუს კტ კვლევა (+/-მრ გამოსახვა კლინიკური ჩვენების მიხედვით)	X				X			X	X

**ცხრილი N 3 პაკლიტაქსელი 80მგ/მ2 კვირაში 1 ჯერ**

კვლევის დაწყებამდე ზემოთ აღნიშნული მიზნები და ამოცანები განხილულ იქნა მულტიდისციპლინურ შეხვედრაზე, რომელსაც ესწრებოდნენ ონკოლოგები, ფსიქოლოგი, პაციენტთა უფლებების დამცველი - სოციალური მუშაკი და იურისტი. შეხვედრაზე განხილულ იქნა რანდომიზაციის პროცესი, კვლევისას სამკურნალო პრეპარატები და სქემები. კვლევა მიჩნეული იქნა უსაფრთხოდ, ეთიკურად გამართულად და მეცნიერულად გამართლებულად.



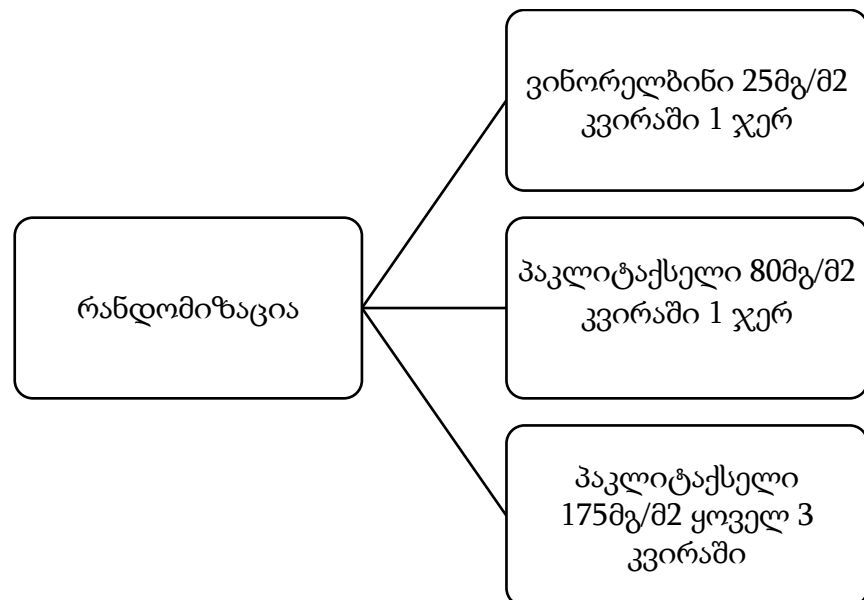
## ავტორის სტილი დაცულია

ჩვენ მიერ ჩატარებული ღია რანდომიზებული კვლევისას ჩვენ შევადარეთ ერთკომპონენტური, ორი სხვადასხვა მედიკამენტით ქიმიოთერაპია სამ სხვადასხვა რეჟიმში.

კვლევის ამოცანებისა და მიზნების მისაღწევად პაციენტები რანდომიზდნენ პროპორციით 2:2:1- თან I, II, III სქემით მიხედვით (იხ. ცხრილი N 4):

- სქემა I - ინტრავენური ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელით 175მგ/მ<sup>2</sup> სამ კვირაში 1 ჯერ 4-6 კურსი.
- სქემა II - ინტრავენური ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელით 80მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1 ჯერ 12-24 კვირა.
- სქემა III - ინტრავენური ქიმიოთერაპია ვინორელბინით 25მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში ჯერ სამი კვირა, ყოველ 28- ე დღეს 4-6 კურსი.

### ცხრილი N 4 რანდომიზაცია



რანდომიზაცია ხდებოდა კონვერტის პრინციპით, რაც გულისხმობდა შემდეგს: დაბეჭდილი იყო ნუმერაცია: „I“, „II“ და „III“, რაც თავისმხრივ გულისხმობდა „I“-

## ავტორის სტილი დაცულია

პაკლიტაქსელი 175მგ/მ2 3 კვირაში 1 ჯერ, „II“- პაკლიტაქსელი 80მგ/მ2 კვირაში 1 ჯერ და „III“ - ვინორელბინი 25მგ/მ2 1,8,15 დღეს ყოველ 28-ე დღეს. აღნიშნული ციფრები ინახებოდა კონვერტში დახურულ მდგომარეობაში და ამოცნობა იყო შეუძლებელი. პაციენტის ჩართვის კრიტერიუმების დაკმაყოფილების შემდგომ ხდებოდა რანდომულად კონვერტის ამორჩევა, კონვერტის გახსნა და ნუმერაციის მიხედვით მკურნალობის შერჩევა, რათა რანდომიზაცია ყოფილიყო მიღწეული.

მედიკამენტის დოზის გამოთვლა ხდებოდა ე.წ. მოსტელერის სხეულის ზედაპირის ფართობის (BSA) ფორმულის მიხედვით (იხილეთ ქვემოთ) გამოთვლით, რომელიც გამოითვლება წონის და სიმაღლის ნამრავლის შეფარდებით 3600-თან და ფესვის ამოღებით მიღებული ციფრიდან:

$$\text{Mosteller} : = \sqrt{\frac{\text{სიმაღლე (სმ)} \times \text{წონა (კგ)}}{3600}}$$

მკურნალობის პროცესში დეტალურად ხდებოდა მკურნალობით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების აღწერა გვერდითი მოვლენების საერთო ტერმინოლოგიის კრიტერიუმების (CTCAE-ს) ხარისხის მიხედვით.

ზოგადი სტატუსის შეფასება ხდებოდა ECOG-ის (ონკოლოგთა აღმოსავლეთის გაერთიანების ჯგუფი) მიხედვით:

ხარისხი	ECOG ზოგადი სტატუსი
0	სრულიად აქტიური, შეუძლია შეუფერხებლად შეასრულოს იგივე აქტივობები, რომლებსაც დაავადებამდე ასრულებდა;

## ავტორის სტილი დაცულია

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.

მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე, ან ტოქსიურობის გამოვლენამდე, ან პაციენტის მიერ მკურნალობაზე უარის გამოთქმამდე. სისხლის საერთო ანალიზი პაციენტებს უტარდებოდათ თითოეულ დოზირებამდე 24 საათის განმავლობაში. თუ პაციენტს აღენიშნებოდა ნეიტროპენიის ან თრომბოციტოპენიის მეორე ხარისხი ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ან ვინორელბინის გადასხმა არ ხდებოდა ანალიზების გამოსწორებამდე. არ ხდებოდა დოზის რედუცირება მე-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენის გამოვლენისას. იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდებოდა მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიტროპენია, ან თრომბოციტოპენია ვინორელბინი ან პაკლიტაქსელის გადასხმა განახლდებოდა მომდევნო კურსზე. პროფილაქტიკურად ანტიემეტური მედიკამენტების სახით პაციენტებს ეძლეოდათ პრემედიკაციაში

## ავტორის სტილი დაცულია

ორალური 5-ჰიდროქსიტრიპტამინი<sup>3</sup> რეცეპტორის ანტაგონისტი (ონდანსეტრონი) (იხილეთ დანართი N1, დანართი N 2 და დანართი N3) და დამატებით ეძლეოდათ რეკომენდაცია გულისრევა/ღებინების შემთხვევაში მის გამოყენებაზე. კორტიკოსტეროიდები ასევე გამოიყენებოდა ანტიემეტური თერაპიის მიზნით. გრანულოციტ-მასტიმულირებელი ზრდის ფაქტორი გამოიყენებოდა პაციენტებში, რომელთაც განუვითარდებოდათ ფებრილური ნეიტროპენია, ან ნეიტროპენიული ინფექცია. ქიმიოთერაპიის პარალელურად ენდოკრინული თერაპია, ან რადიოთერაპია არ იყო ნებადართული. პაციენტები, რომელთაც მკურნალობის დროს დამატებით დასჭირდებოდა სხივური თერაპია ჩაითვლებოდნენ მკურნალობაზე პროგრესირებულად და ხდებოდა მიმდინარე მკურნალობის შეწყვეტა.

მკურნალობის მსვლელობისას მკურნალობის რადიოლოგიური მონაცემების შეფასება და საბაზისო კვლევასთან შედარება ხდებოდა RECIST1.1 -ის, ანუ შედეგების შეფასების კრიტერიუმები სოლიდურ სიმსივნეებში, მიხედვით.

მკურნალობის შემდგომ ხორციელდებოდა პაციენტების მონიტორინგი სულ ცოტა დაავადების პროგრესირებამდე, რათა მომხდარიყო დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდის იდენტიფიცირება.

### სტატისტიკური მეთოდები

კვლევის ძირითადი მიზანი იყო სიმსივნის პასუხი მკურნალობაზე (RR) და დრო დაავადების პროგრესირებამდე (TTP). ასევე კვლევის მიზანი იყო მკურნალობასთან ასოცირებული ტოქსიურობის შესწავლა. TTP-ს შეფასება ხდებოდა კვლევაში ჩართვის დღიდან დაავადების პირველი პროგრესირების თარიღამდე, ან პაციენტის ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილამდე. პაციენტები, რომლებმაც ჩაიტარეს მკურნალობა, გადადიოდნენ მონიტორინგზე დაავადების პირველ პროგრესირებამდე. კვლევისას ძირითადად

## ავტორის სტილი დაცულია

ფასდებოდა ორი ძირითადი მაჩვენებელი: 1. ისაზღვრებოდა ყოველკვირეულ ვინორელბინს ქონდა თუ არა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად უკეთესი პასუხი მკურნალობაზე ვიდრე პაკლიტაქსელს 3 კვირაში 1 ჯერ ან ყოველკვირეულ პაკლიტაქსელს.

პაციენტებს, რომელთაც არ აღენიშნათ დაავადების პროგრესირება - ითვლიდნენ იმ დღიდან, როდესაც ისინი ბოლოს იყვნენ დაავადებისგან თავისუფალი. კვლევა დაფუძნებული იყო მიზნებზე: (1) განსაზღვრულიყო იყო თუ არა ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის შედეგები მნიშვნელოვნად მაღალი RR-ის მიხედვით 3-კვირიან პაკლიტაქსელთან ან ყოველკვირეულ ვინორელბინთან შედარებით. (2) რანდენად განსხვავებული იქნებოდა TTP ზემოთ აღნიშნული სამი სხვადასხვა რეჟიმით მკურნალობისას. იქნებოდა თუ არა განსხვავებული ტოქსიური პროფილი და რა გავლენას იქონიებდა ტოქსიურობა ცხოვრების ხარისხზე. ასევე, რეჟიმის დარვევას ან დოზის რედუცირებას ექნებოდა თუ არა გავლენა მკურნალობის შედეგებზე.

TTP -ის შეფასება ხდებოდა კაპლან-მეიერის მეთოდით და სტრატეგიკაციული ტესტი გამოიყენებოდა სამ სამკურნალო ჯგუფს შორის პოტენციური სხვაობების აღმოსაჩენად. Cox რეგრესიის ანალიზი ტარდებოდა, რათა დადგენილიყო პოტენციური გავლენა TTP-ის შემდგომ პროგნოსტულ ფაქტორებზე: ასაკი ( $>55$  წელი,  $< 55$  წელი), ფუნქციური სტატუსი ( $>80\%$ ,  $<80\%$ ), მეტასტაზირების ადგილები (მხოლოდ ძვალი, არა მხოლოდ ძვალი), მანამდე ჩატარებული ქიმიოთერაპია ადიუვანტურ რეჟიმში (დიახ/არა), ესტროგენ რეცეპტორის სტატუსი (პოზიტიური, ნეგატიური, დაუზუსტებელი), დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი ( $>12$  თვე,  $< 12$  თვე) და ჩატარებული ჰორმონოთერაპიიდან დრო ( $>6$  თვეზე,  $< 6$  თვეზე).

მკურნალობის ეფექტი ფასდებოდა RECIST 1.1 გაიდლაინის მიხედვით. RECIST 1.1 არის წესები, რომლის მიხედვითაც ხდება რადიოლოგიური მონაცემების შეფასება და მკურნალობაზე მიღებული შედეგების განსაზღვრა. საბაზისო კვლევასთან მომდევნო

## ავტორის სტილი დაცულია

რადიოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შედარებით განისაზღვრება კიბოს მქონე პაციენტების მკურნალობაზე პასუხი: მკურნალობაზე დაავადების სრული პასუხი, ნაწილობრივი პასუხი, დაავადების სტაბილიზაცია ან დაავადების პროგრესირება.

დაავადების პროგრესირებად ითვლება, როდესაც სამიზნე მოცულობის ზრდა ხდება საბაზისო კვლევასთან შედარებით  $\geq 20\%$ -ით.

სამიზნე მოცულობის შემცირება  $\geq 30\%$ -ით ითვლება დაავადების ნაწილობრივი პასუხად, ხოლო დაავადების სტაბილიზაციად ითვლება, როდესაც დაავადება მერყეობს დაავადების პროგრესირებასა და ნაწილობრივ პასუხს შორის. რაც შეეხება დაავადების სრულ პასუხს მკურნალობაზე, იგი განისაზღვება, როგორც მკურნალობის შემდგომ ყველა წარმონაქმნის გაქრობით.

როდესაც დაავადება კვლავ გაჩნდება სრული პასუხის შემდგომ განისაზღვრება, როგორც დაავადების პროგრესირება.

ჩვენს მიერ რადიოლოგიური მონაცემების შესწავლა მოხდა ამ კრიტერიუმებზე დაყრდნობით.

უსაფრთხოება ფასდებოდა NCI- Common Toxicity Criteria version Randomisation (2:2:1)

მიხედვით, პროცედურის მინიმიზაციისა და შემდგომი ფაქტორების

გათვალისწინებით : მანამდე გამოყენებული მკურნალობა (დიახ/არა), ვისცერალური

მეტასტაზები ( დიახ/არა)

### კვლევის შეფასება

ყველა წარმონაქმნის (ეს იქნებოდა გაზომვადი თუ არაგაზომვადი) შეფასება ხდებოდა 3 კურსში 1 ჯერ სოლიდური სიმსივნეების შედეგების შეფასების კრიტერიუმების მიხედვით (RECIST; version 1.1). შეფასების იგივე მეთოდი და ტექნიკა გამოიყენებოდა საბაზისო კვლევისას. სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT) და მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვა (MRI) ინტრავენური კონტრასტირებით იყო პრიორიტეტული, თუ არ გამოვლინდებოდა კონტრასტირების უკუჩვენება. ჩონჩხის სცინტიგრაფია ტარდებოდა ჩვენების მიხედვით, ძვლების მეტასტაზური დაზიანებაზე ექვის დროს,

## ავტორის სტილი დაცულია

ძვლებში ტკივილის მომატებისას, ტუტე ფოსფატაზას დონის მატებისას ან კალციუმის კონცენტრაციის მატებისას ან ძვლის პათოლოგიური მოტეხილობის შემთხვევაში.

სიმსივნის საბოლოო პასუხი მკურნალობაზე და პასუხის ხანგრძლივობა (დრო სრული პასუხიდან [CR] ან ნაწილობრივი პასუხიდან [PR] დაავადების პროგრესირებამდე/სიკვდილამდე) შედარდა აღწერილი სტატისტიკის მიხედვით.

კლინიკურ სარგებელზე პასუხი დაფუძნებული იყო EORTCQLQ-C30-ის ყველა, სამივე ჯაჭვზე ფიზიკურ, სოციალურ-ფუნქციურ და გლობალური სიცოცხლის ხარისხზე მიღწეულ პასუხზე. პასუხი დომეინზე განისაზღვრებოდა, თუ მომდევნო ორი მდგომარეობებიდან ერთი მაინც აღინიშნებოდა : (1) საწყისი მაჩვენებლის 80 ან მეტი შენარჩუნება საშუალოდ 9-12 კვირის მანძილზე მეტი ან ტოლი 80-ის, (2) საწყისი მაჩვენებელი <80 და 9-12 კვირის მანძილზე 50 ან მეტი, რომელიც არ გაუარესებულა საწყისი მაჩვენებლიდან 10 ქულაზე მეტით. სიცოცხლის ხარისხთან დაკავშირებული გადარჩენადობის დათვლა ხდებოდა სიცოცხლის ხარისხის დროის შეფასების მეთოდით დაავადების სიმპტომებისა და მკურნალობის ტოქსიურობის გარეშე (Q-TWiST).

ყოველივე ზემოთ ჩამოთვლილი მონაცემების იდენტიფიცირებისა და შემდგომი ანალიზისთვის შეიქმნა მონაცემთა ბაზა, რომელშიც პაციენტთა დეტალური მონაცემების შეგროვება ხდებოდა ცხრილში და განახლება ხდებოდა რეგულარულად. მიღებული მასალის მიხედვით გამოყოფილ იქნა პაციენტთა სამი ჯგუფი და მოხდა მათი შედარებითი ანალიზი, რის საფუძველზე შეფასდა კვლევის შედეგების სარწმუნოობა, სადაც p სიდიდის მაჩვენებელი მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

### კვლევის შედეგები და განსჯა

მკურნალობა ტარდებოდა ღია, რანდომიზებული კვლევით, პაციენტების რანდომიზაცია ხდებოდა პროპორციით 2:2:1, რათა მიეღოთ ინტრავენური მკურნალობა სამ კვირაში

## ავტორის სტილი დაცულია

ერთხელ პაკლიტაქსელით 175მგ/მ2 დოზირებით, ან ყოველკვირეულად პაკლიტაქსელით 80მგ/მ2, ან ვინორელბინი დოზით 25მგ/მ2 კვირაში 1 ჯერ 1, 8, 15 დღეს 4 კვირაში 1 ჯერ. მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე, ან ტოქსიურობის გამოვლენამდე, ან პაციენტის მიერ მკურნალობაზე უარის გამოთქმამდე. სისხლის საერთო ანალიზი პაციენტებს უტარდებოდათ თითოეულ დოზირებამდე 24 საათის განმავლობაში. თუ პაციენტს აღენიშნებოდა ნეიტროპენიის ან თრომბოციტოპენიის მეორე ხარისხი ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ან ვინორელბინის გადასხმა არ ხდებოდა ანალიზების გამოსწორებამდე. არ ხდებოდა დოზის რედუცირება მე-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენის გამოვლენისას. იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდებოდა მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიტროპენია, ან თრომბოციტოპენია ვინორელბინი ან პაკლიტაქსელის გადასხმა განახლდებოდა მომდევნო კურსზე. პროფილაქტიკურად ანტიემეტური მედიკამენტების სახით პაციენტებს ეძლეოდათ პრემედიკაციაში ორალური 5-ჰიდროქსიტრიპტამინიზ რეცეპტორის ანტაგონისტი (ონდანსეტრონი) და დამატებით ეძლეოდათ რეკომენდაცია გულისრევა/ღებინების შემთხვევაში მის გამოყენებაზე. კორტიკოსტეროიდები ასევე გამოიყენებოდა ანტიემეტური თერაპიის მიზნით. გრანულოციტ-მასტიმულირებელი ზრდის ფაქტორი გამოიყენებოდა პაციენტებში, რომელთაც განუვითარდებოდათ ფებრილური ნეიტროპენია, ან ნეიტროპენიული ინფექცია. ქიმიოთერაპიის პარალელურად ენდოკრინული თერაპია, ან რადიოთერაპია არ იყო ნებადართული. პაციენტები, რომელთაც მკურნალობის დროს დამატებით დასჭირდებოდა სხივური თერაპია ჩაითვლებოდნენ მკურნალობაზე პროგრესირებულად და ხდებოდა მიმდინარე მკურნალობის შეწყვეტა.

## განსჯა

2014 წლის აპრილიდან 2015 წლის აპრილამდე კვლევაში ჩაერთო 95 ქალი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დიაგნოზით (ყოველკვირეული ვინორელბინი, ყოველკვირეული პაკლიტაქსელი ან 3-კვირინი პაკლიტაქსელი). მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე



## ავტორის სტილი დაცულია

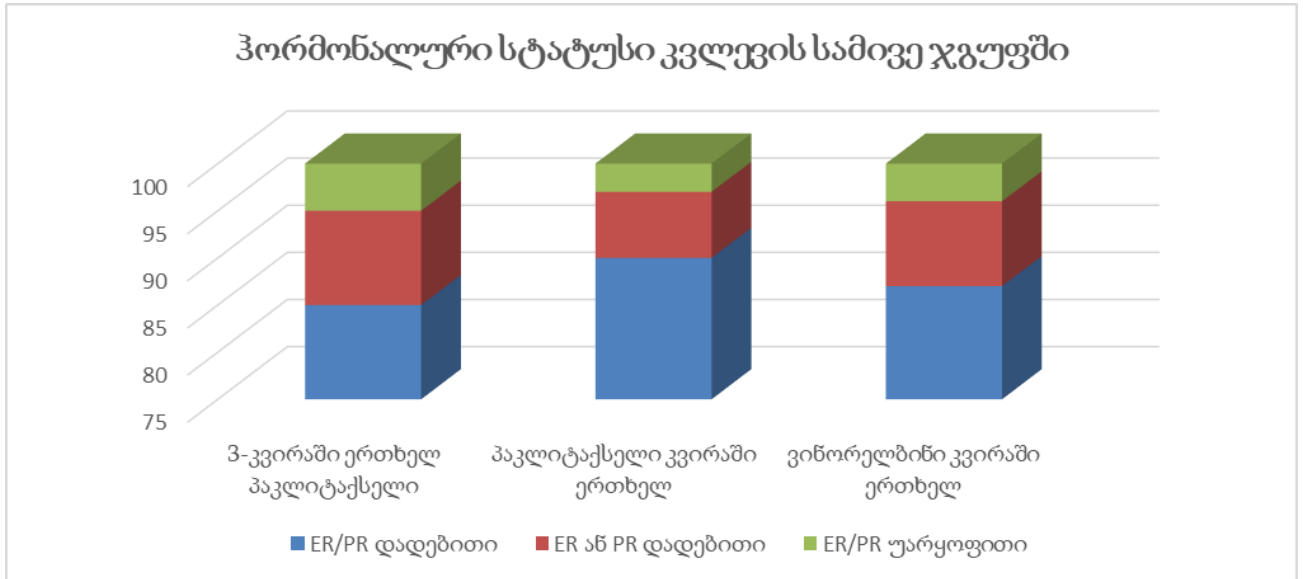
პაციენტების საწყისი დემოგრაფიული, თუ დაავადების მაჩვენებლები თანაბრად იყო წარმოდგენილი სამკურნალო ჯგუფებში. ჩართვისას პაციენტების უმრავლესობას თითოეულ ჯგუფში (დაახლოებით 85%) აღენიშნებოდათ გაზომვადი სიმსივნური წარმონაქმნი დადგენილი, როგორც ვისცერალური დაზიანების მქონე, დაავადება მრავლობითი მეტასტაზური კერებით და ძვლების მეტასტაზური დაზიანება. პაციენტების უმრავლესობას (53%) თითოეულ ჯგუფში, ჩატარებული ქონდა ანთრაციკლინით მკურნალობა ადიუვანტურ რეჟიმში და 17% აღენიშნებოდა ანთრაციკლინ-რეზისტენტული ძუძუს კიბო, დადგენილი როგორც დაავადების პროგრესირება მკურნალობის დროს, ან ანთრაციკლინის ბოლო დოზიდან 6 თვის განმავლობაში.

ყველა პაციენტთან ჩატარდა უსაფრთხოების ანალიზი. თითოეულ პაციენტთან ყველა გვერდითი მოვლენის მაქსიმალური ხარისხი იყო შეფასებული თითოეული ციკლის შემდგომ. გვერდითი მოვლენის ხარისხის განსაზღვრა ხდებოდა გვერდითი მოვლენების აღწერა გვერდითი მოვლენების საერთო ტერმინოლოგიის კრიტერიუმების (CTCAE-ს) ხარისხის მიხედვით. კვლევა ჩატარდა არსებული ჰელსინკის დეკლარაციის მიხედვით . (Declaration of Helsinki, the International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice)

## კვლევის შედეგები

ნაშრომს საფუძვლად უდევს მეტასტაზური ძუძუს კიბოთი დაავადებული 95 პაციენტის კვლევის შედეგები.

ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა რადიოლოგიურად დადასტურებული მეტასტაზური ძუძუს კიბო. იმუნოჰისტოქიმიურად დადასტურებული Her2/neu უარყოფითი ფენოტიპი. ჰორმონალური სტატუსი ამათგან 14 %-ს ქონდა ნეგატიური, ხოლო დანარჩენ 86% ER/PR დადებითი ფენოტიპი (ცხრილი N 5).



**ცხრილი N 5 ჰორმონალური სტატუსი**

ამ პაციენტთაგან 4% იყო ადგილობრივად არაოპერაბელური ძუძუს კიბოს მქონე, 6% იყო მეტასტაზებით ძვლებში, ხოლო 90% პაციენტებს ქონდათ ვისცერალური მეტასტაზები, ამათგან ვისცერალური კრიზი აღენიშნებოდა 80%-ს.

ყველა მათგანისთვის კვლევისას ჩატარებული ქიმიოთერაპია იყო მეტასტაზური მიზნით პირველი ხაზი. ამათგან 45% ჩატარებული ქონდა ქიმიოთერაპიული მკურნალობა პროფილაქტიკური მიზნით ანტრაციკლინის შემცველი პრეპარატებით, მათ ნახევარს (50%) ჩატარებული ქონდა ქიმიოთერაპიისას ტაქსანის შემცველი პრეპარატებით. შვიდ პაციენტს ჩატარებული ქონდა ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელი 80მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1 ჯერ, ორ პაციენტს ჩატარებული ქონდა ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელი 175მგ/მ<sup>2</sup> ყოველ 22-ე დღეს, ხოლო 11 პაციენტს ჩატარდა ქიმიოთერაპია დოცეტაქსელით ყოველ 22-ე დღეს. არც ერთ მათგანს მიღებული არ ქონდა ქიმიოთერაპია ვინორელბინის შემცველი პრეპარატებით.

პაციენტები რანდომიზირდნენ პროპორციით 2:2:1- თან და უტარდებოდათ ქიმიოთერაპია რანდომულად სამი სხვადასხვა სქემის მიხედვით:

სქემა I - ინტრავენური ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელით 175მგ/მ<sup>2</sup> სამ კვირაში 1 ჯერ 6-8 კურსი.

## ავტორის სტილი დაცულია

სქემა II - ინტრავენური ქიმიოთერაპია პაკლიტაქსელით 80მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1 ჯერ 12-24 კვირა.

სქემა III - ინტრავენური ქიმიოთერაპია ვინორელბინით 25მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში ჯერ სამი კვირა, ყოველ 28- ე დღეს 6-8 კურსი.

კვლევაში ჩართვამდე ფასდებოდა პაციენტების ზოგადი სტატუსი, ტარდებოდა საბაზისო რადიოლოგიური კვლევები, რომელიც მოიცავდა კომპიუტერულ ტომოგრაფიას, მაგნიტურ რეზონანსულ გამოსახვას და ულტრაბგერით კვლევას. თუ საბაზისო კვლევისას მომატებული იყო ონკომარკერი, ხდებოდა მონიტორინგისა და კლინიკური და რადიოლოგიური სურათის შესაბამისობის დასადგენად დინამიკაში კვლევა ყოველი სამი კურსის შემდგომ.

რადიოლოგიული კვლევისას გამოყენებულ იქნა RECIST 1.1 (სოლიდური სიმსივნეების შედეგების შეფასების) კრიტერიუმი.

კვლევაში ჩართული პაციენტების აბსოლუტური უმრავლესობა იყო ქალი. საშუალო ასაკი იყო 58 წელი (38-79 წლები).

### კვლევისას ჩატარებული მკურნალობა:

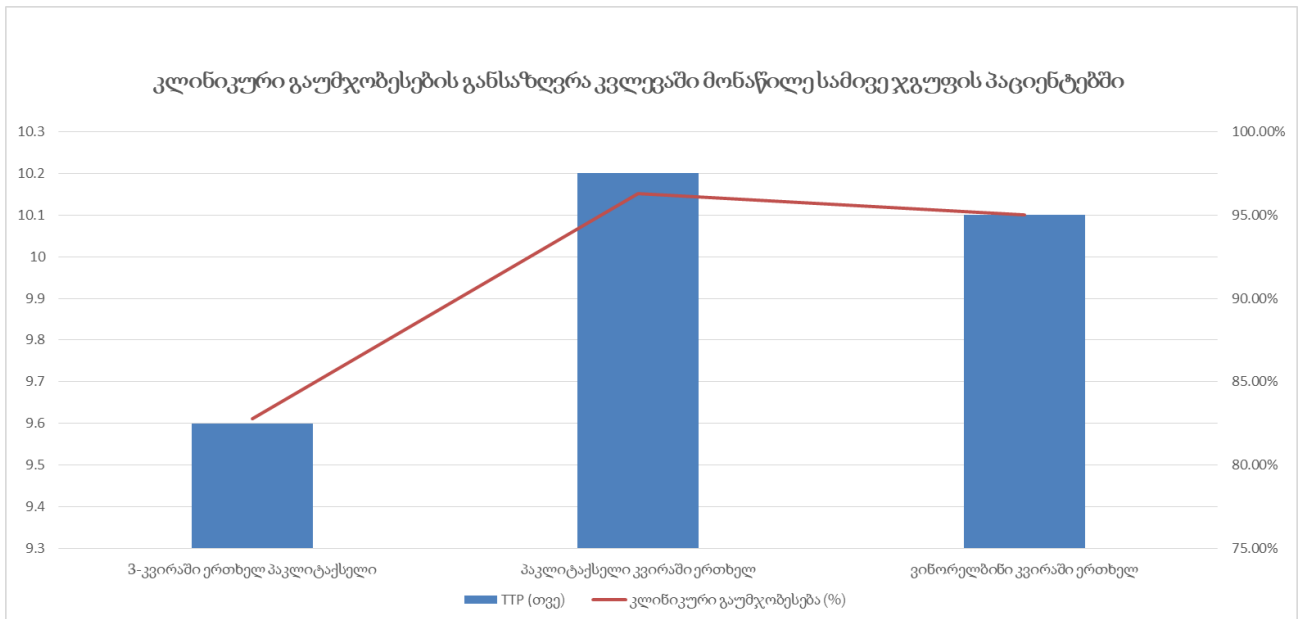
საბოლოო ანალიზის დასრულების თარიღი იყო 2019 წლის დეკემბერი. ამ დროისთვის ყველა პაციენტს შეწყვეტილი ქონდა კვლევაში მკურნალობა. მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 5.5 თვე (3-დან 8.2 თვემდე) და ჩატარებული ციკლების საშუალო რაოდენობა იყო 6 ციკლი. საერთო ჯამში, 48 პაციენტმა (55%) მიიღო 6 ციკლი, 29 (28%) მიიღო- 8 ციკლი და 18 -მა (17%) მიიღო  $\leq$ 3 ციკლი.

კვლევაში ჩართული პაციენტების ძირითადი ნაწილი იყო ჰორმონ დადებითი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტები (იხ. ცხრილი N6).

ცხრილი N 6 ჰორმონალური სტატუსის მიხედვით გადანაწილება

ჰორმონალური სტატუსის მიხედვით გადანაწილება	3-კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელი პაციენტების %	პაკლიტაქსელი კვირაში ერთხელ პაციენტების %	ვინორელბინი კვირაში ერთხელ პაციენტების %
ER/PR დადებითი	85	90	87
ER ან PR დადებითი	10	7	9
ER/PR უარყოფითი	5	3	4

პაციენტთა 83%-ს ჩაუტარდა დაგეგმილი ქიმიოთერაპია სამი სხვადასხვა რეჟიმით, რის მონაცემებზე დაყრდნობითაც შეფასდა კვლევის ძირითადი მიზანი და განისაზღვრა მკურნალობისას დაავადების პროგრესირებამდე დრო (TTP) და შეფასდა მკურნალობით გამოწვეული შედეგის (RR). (ცხრილი N 7 )



ცხრილი N 7 კლინიკური გაუმჯობესების განსაზღვრა კვლევაში მონაწილე სამივე ჯგუფის პაციენტებში

## ავტორის სტილი დაცულია

აღმოჩნდა, რომ პაციენტთა იმ ჯგუფში, სადაც მკურნალობდა მიმდინარეობდა პაკლიტაქსელით 3 კვირაში ერთხელ რეჟიმში, პროგრესირებამდე დრო (TTP) იყო 9,6 თვე (95% CI, 9.2–10). ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ჯგუფში პროგრესირებამდე დრო იყო 10,2 (95% CI, 8.9–11.5) თვე, ხოლო ვინორელბინის ჯგუფში იყო 10,1 თვე (95% CI, 9.1–11.1) (იხ. ცხრილი N2). აღნიშნული მონაცემებით დაავადების პროგრესირებამდე დროის მხრივ სამივე სამკურნალო ჯგუფში ფაქტიურად კლინიკურად განსხვავებული მონაცემები არ გამოვლინდა, შეინიშნებოდა ტენდენცია პაკლიტაქსელის 3 კვირაში ერთხელ გამოყენების ნაკლები ეფექტურობის, ხოლო ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის და ყოველკვირეული ვინორელბინის სამკურნალო ჯგუფებში ფაქტიურად მსგავსი შედეგები გამოვლინდა (10,2 და 10,1 თვე შესაბამისად).

### ცხრილი N 8 სიმსივნის პასუხი მკურნალობაზე (RR)

მკურნალობის რეჟიმი	პაციენტთა N	შედეგი (%) (RR)	95% CI	P
პაკლიტაქსელი 3 კვირაში 1 ჯერ	32	82,8	80.1-85.5	.017
პაკლიტაქსელი კვირაში 1 ჯერ	36	96.3	94.1-98.5	.013
ვინორელბინი კვირაში 1 ჯერ	17	95	94.2-95.2	.009

## ავტორის სტილი დაცულია

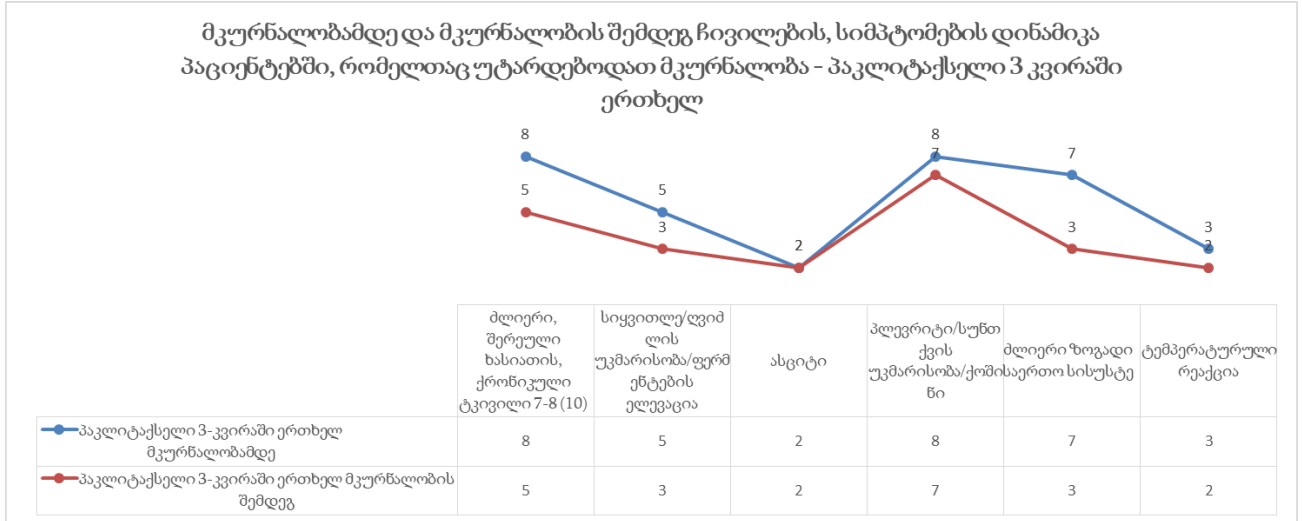
ცხრილი N 9 TTP (პროგრესირებამდე დრო) და კლინიკური გაუმჯობესება

მკურნალობის რეჟიმი	3-კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელი	პაკლიტაქსელი კვირაში ერთხელ	ვინორელბინი კვირაში ერთხელ
TTP (პროგრესირებამდე დრო)	9.6 თვე	10.2 თვე	10.1 თვე
კლინიკური გაუმჯობესება (%)	82.8%	96.3%	95%

ჩატარებული მკურნალობისას კვლევის ერთ-ერთი მიზანის შესასწავლად სამივე ჯგუფში შესწავლილი იქნა კლინიკური პასუხი მკურნალობაზე (RR), რის მიხედვითაც პაკლიტაქსელით მკურნალობამ 3 კვირაში ერთხელ პაციენტთა 82,8%-ში გამოავლინა კლინიკური გაუმჯობესება (95% CI, 80.1-85.5) ( $p = .017$ ).

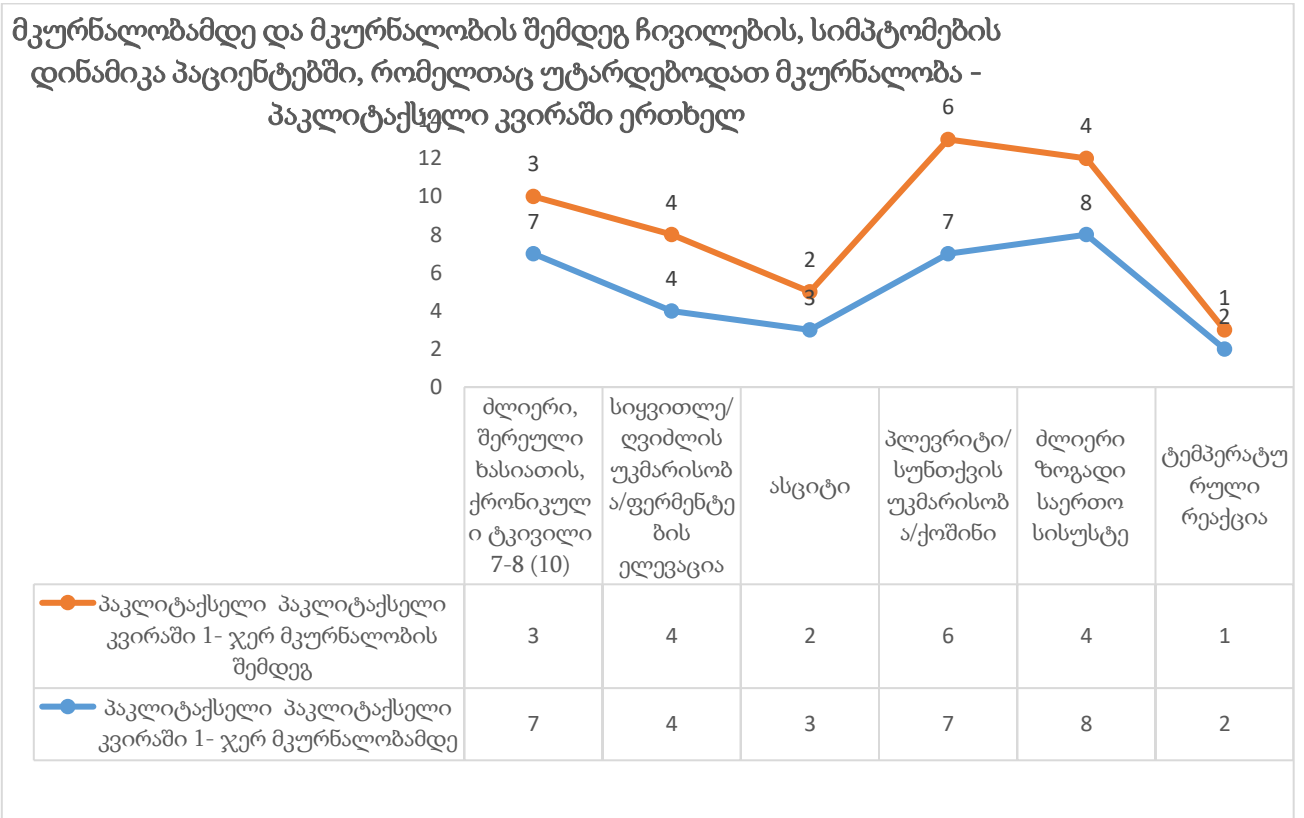
## ავტორის სტილი დაცულია

ცხრილი N 10 მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჩივილების, სიმპტომების დინამიკა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა პაკლიტაქსელით 3 კვირაში ერთხელ



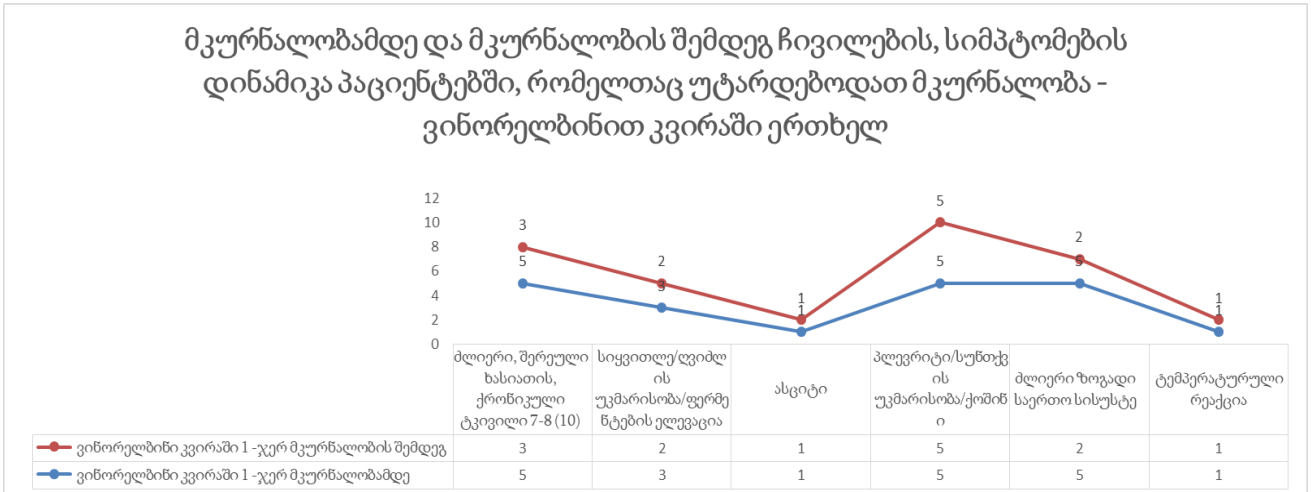
ყოველკვირეული პაკლიტაქსელით მკურნალობისას კლინიკური გაუმჯობესება გამოვლინდა 96.3%-ში (95% CI, 94.1-98.5) ( $p = .013$ ), ხოლო ვინორელბინის ჯგუფში კლინიკური სარგებელი მიიღო პაციენტთა 95%-მა (95% CI, 94.2-95.2) ( $p = .009$ )., (იხ. ცხრილი N 9)

ავტორის სტილი დაცულია



ცხრილი N 11 მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჩივილების, სიმპტომების დინამიკა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა პაკლიტაქსელით კვირაში ერთხელ





ცხრილი N 12 მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჩივილების, სიმპტომების დინამიკა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა ვინორელბინით კვირაში ერთხელ

შედეგების დაჯამებით შეგვიძლია ვიმსჯელოთ, რომ იმ პაციენტებში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა 3 კვირაში 1 ჯერ პაკლიტაქსელით მკურნალობამდე არსებული სიმპტომები მკურნალობის ფონზე გაუმჯობესდა ნაკლებად 82.8%, ვიდრე ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის და ყოველკვირეული ვინორელბინის ჯგუფებში (96.3% და 95% შესაბამისად). იხილეთ ცხრილი N8 და ცხრილი N9).

რის მიხედვითაც შეგვიძლია ვიმსჯელოთ, რომ სიმპტომური პაციენტებში მკურნალობის შერჩევასა და გათვალისწინებული უნდა იყოს კლინიკური გაუმჯობესების თითქმის თანაბარი მაჩვენებელი ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის და ვინორელბინის ჯგუფში და შემდგომ დაგვარად პაკლიტაქსელის 3 კვირაში ერთხელ გამოყენებისას გავითვალისწინოთ კლინიკურ სიმპტომების გაუმჯობესების შედარებით ნაკლები მაჩვენებელი.

ცხრილი N 13 მკურნალობამდე არსებული ჩივილი და მისი გაუმჯობესების %.

მკურნალობამდე არსებული გამოვლენილი ჩივილის, სიმპტომის, მდგომარეობის დასახელება	პაკლიტაქსელი 3-კვირაში ერთხელ		პაკლიტაქსელი კვირაში 1-ჯერ		ვინორელბინი კვირაში 1-ჯერ	
	მკურნალო ბამდე N	მკურნალობის შემდეგ N (%)	მკურნალობამდე N	მკურნალობის შემდეგ N (%)	მკურნალობამდე N	მკურნალობის შემდეგ N (%)
ძლიერი, შერეული ხასიათის, ქრონიკული ტკივილი 7-8 (10)	8	5 (62.5%)	7	3 (42%)	5	3 (60%)
სიყვითლე/ღვიძლის უკმარისობა/ფერმენტების ელევაცია	5	3 (60%)	4	4 (100%)	3	2 (67%)
ასციტი	2	2 (100%)	3	2 (67%)	1	1 (100%)
პლევრიტი/სუნთქვის უკმარისობა/ქოშინი	8	7 (87.%)	7	6 (85.7%)	5	5 (100%)
ძლიერი ზოგადი საერთო სისუსტე	7	3 (43%)	8	4 (50%)	5	2 (40%)
ტემპერატურული რეაქცია	3	2 (67%)	2	1 (50%)	1	1(100%)

მკურნალობის შეწყვეტა/გადავადება

კვლევაში ჩართული 95 პაციენტიდან მკურნალობის შეუწყდა 15 (16 %) პაციენტს.

მკურნალობის შეწყვეტის ერთ-ერთი მიზეზი იყო დაავადების პროგრესირება (15-დან 8 პაციენტი პროგრესირდა RECIST მიხედვით; 3 პაციენტი პროგრესირდა 3 კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში, 4 პაციენტი ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ჯგუფში, ხოლო ერთი პაციენტი ვინორელბინის ჯგუფში.

## ავტორის სტილი დაცულია

7 პაციენტთან შეწყდა მკურნალობა გამოვლენილი ტოქსიურობის გამო.

7 პაციენტიდან მხოლოდ 1-მა პაციენტმა შეწყვიტა ვინორელბინით მკურნალობა მედიკამენტთან ასოცირებული ტოქსიურობის გამო (მუდმივი მე-3 ხარისხის ნეიტროპენიის, რეკურენტული ლეიკოპენიის და ასთენიის გამო). გამოვლენილი  $\geq 3$  ხარისხის ნეიროპათიის გამო სამ პაციენტს შეუწყდა ქიმიოთერაპია 3 კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში, ხოლო სამ პაციენტს ყოველკვირეულ პაკლიტაქსელის ჯგუფში. ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია განუვითარდა ერთ პაციენტს ვინორელბინის ჯგუფში, რის გამოც მოხდა ქიმიოთერაპიის კურსის გამოტოვება, თუმცა მკურნალობა გაუგრძელდა მომდევნო კურსიდან სრულყოფილად. 7 პაციენტიდან დანარჩენ ორ პაციენტს დაავადება შეუწყდა კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში-გამოვლენილი მუკოზიტის გამო.

ვინორელბინის ინტრავენური ადმინისტრირების საშუალო რაოდენობა იყო 18 (6-24 გადასხმა). სულ ცოტა ერთი ციკლი გადაიდო 3 პაციენტთან (18 პაციენტიდან) (16.6%); ორმა პაციენტმა (11%) გამოტოვა სულ ცოტა 1 დოზა მე-8, მე-15 ან 22-ე დღეს.

3 კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში ქიმიოთერაპიის დაგეგმილი ვიზიტის გადადება გახდა საჭირო 39 პაციენტიდან 5 პაციენტში სხვადასხვა მიზეზის გამო, 90% დაკავშირებული იყო გამოვლენილ ტოქსიურობასთან, ამათან ორ პაციენტს შეუწყდა ქიმიოთერაპია გამოვლენილი ნეიროპათიის გამო მკურნალობის მესამე ციკლიდან.

ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ჯგუფში დაგეგმილი ქიმიოთერაპიის ვიზიტის გადადება მოხდა 38 პაციენტიდან 9 პაციენტში. სტაციონარულად პაციენტის გვერდითი მოვლენის მართვა გახდა საჭირო სულ შვიდ პაციენტთან. ერთი პაციენტის სტაციონარში მოთავსება გახდა საჭირო ვინორელბინის ჯგუფში ფილტვის არტერიის

თრომბოემბოლიის გამო. ხოლო 4 პაციენტი პაკლიტაქსელის 3-კვირაში ერთხელ

ჯგუფში, ორი პაციენტი ფებრილური ნეიტროპენიის გამო, ხოლო 1 პაციენტის

სტაციონარული მკურნალობა გახდა საჭირო კარდიოლოგიური პრობლემების (გულის

იშემიური დაავადება, ჩაუტარდა კორონარების სტენტირება) გამო. ყოველკვირეული

პაკლიტაქსელის ჯგუფში სულ ორი პაციენტის სტაციონარში მოთავსება გახდა საჭირო,

## ავტორის სტილი დაცულია

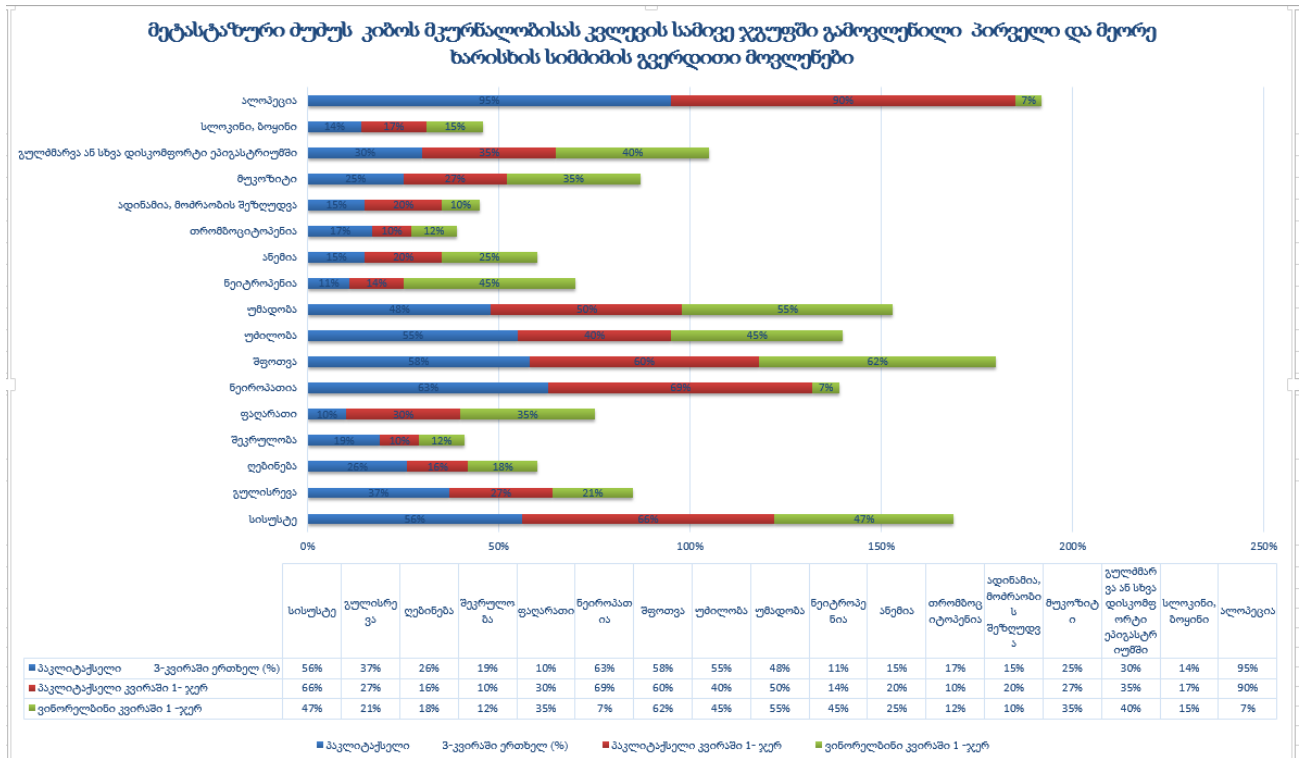
ამათგან ერთი მოთავსდა ფებრილური ნეიტროპენიით, ხოლო მეორე პაციენტი მწვავე მუკოზიტის გამო. როგორც აღმოჩნდა, იმ 7 პაციენტიდან, რომელთაც შეუწყდათ მკურნალობა გამოვლენილი ტოქსიურობის გამო, შვიდივე პაციენტი პროგრესირდა 6 თვემდე ვადაში. მოცემული რაოდენობა აღმოჩნდა სტატისტიკურად არასარწმუნო, რომ შეგვეფასებინა ადრეულად შეწყვეტილი მკურნალობის გავლენა RR-ზე ან TTP-ზე.

### უსაფრთხოება/გვერდითი მოვლენები

39 პაციენტთან (56%) აღინიშნა მე-3 /4 ხარისხის გვერდითი მოვლენა. მკურნალობასთან დაკავშირებული სიკვდილი არ დაფიქსირებულა.

მკურნალობის I ჯგუფში, სადაც მკურნალობა მიმდინარეობდა პაკლიტაქსელით 3 კვირაში 1 ჯერ ყველაზე ხშირი მე-3 /4 ხარისხის გვერდითი მოვლენა იყო ჰემატოლოგიური მოვლენა - პრედომინანტული ნეიტროპენია პაციენტების 11%-ში (4 პაციენტი) და ლეიკოპენია 9% (3 პაციენტში). მე-3-4 ხარისხის ანემია აღინიშნა პაციენტების 4%-ში (მე-3 ხარისხის 1 პაციენტში მე-4 ხარისხის 1 პაციენტში). ფებრილური ნეიტროპენია ან თრომბოციტოპენია არ დაფიქსირებულა. ზრდის ფაქტორების გამოყენება მოხდა პაციენტთა 8%-ში (3 პაციენტში). ყველაზე ხშირი 1-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენა იყო ძვალ-სახსროვანი ტკივილი 24 პაციენტში (63%), სისუსტე 22 პაციენტში (56%), დიარეა 12 პაციენტში (31%), გულისრევა 14 პაციენტში (37%), ლებინება 10 პაციენტში (26%), შეკრულობა 7 პაციენტში (19%), წონაში კლება 6 (14%) და ცხელება 4 პაციენტში (11%). ალოპეცია დაფიქსირდა პაციენტების 95 %-ში (37 პაციენტი). (ცხრილი N 14 და ცხრილი N 16).

**ცხრილი N 14 მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობისას კვლევის სამივე ეტაპში გამოვლენილი პირველი და მეორე (G1 , G2) ხარისხის გვერდითი მოვლენები**

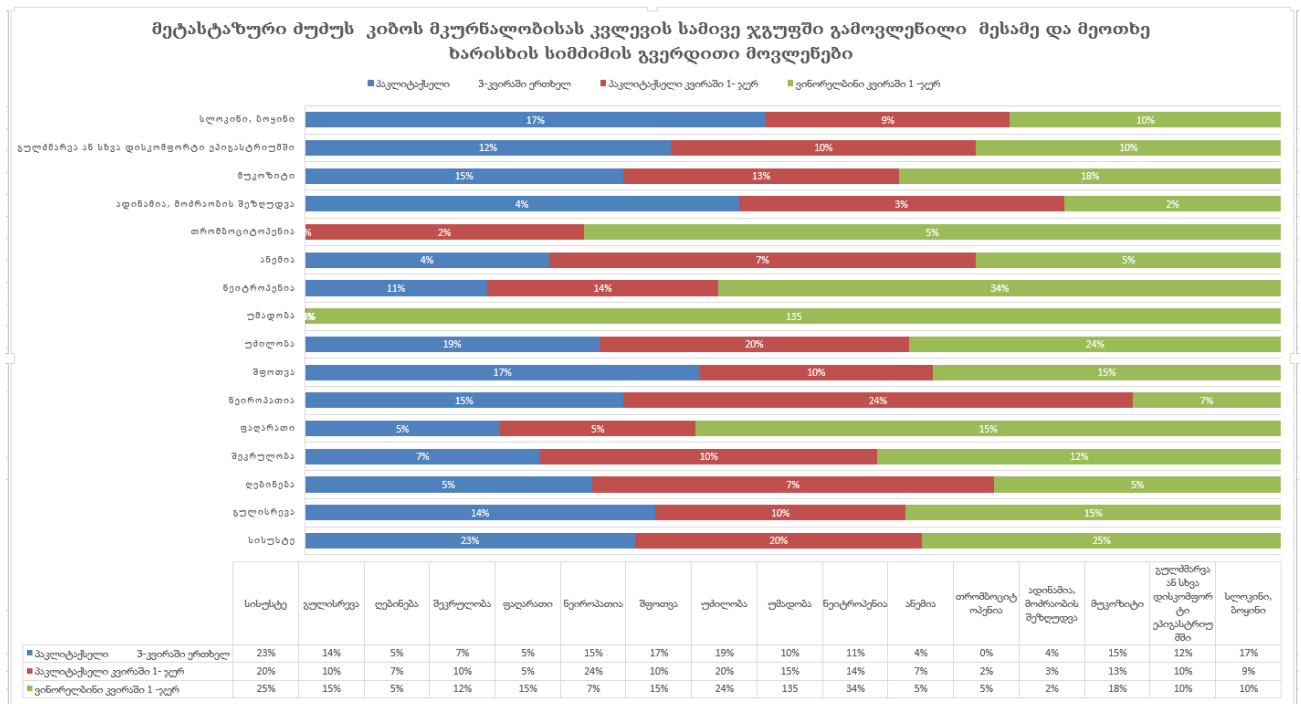


მკურნალობის II ეტაპში, სადაც მკურნალობა მიმდინარეობდა პაკლიტაქსელით კვირამი 1 ჯერ ყველაზე ხშირი მე-3/4 ხარისხის გვერდითი მოვლენა იყო ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენა - ნეიტროპენია 5 პაციენტში (პაციენტების 14%-ში) და ლეიკოპენია 4 პაციენტში (13%). მე-3-4 ხარისხის ანემია აღინიშნა პაციენტების 7%-ში (3 პაციენტი) (მე-3 ხარისხის 6%-ში, მე-4 ხარისხის 1 %-ში). ფებრილური ნეიტროპენია ან თრომბოციტოპენია არ დაფიქსირებულა. ზრდის ფაქტორების გამოყენება მოხდა პაციენტთა 20%-ში (7 პაციენტი). ყველაზე ხშირი 1-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენა იყო ძვალ-სახსროვანი ტკივილი 26 პაციენტში (69%), სისუსტე 25 პაციენტში (66%), დიარეა 11 პაციენტში (30%), გულისრევა 10 პაციენტში (27%), ღებინება 6 პაციენტში (16%), შეკრულობა 4 პაციენტი (10%) , წონაში კლება 5 პაციენტში (12 %) და ცხელება 2 პაციენტში (7%). ალოპეცია დაფიქსირდა პაციენტების 90 %-ში (34 პაციენტში).

## ავტორის სტილი დაცულია

მკურნალობის III ჯგუფში, სადაც მკურნალობა მიმდინარეობდა ვინორელბინით კვირაში 1 ჯერ ყველაზე ხშირი მე-3 /4 ხარისხის გვერდითი მოვლენა იყო ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენა - ნეიტროპენია 6 პაციენტში (პაციენტების 34%-ში) და ლეიკოპენია 4 პაციენტში (23%) (ცხრილი N15 და ცხრილი N 17).

ცხრილი N 15 მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობისას კვლევის სამივე ჯგუფში გამოვლენილი მესამე და მეოთხე (G3 , G4) ხარისხის გვერდითი მოვლენები



მე-3-4 ხარისხის ანემია აღინიშნა პაციენტების 5%-ში (1 პაციენტი). ფებრილური ნეიტროპენია გამოვლინდა 17%-ში (3 პაციენტი), თრომბოციტოპენია 5%-ში (1 პაციენტი). ზრდის ფაქტორების გამოყენება მოხდა პაციენტთა 30%-ში (5 პაციენტთან). ყველაზე ხშირი 1-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენა იყო სისუსტე 10 პაციენტში (54%), დიარეა 6 პაციენტში (35%), გულისრევა 4 პაციენტში (21%), ლეზინება 2 პაციენტში (12%), შეკრულობა 1 პაციენტში (7%) , წონაში კლება 2 (10 %). ალოპეცია დაფიქსირდა პაციენტების 5 %-ში (1 პაციენტში). ძვალსახსროვანი ტკივილი გამოვლინდა 2 პაციენტში 7%-ში.

ცხრილი N16 მკურნალობისას გამოვლენილი 1-ლი და მე-2 ხარისხის გვერდითი მოვლენა %-ში

მკურნალობისას გამოვლენილი ჩივილის, სიმპტომის, მდგომარეობის დასახელება	პაკლიტაქსელი 3-კვირაში ერთხელ (%)	პაკლიტაქსელი კვირაში 1-ჯერ	ვინორელბინი კვირაში 1-ჯერ
სისუსტე	56%	66%	47%
გულისრევა	37%	27%	21%
ღებინება	26%	16%	18%
შეკრულობა	19%	10%	12%
ფაღარათი	10%	30%	35%
ნეიროპათია	63%	69%	7%
შფოთვა	58%	60%	62%
უძილობა	55%	40%	45%
უმაღობა	48%	50%	55%
ნეიტროპენია	11%	14%	45%
ანემია	15%	20%	25%
თრომბოციტოპენია	17%	10%	12%
ადინამია, მოძრაობის შეზღუდვა	15%	20%	10%
მუკოზიტი	25%	27%	35%
გულმმარვა ან სხვა დისკომფორტი ეპიგასტრიუმში	30%	35%	40%
სლოკინი, ბოყინი	14%	17%	15%
ალოპეცია	95%	90%	7%

ცხრილი N17. მკურნალობისას გამოვლენილი მე-3 და მე-4 ხარისხის გვერდითი მოვლენა %-ში

მკურნალობისას გამოვლენილი ჩივილის, სიმპტომის, მდგომარეობის დასახელება	პაკლიტაქსელი 3-კვირაში ერთხელ	პაკლიტაქსელი კვირაში 1-ჯერ	ვინორელბინი კვირაში 1-ჯერ
სისუსტე	23%	20%	25%
გულისრევა	14%	10%	15%
ღებინება	5%	7%	5%
შეკრულობა	7%	10%	12%
ფაღარათი	5%	5%	15%
ნეიროპათია	15%	24%	7%
შფოთვა	17%	10%	15%
უძილობა	19%	20%	24%
უმაღობა	10%	15%	135
ნეიტროპენია	11%	14%	34%
ანემია	4%	7%	5%
თრომბოციტოპენია	0%	2%	5%
ადინამია, მოძრაობის შეზღუდვა	4%	3%	2%
მუკოზიტი	15%	13%	18%
გულმმარვა ან სხვა დისკომფორტი ეპიგასტრიუმში	12%	10%	10%
სლოკინი, ბოყინი	17%	9%	10%

გვერდითი მოვლენების შეფასებისას განსაკუთრებით აღსანიშნავია ნეიროპათიის გამოვლინება პაკლიტაქსელის ორივე ჯგუფში, როგორც 3 კვირაში ერთხელ, ასევე



## ავტორის სტილი დაცულია

კვირაში ერთხელ რეჟიმისას. როგორც ზემოთაა (ცხრილი N) ნაჩვენები, ნეიროპათია, რომელიც იყო მე-2 მე-3 ხარისხის, გამოვლინდა 3 კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში 63%-ში, კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში 69%-ში, ხოლო ვინორელბინის ჯგუფში მხოლოდ 7%-ში. რაც შეეხება მე-3 და მე-4 ხარისხის ნეფროტოქსიურობას, პაციენტებში სადაც მკურნალობა მიმდინარეობდა პაკლიტაქსელის 3 კვირაში 1 ჯერ რეჟიმში გამოვლინდა 15%-ში, ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის ჯგუფში 24%-ში, ხოლო ვინორელბინის ჯგუფში გამოვლინდა 7%-ში. აქვე აღსანიშნავია ალოპეციის განვითარების საკმაოდ დიდი განსხვავება ვინორელბინსა და პაკლიტაქსელის ორივე ჯგუფში. 3 კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში ალოპეცია 95%-ში, კვირაში ერთხელ პაკლიტაქსელის ჯგუფში განვითარდა 90%-ში, რაც შეეხება ვინორელბინის ჯგუფს, ალოპეცია გამოვლინდა პაციენტთა მხოლოდ 7%-ში.

### ცხოვრების ხარისხის შეფასება

სიმპტომების დინამიკის გაზომვა ხდებოდა EORTC QLQ-C30 ცხოვრების ხარისხის შეფასების კითხვარის გამოყენებით (იხილეთ დანართი N 4). ხველების, ქოშინის (დისპნოე) და ტკივილის საბაზისო (საწყისი) მაჩვენებელი მსგავსი იყო სამივე სამკურნალო ჯგუფში. ვინორელბინის შემთვევაში გამოვლინდა სიმპტომების მხრივ სარგებელი, კერძოდ, მნიშვნელოვნად გახანგრძლივდა დრო ხველების (HR = 0.75), ქოშინის (HR = 0.72) და ტკივილის (HR = 0.77) გაუარესებამდე, პაკლიტაქსელის 3 კვირაში ერთხელ ჯგუფთან შედარებით. ხოლო ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის შემთვევაში ქოშინის და ხველის მხრივ იყო ვინორელბინის მსგავსი შედეგი, თუმცა ტკივილის მხრივ არ იქნა გამოვლენილი განსხვავებული მაჩვენებელი ჯგუფის ანალოგიურ მონაცემებთან შედარებით.

### კვლევის შემდგომი მკურნალობა

კვლევის დასრულების შემდგომი ქიმიოთერაპია ჩატარდა 19 პაციენტს (20%), ყველაზე ხშირად გამოყენებული იყო კაპეციტაბინი (9 პაციენტი - 9.5%), ანთრაციკლინები (5

## ავტორის სტილი დაცულია

პაციენტი; 5.2%) და ტაქსანი (5 პაციენტი; 5.2 %). 74 პაციენტს ჩაუტარდა შემდგომი ჰორმონოთერაპია (78%) და მკურნალობა ციკლინებით და ჰორმონოთერაპია 2 პაციენტს (2%)

კვლევის მონაცემების საბოლოო შეჯერებით, შეგვიძლია აღვნიშნოთ, რომ მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობისას, ვინაიდან მკურნალობის ძირითად მიზანს თანამედროვე მსოფლიოში წარმოადგენს ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნება და ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნების ან გაუმჯობესების ფონზე სიცოცხლის გახანგრძლივება, შეგვიძლია გავითვალისწინოთ მიღებული მონაცემები და სიმპტომურ ან ვისცერალური კრიზის მქონე პაციენტებში, სადაც ნაჩვენებია ქიმიოთერაპიული მკურნალობა, მკურნალობის ერთ-ერთ არჩევით პრეპარატად გავითვალისწინოთ ვინორელბინი, როგორც მკურნალობის ეფექტური მეთოდი, ვინაიდან კვლევისას გამოვლინდა მკურნალობის პირველ ხაზში პაკლიტაქსელის ორივე რეჟიმთან (3 კვირაში ერთხელ და კვირაში ერთხელ) შედარებით - ადექვატური პასუხი, როგორც პროგრესირებისან თავისუფალი დროის გახანგრძლივების, ასევე მკურნალობაზე გამოვლენილი პასუხის მიხედვით. ასევე, მაშინ, როდესაც ვითვალისწინებთ პაციენტის ცხოვრების ხარისხს და შესაძლოა პაციენტისთვის რიგ შემთხვევებში კრიტიკულად მნიშვნელოვან ისეთ გვერდით მოვლენებს, როგორიცაა ალოპეცია და ნეიროპათია, შეგვიძლია პრიორიტეტად განვიხილოთ ვინორელბინით მკურნალობისას ამ გვერდითი მოვლენების საკმაოდ დაბალი პროცენტული მაჩვენებელი.

### დასკვნები:

- ჩვენმა კვლევამ კიდევ ერთხელ დაადასტურა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მრავალგზის დადგენილია მზა სახელმძღვანელო, სადაც მითითებულია მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობის პირველი ხაზის სქემები - ჯერ კიდევ

## ავტორის სტილი დაცულია

არსებობს მიგნებები, რომელმაც შესაძლოა გარკვეული როლი ითამაშოს მეტასტაზური ძუძუს კიბოს პირველი ხაზის შერჩევისას.

- არამხოლოდ დაავადების პროგრესირებამდე დროის განსაზღვრის მიხედვით, არამედ ამასთან ცხოვრების ხარისხის შეფასების მიხედვითაც ვინორელბინი იყო კონკურენტული და შეგვიძლია გარკვეულწილად შევაფასოთ, როგორც უპირატესი კი, მეტასტაზური ჰორმონ-დადებითი და ჰერ-უარყოფითი ძუძუს კიბოს დროს.
- ზოგადად, სამივე ჯგუფში მკურნალობა მიმდინარეობდა მისაღები ტოქსიურობის ფარგლებში. გვერდითი მოვლენების გამო სიკვდილი არ დაფიქსირებულა. აღინიშნებოდა ტენდენცია ვინორელბინით მკურნალობის ჯგუფში - ნაკლები მე-3/4 ხარისხის ტოქსიურობის გამოვლენის მხრივ. როგორც აღმოჩნდა, პაციენტებიდან, რომელთაც შეუწყდათ მკურნალობა გამოვლენილი ტოქსიურობის გამო (შვიდი პაციენტი), ყველა მათგანი პროგრესირდა 6 თვემდე ვადაში. მოცემული რაოდენობა აღმოჩნდა სტატისტიკურად არასარწმუნო, რომ შეგვეფასებინა ადრეულად შეწყვეტილი მკურნალობის გავლენა RR-ზე ან TTP-ზე.
- ვინაიდან ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს არის ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნება, მნიშვნელოვანი ვინორელბინის როლის გათვალისწინება, რადგან აღმოჩნდა, რომ პაკლიტაქსელის ორივე სქემის შემთხვევაში, უფრო დაბალი იყო ცხოვრების ხარისხი ვიდრე ვინორელბინის დროს.
- სიმპტომურ პაციენტებში მკურნალობის შერჩევისას გათვალისწინებული უნდა იყოს კლინიკური გაუმჯობესების თითქმის თანაბარი მაჩვენებელი ყოველგვარეული პაკლიტაქსელის და ვინორელბინის ჯგუფში და პაკლიტაქსელის

3 კვირაში ერთხელ გამოყენებისას გავითვალისწინოთ კლინიკურ სიმპტომების გაუმჯობესების შედეგებით ნაკლები მაჩვენებელი.

### პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- ვინაიდან მკურნალობის ძირითად მიზანს თანამედროვე მსოფლიოში წარმოადგენს ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნება და ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნების ან გაუმჯობესების ფონზე სიცოცხლის გახანგრძლივება, შეგვიძლია გავითვალისწინოთ მიღებული მონაცემები და სიმპტომურ ან ვისცერალური კრიზის მქონე პაციენტებში, სადაც ნაჩვენებია ქიმიოთერაპიული მკურნალობა, მკურნალობის ერთ-ერთ არჩევით პრეპარატად გამოვიყენოთ ვინორელბინი, როგორც მკურნალობის ეფექტური მეთოდი, ვინაიდან კვლევისას გამოვლინდა მკურნალობის პირველ ხაზში პაკლიტაქსელის ორივე რეჟიმთან (3 კვირაში ერთხელ და კვირაში ერთხელ) შედეგებით - ადექვატური პასუხი, როგორც პროგრესირებისან თავისუფალი დროის გახანგრძლივების, ასევე მკურნალობაზე გამოვლენილი პასუხის მიხედვით.

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს ქიმიოთერაპიული რეჟიმის შერჩევას რეკომენდებულია იმ პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც იმყოფებიან ნეიროპათიის განვითარების მაღალ რისკში, ან სხვადასხვა მიზეზით უკვე აქვთ გამოხატული ნეიროპათია, მკურნალობის პირველ ხაზში შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ვინორელბინი, რომლის გამოყენების დროსაც მნიშვნელოვნად დაბალია ნეიროპათიის გამოვლინების ან ნეიროპათიის ხარისხის გაუარესების რისკი.

პაციენტებში, რომელთათვისაც ქიმიოთერაპიით გამოწვეული ალოპეციას შესაძლოა მოყვეს სხვადასხვა დისკომფორტი, შფოთვა და რიგ შემთხვევებში ცხოვრების ხარისხის გაფუჭებაც კი, შესაძლოა გამოყენებული იქნას ქიმიოთერაპია ვინორელბინით 25მგ/მ<sup>2</sup> კვირაში 1-ჯერ პირველ ხაზად, რითაც შესაძლოა მივიღოთ იგივე კლინიკური და

## ავტორის სტილი დაცულია

რადიოლოგიური ეფექტი მკურნალობაზე, როგორც პაკლიტაქსელისგან და თავიდან ავიცილოთ ალოპეცია.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე მკვლევარებს ეძლევათ რეკომენდაცია, რომ ჩატარდეს ფართო მასშტაბიანი კვლევა, რათა საფუძვლიანად და დამაჯერებლად შეფასდეს მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ვინორელბინით მკურნალობის შედეგები.

ამასთან, პრაქტიკოს ექიმებს მიეცეთ რეკომენდაცია, მეტი ინფორმაციის მოპოვებამდე გამოყენებული იქნას ვინორელბინი, როგორც უფრო ნაკლებად ტოქსიური და კონკურენტულად შედეგიანი პრეპარატი.

პაციენტთა ორგანიზაციებს ეძლევათ რეკომენდაცია: პაციენტთათვის ცნობიერება იყოს ამაღლებული ვინორელბინით მკურნალობის შესახებ, რათა, როდესაც ექიმის მიერ იქნება შეთავაზებული მკურნალობის რამოდენიმე ვარიანტი, გადაწყვეტილების მიღებისას მათ ქონდეთ საშუალება გაითვალისწინონ ვინორელბინით მკურნალობისას ნაკლები ტოქსიურობის და ვინორელბინის ეფექტურობის შესახებ.

დანართები:

დანართი N 1 ქიმიოთერაპიის პროტოკოლი: Vinorelbine

პაციენტი:

თარიღი:

სიმაღლე:

წონა:

BSA:

ციკლი:

**პროტოკოლი: Vinorelbine**

Vinorelbine 25 მგ/მ<sup>2</sup> დღე 1.8.15

განმეორება: 28 დღეში

მედიკამენტი	ხსნარი	მთლიანი დოზა
Vinorelbine	250ml 0,9%NaCl	

ავტორის სტილი დაცულია

დანიშნულების თარიღი								
ექიმის ხელმოწერა								
თარიღი								
დღე								
Dexametasone 8მგ Ondansetron 8 მგ Ranitidine 50მგ  500ml 0,9%NaCl 30 წთ-ის განმავლობაში	X	X						
Vinorelbine 10წთ-ის განმავლობაში	X	X						
250ml 0,9%NaCl 10წთ-ის განმავლობაში								

დანართი N2 ქიმიოთერაპიის პროტოკოლი: პაკლიტაქსელი 3 კვირაში 1 ჯერ

პაციენტი:

თარიღი:

სიმაღლე:

წონა:

BSA:

ციკლი:

**პროტოკოლი: Pacli**  
 Paclitaxel 175მგ/მ2 დღე 1

განმეორება: კვირაში 1 ჯერ

მედიკამენტი	ხსნარი	მთლიანი დოზა
Paclitaxel	500 0,9%NaCl	

ავტორის სტილი დაცულია

დანიშნულების თარიღი							
ექიმის ხელმოწერა							
თარიღი							
დღე							
Diphenhydramine 50 მგ dexametasone 20მგ Ondansetron 8 მგ Famotidine 20 mg  500ml 0,9%NaCl 40 წთ-ის განმავლობაში	X						
Paclitaxel 3 სთ-ის განმავლობაში	X						

დანართი N 3

პაციენტი:

თარიღი:

სიმაღლე:

წონა:

BSA:

ციკლი:

**პროტოკოლი: Pacli**

Paclitaxel 80მგ/მ2 დღე 1

განმეორება: კვირაში 1 ჯერ

მედიკამენტი	ხსნარი	მთლიანი დოზა
Paclitaxel	500 0,9%NaCl	



დანიშნულების თარიღი							
ექიმის ხელმოწერა							
თარიღი							
დღე							
Diphenhydramine 25 მგ dexametasone 10მგ Ondansetron 8 მგ Famotidine 20 mg  500ml 0,9%NaCl 40 წთ_ის განმავლობაში	X						
Paclitaxel 1 სთ-ის განმავლობაში	X						

დანართი N 4 ცხოვრების ხარისხის შეფასების კითხვარი EORTC QLQ - C30 (ვერსია 3)

GEORGIAN

### **EORTC QLQ - C30** (ვერსია 3)

ჩვენ გვინტერესებს რამდენიმე მონაცემი თქვენსა და თქვენი ჯანმრთელობის შესახებ. გთხოვთ, პირადად გასცეთ პასუხი ყველა კითხვას იმ ნომრის შემოხაზვით, რომელიც საუკეთესოდ შეესაბამება თქვენს მდგომარეობას. აქ არ არსებობს "სწორი" ან "მცდარი" პასუხი. თქვენს მიერ მოწოდებული ინფორმაცია იქნება მკაცრად კონფიდენციალური.

1. გაქვთ თუ არა რაიმე სირთულე დამაბული საქმიანობის შესრულების დროს, როგორც არის მაგალითად მძიმე საყიდლებით ჩანთის ან ჩემოდნის ტარება?	1	2	3	4
2. გიძნელდებათ ხანგრძლივი სეირნობა?	1	2	3	4
3. გიძნელდებათ ხანმოკლე სეირნობა სახლის გარეთ?	1	2	3	4
4. იძულებული ხართ თუ არა დღის განმავლობაში იმყოფებოდეთ საწოლში ან სავარძელში?	1	2	3	4
5. გესაჭიროებათ დახმარება საკვების მიღების, ჩაცმის, ბანაობის ან ტუალეტის მოხმარების დროს?	1	2	3	4

ბოლო კვირის განმავლობაში:	სრულებით	ოდნავ არა	საკმაოდ ძლიერად	
6. იყავით თუ არა შეზღუდული თქვენი სამუშაოს ან სხვა ყოველდღიური საქმიანობის შესრულებისას?	1	2	3	4
7. იყავით თუ არა შეზღუდული ჰობის ან სხვა თავისუფალი დროის გართობის მხრივ?	1	2	3	4
8. გქონდათ თუ არა ქოშინი?	1	2	3	4
9. გქონდათ თუ არა ტკივილი?	1	2	3	4
10. გესაჭიროებოდათ თუ არა დასვენება?	1	2	3	4
11. გქონდათ თუ არა ძილის პრობლემები?	1	2	3	4
12. გქონდათ თუ არა სისუსტე?	1	2	3	4
13. გქონდათ თუ არა უმადობა?	1	2	3	4
14. გქონდათ გულისრევის შეგრძნება?	1	2	3	4
15. გქონდათ თუ არა პირღებინება?	1	2	3	4
16. გქონდათ თუ არა შეკრულობა?	1	2	3	4

გთხოვთ ჩაწიროთ თქვენი ინიციалები თქვენი დაბადებისთარიღი (დღე თვე წელი):  
 დღევანდელითარიღი (დღე თვე წელი):


სრულებით    ოდნავ    საკმაოდ    ძლიერად  
 არა

გთხოვთ, იხილოთ შემდეგი გვერდი

## ავტორის სტილი დაცულია

გთხოვთ, ჩაწეროთ თქვენი ინიციალები: \_\_\_\_\_ დღევანდელი თარიღი (დღე, თვე, წელი):  
\_\_\_\_\_

ბოლო კვირის განმავლობაში:	სრულებით ოდნავ არა		საკმაოდ ძლიერად	
17. გქონდათ თუ არა ფაღარათი?	1	2	3	4
18. იყავით დაღლილი?	1	2	3	4
19. გიშლიდათ ტკივილი ხელს თქვენს ყოველდღიურ საქმიანობაში?	1	2	3	4
20. გქონდათ საგნებზე კონცენტრაციის პრობლემა, როგორც არის გაზეთის კითხვა ან ტელევიზორის ყურება?	1	2	3	4
21. გრძნობდით დამაბულობას?	1	2	3	4
22. იყავით შეწუხებული?	1	2	3	4
23. ადვილად ღიზიანდებოდით?	1	2	3	4
24. გრძნობდით დეპრესიას?	1	2	3	4
25. გიჭირდათ თუ არა რაიმეს დამახსოვრება?	1	2	3	4
26. გიშლიდათ ხელს თქვენი ფიზიკური მდგომარეობა ან სამედიცო მკურნალობა თქვენს <u>ოჯახურ</u> ცხოვრებაში?	1	2	3	4
27. გიშლიდათ ხელს თქვენი ფიზიკური მდგომარეობა ან სამედიცო მკურნალობა თქვენს <u>სოციალურ</u> აქტივობაში?	1	2	3	4
28. იწვევდა თუ არა თქვენი ფიზიკური მდგომარეობა ან სამედიცინო მკურნალობა ფინანსურ სირთულეს?	1	2	3	4

**შემდეგი კითხვებისათვის, გთხოვთ, შემოხაზოთ ნომერი 1-დან 7-მდე, რომელიც საუკეთესოდ შეესაბამება თქვენს მდგომარეობას.**

29. როგორ შეაფასებდით თქვენს ჯანმრთელობას საერთოდ ბოლო კვირის განმავლობაში?

1            2    3            4            5            6            7

ძალიან ცუდი

შესანიშნავი

30. როგორ შეაფასებდით თქვენი სიცოცხლის ხარისხს საერთოდ ბოლო კვირის განმავლობაში?

1            2    3            4            5            6            7

ძალიან ცუდი

შესანიშნავი

© საავტორო უფლება დაცულია 1994 EORTC Quality of Life Group. ყველა უფლება დაცულია. ვერსია 1.0

გთხოვთ, ჩაწეროთ თქვენი ინიციალები: \_\_\_\_\_

დღევანდელი თარიღი (დღე, თვე, წელი): \_\_\_\_\_

### ბიბლიოგრაფია

- Aapro, M., & Finek, J. (2012). Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: A review of current clinical trial results. *Cancer Treatment Reviews*, 38(2), 120-126.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.05.005>
- Abotaleb, M., Kubatka, P., Caprnda, M., Varghese, E., Zolakova, B., Zubor, P., . . . Büsselberg, D. (2018). Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 458-477. doi:10.1016/j.biopha.2018.02.108
- Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., Hortobagyi, G. N., Livingston, R. B., Yeh, I. T., . . . Hayes, D. F. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*, 11(1), 55-65. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70314-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70314-6)
- Allred, D. C., Carlson, R. W., Berry, D. A., Burstein, H. J., Edge, S. B., Goldstein, L. J., . . . Wolff, A. C. (2009). NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw*, 7 Suppl 6, S1-S21; quiz S22-23. doi:10.6004/jnccn.2009.0079

- Amir, E., Clemons, M., Purdie, C. A., Miller, N., Quinlan, P., Geddie, W., . . . Thompson, A. M. (2012). Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treatment Reviews*, 38(6), 708-714. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.006>
- Andersson, M., Lidbrink, E., Bjerre, K., Wist, E., Enevoldsen, K., Jensen, A. B., . . . Langkjær, S. T. (2011). Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol*, 29(3), 264-271. doi:10.1200/jco.2010.30.8213
- Ayoub, J. P., Verma, S., & Verma, S. (2012). Advances in the management of metastatic breast cancer: options beyond first-line chemotherapy. *Curr Oncol*, 19(2), 91-105. doi:10.3747/co.19.1024
- Ayoub, J. P. M., Verma, S., & Verma, S. (2012). Advances in the management of metastatic breast cancer: options beyond first-line chemotherapy. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 19(2), 91-105. doi:10.3747/co.19.1024
- Beusterien, K., Grinspan, J., Kuchuk, I., Mazzarello, S., Dent, S., Gertler, S., . . . Clemons, M. (2014). Use of conjoint analysis to assess breast cancer patient preferences for chemotherapy side effects. *Oncologist*, 19(2), 127-134. doi:10.1634/theoncologist.2013-0359
- Bono, P., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Alanko, T., Kokko, R., Asola, R., Turpeenniemi-Hujanen, T., . . . Joensuu, H. (2009). Docetaxel 100 versus 80 mg/m<sup>2</sup> as adjuvant treatments of early breast cancer: an exploratory analysis of a randomised trial. *Annals of Oncology*, 20(3), 595-596. doi:10.1093/annonc/mdn771
- Bouganim, N., Tsvetkova, E., Clemons, M., & Amir, E. (2013). Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: implications for patient care and future research. *Breast Cancer Res Treat*, 139(2), 603-606. doi:10.1007/s10549-013-2561-7
- Burstein, H. J., Keshaviah, A., Baron, A. D., Hart, R. D., Lambert-Falls, R., Marcom, P. K., . . . Winer, E. P. (2007). Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*, 110(5), 965-972. doi:10.1002/cncr.22885

- Cardoso, F., Costa, A., Norton, L., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., . . . Winer, E. (2014). ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*, 23(5), 489-502. doi:10.1016/j.breast.2014.08.009
- Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., Barrios, C. H., . . . Winer, E. (2017). 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*, 28(1), 16-33. doi:10.1093/annonc/mdw544
- Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., Andre, F., . . . Winer, E. P. (2018). 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. *Ann Oncol*, 29(8), 1634-1657. doi:10.1093/annonc/mdy192
- Chia, S. K., Speers, C. H., D'yachkova, Y., Kang, A., Malfair-Taylor, S., Barnett, J., . . . Olivotto, I. A. (2007). The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*, 110(5), 973-979. doi:10.1002/cncr.22867
- Cramer, H., Lauche, R., Paul, A., & Dobos, G. (2012). Mindfulness-based stress reduction for breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 19(5), e343-e352. doi:10.3747/co.19.1016
- Dear, R. F., McGeechan, K., Jenkins, M. C., Barratt, A., Tattersall, M. H., & Wilcken, N. (2013). Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd008792. doi:10.1002/14651858.CD008792.pub2
- Degardin, M., Bonneterre, J., Hecquet, B., Pion, J. M., Adenis, A., Horner, D., & Demaille, A. (1994). Vinorelbine (navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 5(5), 423-426. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058873
- Elomaa, I., Joensuu, H., & Blomqvist, C. (2003). Vinorelbine, Epirubicin and Fluorouracil as First-Line Therapy in Metastatic Breast Cancer. *Acta Oncologica*, 42(4), 309-314. doi:10.1080/02841860310004373
- Fazeny, B., Zifko, U., Meryn, S., Huber, H., Grisold, W., & Dittrich, C. (1996). Vinorelbine-induced neurotoxicity in patients with advanced breast cancer pretreated with paclitaxel – a phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 39(1), 150-156. doi:10.1007/s002800050551

- Ferlicot, S., Vincent-Salomon, A., Médioni, J., Genin, P., Rosty, C., Sigal-Zafrani, B., . . . Sastre-Garau, X. (2004). Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer*, 40(3), 336-341. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.08.007>
- Freedman, O., Amir, E., Zimmermann, C., & Clemons, M. (2011). Filling in the gaps: reporting of concurrent supportive care therapies in breast cancer chemotherapy trials. *Supportive Care in Cancer*, 19(3), 315-322. doi:10.1007/s00520-010-1069-5
- Gamucci, T., Michelotti, A., Pizzuti, L., Mentuccia, L., Landucci, E., Sperduti, I., . . . Vici, P. (2014). Eribulin mesylate in pretreated breast cancer patients: a multicenter retrospective observational study. *J Cancer*, 5(5), 320-327. doi:10.7150/jca.8748
- Gelmon, K. A., Boyle, F. M., Kaufman, B., Huntsman, D. G., Manikhas, A., Di Leo, A., . . . Parulekar, W. R. (2015). Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol*, 33(14), 1574-1583. doi:10.1200/jco.2014.56.9590
- Gennari, A., Stockler, M., Puntoni, M., Sormani, M., Nanni, O., Amadori, D., . . . Bruzzi, P. (2011). Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol*, 29(16), 2144-2149. doi:10.1200/jco.2010.31.5374
- Ghersi, D., Willson, M. L., Chan, M. M., Simes, J., Donoghue, E., & Wilcken, N. (2015). Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(6), Cd003366. doi:10.1002/14651858.CD003366.pub3
- Giordano, S. H., Buzdar, A. U., Smith, T. L., Kau, S.-W., Yang, Y., & Hortobagyi, G. N. (2004). Is breast cancer survival improving? *Cancer*, 100(1), 44-52. doi:10.1002/cncr.11859
- Giordano, S. H., Temin, S., Kirshner, J. J., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., . . . American Society of Clinical, O. (2014). Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(19), 2078-2099. doi:10.1200/JCO.2013.54.0948
- Gradishar, W. J., Tjulandin, S., Davidson, N., Shaw, H., Desai, N., Bhar, P., . . . O'Shaughnessy, J. (2005). Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 23(31), 7794-7803. doi:10.1200/jco.2005.04.937

- Heidemann, E., Steinke, B., Hartlapp, J., Schumacher, K., Possinger, K., Kunz, S., . . . Waldmann, R. (1990). Randomized Clinical Trial Comparing Mitoxantrone with Epirubicin and with Doxorubicin, each Combined with Cyclophosphamide in the First-Line Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*, 13(1), 24-27. doi:10.1159/000216714
- Hohneker, J. A. (1994). A summary of vinorelbine (Navelbine) safety data from North American clinical trials. *Seminars in Oncology*, 21(5 Suppl 10), 42-46; discussion 46-47. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/7973769>
- Holmes, F. A., Walters, R. S., Theriault, R. L., Buzdar, A. U., Frye, D. K., Hortobagyi, G. N., . . . Raber, M. N. (1991). Phase II Trial of Taxol, an Active Drug in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 83(24), 1797-1805. doi:10.1093/jnci/83.24.1797
- Howell, A., Robertson, J. F., Abram, P., Lichinitser, M. R., Elledge, R., Bajetta, E., . . . Osborne, C. K. (2004). Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*, 22(9), 1605-1613. doi:10.1200/jco.2004.02.112
- Howell, A., Robertson, J. F. R., Albano, J. Q., Aschermannova, A., Mauriac, L., Kleeberg, U. R., . . . Morris, C. (2002). Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing After Prior Endocrine Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 20(16), 3396-3403. doi:10.1200/jco.2002.10.057
- Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R., Asola, R., . . . Kellokumpu-Lehtinen, P.-L. (2009). Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27(34), 5685-5692. doi:10.1200/jco.2008.21.4577
- Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R., Asola, R., . . . Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2009). Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*, 27(34), 5685-5692. doi:10.1200/jco.2008.21.4577



- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Bono, P., Alanko, T., Kataja, V., Asola, R., . . . Isola, J. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 354(8), 809-820. doi:10.1056/NEJMoa053028
- Jones, S., Winer, E., Vogel, C., Laufman, L., Hutchins, L., O'Rourke, M., . . . Hohneker, J. (1995). Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13(10), 2567-2574. doi:10.1200/jco.1995.13.10.2567
- Joy, A. A., Ghosh, M., Fernandes, R., & Clemons, M. J. (2015). Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 22(Suppl 1), S29-42. doi:10.3747/co.22.2360
- Kassam, F., Enright, K., Dent, R., Dranitsaris, G., Myers, J., Flynn, C., . . . Clemons, M. (2009). Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*, 9(1), 29-33. doi:10.3816/CBC.2009.n.005
- Kuchuk, I., Bouganim, N., Beusterien, K., Grinspan, J., Vandermeer, L., Gertler, S., . . . Clemons, M. (2013). Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 142(1), 101-107. doi:10.1007/s10549-013-2727-3
- Lamovec, J., & Bracko, M. (1991). Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol*, 48(1), 28-33. doi:10.1002/jso.2930480106
- Lemieux, J., Clemons, M., Provencher, L., Dent, S., Latreille, J., Mackey, J., . . . Chia, S. (2009). The role of neoadjuvant (HER)2-targeted therapies in (HER)2-overexpressing breast cancers. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 16(5), 48-57. doi:10.3747/co.v16i5.510
- Liedtke, C., & Kolberg, H. C. (2016). Systemic Therapy of Advanced/Metastatic Breast Cancer - Current Evidence and Future Concepts. *Breast Care*, 11(4), 275-281. doi:10.1159/000447549
- Livingston, R. B., Ellis, G. K., Gralow, J. R., Williams, M. A., White, R., McGuirt, C., . . . Long, C. A. (1997). Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 15(4), 1395-1400. doi:10.1200/jco.1997.15.4.1395

- Mano, M. (2006). Vinorelbine in the management of breast cancer: New perspectives, revived role in the era of targeted therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 32(2), 106-118.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.12.008>
- Mariotto, A. B., Etzioni, R., Hurlbert, M., Penberthy, L., & Mayer, M. (2017). Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 26(6), 809-815. doi:10.1158/1055-9965.Epi-16-0889
- Martin, M., Ruiz, A., Munoz, M., Balil, A., Garcia-Mata, J., Calvo, L., . . . Mel, J. R. (2007). Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*, 8(3), 219-225.  
doi:10.1016/s1470-2045(07)70041-4
- Mauri, D., Pavlidis, N., & Ioannidis, J. P. A. (2005). Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 97(3), 188-194. doi:10.1093/jnci/dji021
- Neto, A. G., Deavers, M. T., Silva, E. G., & Malpica, A. (2003). Metastatic Tumors of the Vulva: A Clinicopathologic Study of 66 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 27(6), 799-804. Retrieved from  
[https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2003/06000/Metastatic\\_Tumors\\_of\\_the\\_Vulva\\_A.11.aspx](https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2003/06000/Metastatic_Tumors_of_the_Vulva_A.11.aspx)
- O'Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S., Moiseyenko, V., Ayoub, J. P., Cervantes, G., . . . Leonard, R. (2002). Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*, 20(12), 2812-2823. doi:10.1200/jco.2002.09.002
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649-656. Retrieved from  
[https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/1982/12000/Toxicity\\_and\\_response\\_criteria\\_of\\_the\\_Eastern.14.aspx](https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/1982/12000/Toxicity_and_response_criteria_of_the_Eastern.14.aspx)

- Palmeri, L., Vaglica, M., & Palmeri, S. (2008). Weekly docetaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(5), 1047-1059.  
doi:10.2147/tcrm.s3397
- Palmieri, C., Alifrangis, C., Shipway, D., Tat, T., Watson, V., Mackie, D., . . . Coombes, R. C. (2012). A randomized feasibility study of docetaxel versus vinorelbine in advanced breast cancer. *The oncologist*, 17(11), 1429-e1447. doi:10.1634/theoncologist.2012-0161
- Palmieri, C., Patten, D. K., Januszewski, A., Zucchini, G., & Howell, S. J. (2014). Breast cancer: Current and future endocrine therapies. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382(1), 695-723. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.001>
- Perez, E. A., Lerzo, G., Pivot, X., Thomas, E., Vahdat, L., Bosserman, L., . . . Hortobagyi, G. N. (2007). Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*, 25(23), 3407-3414. doi:10.1200/jco.2006.09.3849
- Perez, E. A., Suman, V. J., Rowland, K. M., Ingle, J. N., Salim, M., Loprinzi, C. L., . . . Jenkins, R. B. (2005). Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer*, 6(5), 425-432.  
doi:10.3816/CBC.2005.n.047
- Perez, E. A., Vogel, C. L., Irwin, D. H., Kirshner, J. J., & Patel, R. (2002). Weekly paclitaxel in women age 65 and above with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 73(1), 85-88. doi:10.1023/a:1015230212550
- Poggio, F., Ceppi, M., Lambertini, M., Bruzzi, P., Ugolini, D., Bighin, C., . . . Del Mastro, L. (2017). Concurrent versus sequential adjuvant chemo-endocrine therapy in hormone-receptor positive early stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast*, 33, 104-108. doi:10.1016/j.breast.2017.03.011
- Qi, W. X., Shen, Z., Lin, F., Sun, Y. J., Min, D. L., Tang, L. N., . . . Yao, Y. (2013). Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*, 29(2), 117-125.  
doi:10.1185/03007995.2012.756393

- Schneeweiss, A., Ruckhäberle, E., & Huober, J. (2015). Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer - An Anachronism in the Era of Personalised and Targeted Oncological Therapy? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75(6), 574-583. doi:10.1055/s-0035-1546150
- Schneider, B. P., Gray, R. J., Radovich, M., Shen, F., Vance, G., Li, L., . . . Badve, S. S. (2013). Prognostic and predictive value of tumor vascular endothelial growth factor gene amplification in metastatic breast cancer treated with paclitaxel with and without bevacizumab; results from ECOG 2100 trial. *Clin Cancer Res*, 19(5), 1281-1289. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-12-3029
- Seidman, A. D. (2003). Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. *Seminars in Oncology*, 30(2, Supplement 3), 6-10. doi:[https://doi.org/10.1016/S0093-7754\(03\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S0093-7754(03)70137-7)
- Seidman, A. D., Berry, D., Cirrincione, C., Harris, L., Muss, H., Marcom, P. K., . . . Hudis, C. (2008). Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*, 26(10), 1642-1649. doi:10.1200/jco.2007.11.6699
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 64(1), 9-29. doi:10.3322/caac.21208
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), 10-29. doi:10.3322/caac.20138
- Sledge, G. W., Neuberg, D., Bernardo, P., Ingle, J. N., Martino, S., Rowinsky, E. K., & Wood, W. C. (2003). Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*, 21(4), 588-592. doi:10.1200/jco.2003.08.013
- Verma, S., Wong, N. S., Trudeau, M., Joy, A., Mackey, J., Dranitsaris, G., & Clemons, M. (2007). Survival differences observed in metastatic breast cancer patients treated with capecitabine when compared with vinorelbine after pretreatment with anthracycline and taxane. *Am J Clin Oncol*, 30(3), 297-302. doi:10.1097/01.coc.0000258125.97090.3f
- Vogel, V. G. (2000). Breast cancer prevention: A review of current evidence. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 50(3), 156-170. doi:10.3322/canjclin.50.3.156

- Wilcken, N., & Dear, R. (2008). Chemotherapy in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer*, 44(15), 2218-2225.  
doi:10.1016/j.ejca.2008.07.019
- Wolters, R., Regierer, A. C., Schwentner, L., Geyer, V., Possinger, K., Kreienberg, R., . . . Wöckel, A. (2012). A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *European Journal of Cancer*, 48(1), 1-11.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.020>
- Xu, Y. C., Wang, H. X., Tang, L., Ma, Y., & Zhang, F. C. (2013). A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. *Breast J*, 19(2), 180-188.  
doi:10.1111/tbj.12071
- Zelek, L., Barthier, S., Riofrio, M., Fizazi, K., Rixe, O., Delord, J. P., . . . Spielmann, M. (2001). Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 92(9), 2267-2272. doi:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2267::aid-cncr1572>3.0.co;2-q

### დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ნაშრომები

გამოქვეყნებული სამი პუბლიკაცია, მათ შორის ერთი იმპაქტ ფაქტორიან ჟურნალში (0.5)

F.Todua, L.Katselashvili, I. Kiladze, M.Katcharava, N.Jokhadze, T.Melkadze. Metastatic Triple-negative breast cancer (TNBC) treatment algorithm. Georgian journal of radiology, 2017, 12(3) (რეფერირებადი).

F.Todua, L.Katselashvili, I. Kiladze, M.Katcharava, N.Jokhadze, T.Melkadze. Evaluation of vinorelbine versus weekly or 3- weekly paclitaxel chemotherapy as the first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer Georgian journal of radiology, 2018, 12(3) (რეფერირებადი).

**Katselashvili Lika, Jokhadze Natia, Katcharava Margarita, Vardiashvili Nino. Breast Cancer Metastatic to Vulva - a Case Report. European Journal of Gynaecological Oncology, 2020, 41(5): 845-848. (IF-0.5)**

### მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

სადოქტორო ნაშრომზე პოსტერის სახით დოქტორანტი ლიკა კაცელაშვილი 2015 წელსვე წარსდგა ევროპის ამერიკის სკოლის (ESO) მიერ ჩატარებულ კონფერენციაზე „გავრცელებული ძუძუს კიბო“ ლისაბონში, პორტუგალია.

2017 წელს ამავე თემის განახლებული პოსტერით დოქტორანტი ლიკა კაცელაშვილი წარსდგა ევროპის კლინიკურ ონკოლოგთა ასოციაციის (ESMO)-ს ყოველწლიურ კონფერენციაზე.

სადოქტორო ნაშრომზე საბოლოოდ დათვლილი მონაცემებით პოსტერის სახით დოქტორანტი ლიკა კაცელაშვილი 2017 წელსვე წარსდგა ევროპის ამერიკის სკოლის (ESO) მიერ ჩატარებულ კონფერენციაზე „გავრცელებული ძუძუს კიბო“ ლისაბონში, პორტუგალია.

DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx365.068>

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(17\)30697-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(17)30697-5) (2017)

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(15\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(15)30079-5)

Katselashvili, Lika, Ivane Kiladze, Margarita Katcharava, Natia Jokhadze, Tamar Melkadze, Mariam Zhvania, Nino Sharikadze, Amiran Matitashvili, and Fridon Todua. "Randomized Prospective Study: Paclitaxel Every-3-Weekly Paclitaxel and versus Weekly Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer." *The Breast* 36 (2017): S49.