ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ անվան ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ ԱՆՆԱ ԳՐԻԳՈՐԻ

Գեմզարի և ալիմտայի կիրառմամբ քիմիաթերապիայի համեմատական արդյունավետությունը թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի դեպքում

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Ուռուցքաբանություն

բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար <<ԺԴ 00.08-Ուռուցքաբանություն>> մասնագիտությամբ

գիտական ղեկավար՝

բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր,

Հայրապետյան Լիդիա Գեորգիի

Երևան-2015

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ներածություն 4

ԳԼՈՒԽ 1

Գրականության տեսություն 11

Թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի (ԹՈՄՔ) դեղորայքային բուժման արդի վիճակն ու հեռանկարները 11

1.1 Թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի բուժման ժամանակ մոնոքիմիաթերապիայի դերը 16

1.2 Էթոպոզիդը՝ պլատինի ածանցյալների համակցությամբ (Ցիսպլատին/Կարբոպլատին) թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղով հիվանդների բուժման գործում 17

1.3 Գեմզարի դերը համակցված քիմիաթերապիայի ժամանակ թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի դեպքում 20

1.4 Պեմետրեքսեդի ներառմամբ մոնո- և պոլիքիմիաթերապիան թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ, և էթոպոզիդ ու Գեմզար պարունակող սխեմաների համեմատական բնութագիրը 25

1.5 Որոշ բիոմարկերների, ցիտոկինների և մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների՝ p53 , CD95 և ապոպտոզի նշանակությունը քիմիաթերապիայի ժամանակ ԹՈՄՔ հիվանդների մոտ, որպես քիմիաթերապիայի կանխատեսման, ապրելիության,արդյունավետության գործոններ 33

ԳԼՈՒԽ 2

Հիվանդների կլինիկական բնութագիրն ու բուժման մեթոդները 38

2.1 Հիվանդների կլինիկական բնութագիրը 38

2.2 Հիվանդների բուժման մեթոդաբանությունը 48

ԳԼՈՒԽ 3

Սեփական հետազոտությունների արդյունքները 51

3.1 ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի I և II գծերի համեմատական բնութագիրը տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ Էթոպոզիդ + Ցիսպլատին ու Գեմզար+Ցիսպլատին համակցություններով 51

3.2 ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի I և II գծերի համեմատական բնութագիրը տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ Գեմզար + Ցիսպլատին ու Ալիմտա + Ցիսպլատին համակցություններով 65

3.3 ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների բուժման արդյունավետության, տոքսիկության, կյանքի որակի և ապրելիության ցուցանիշների համեմատական գնահատականը երեք համակցություններով 77

ԳԼՈՒԽ 4

Որոշ բիոմարկերների, ցիտոկինների և մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների՝ p53, CD95 և ապոպտոզի նշանակությունը, որպես կանխատեսման և քիմիաթերապիայի մոնիթորինգի գործոններ ԹՈՄՔ դեպքում 83

ԱՄՓՈՓՈՒՄ 91

ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ 100

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ 102

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ 103

ՀԱՎԵԼՎԱԾ 117

Ներածություն

Չարորակ նորագոյացությունների բուժումը արդի բժշկության կարևորագույն խնդիրներից մեկն է, որը բացատրվում է ամբողջ աշխարհում, այդ թվում նաև Հայաստանում, հիվանդացության ցուցանիշների չվերահսկվող աճով, ինչպես նաև դրանց բուժման անբավարար արդյունքներով(11;13;16):

Գնահատելով չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների բուժման ներկայիս վիճակը՝ անհրաժեշտ է նշել, որ շնորհիվ վիրահատական միջամտությունների նոր մեթոդների մշակման և անեսթեզիոլոգիայի զարգացմանը զգալի կերպով բարելավվել են վիրահատական միջամտությունների արդյունքները: Սակայն մեկուսի վիրահատական բուժման հնարավորությունները սահմանափակված են մի շարք պատճառներով և, որն ամենակարևորն է , միայն վիրահատական բուժումից հետո խիստ բարձր է հիվանդության տեղային կրկնության և մետաստազների առաջացման տոկոսը:

Չնայած նորագույն սարքավորումների ներդրմանը, ճառագայթային բուժման արդյունքների արտահայտված բարելավում նս չի արձանագրվում, ինչը բացատրվում է մի շարք չարորակ նորագոյացությունների ցածր զգայնությամբ իոնիզացնող ճառագայթների նկատմամբ: Այդ իսկ պատճառով հեղինակները մեծ տեղ են հատկացնում ուռուցքային հիվանդների դեղորայքային բուժման հարցերին , որպես ինքնուրույն կամ այլ մեթոդների հետ համակցված բուժում: Քանի որ ուռուցքի տեղային աճը ուղեկցվում է քաղցկեղային բջիջների տարածումով ավշային կամ արյունատար ուղիներով, ուստի անհրաժեշտ է բուժման տեղային ազդեցությունը զուգակցել ընդհանուր դեղորայքային բուժմամբ:

Մեծ քանակությամբ աշխատանքներ են նվիրված քաղցկեղի դեղորայքային բուժման հարցերին և մշակվել են բազմաթիվ բուժման մեթոդներ ու սխեմաներ տարբեր օրգանների ախտահարումների ժամանակ(21;62;102):

Բացի ընդունված և կլինիկական լայն կիրառում ունեցող դեղամիջոցների, անընդհատ սինթեզվում և ներկայացվում են նոր հակաուռուցքային, հակաանգիոգեն, մոնոկլոնալ և այլ միջոցներ, սակայն ինչպես գոյություն ունեցող, այնպես էլ նորաստեղծ

հակաուռուցքային դեղամիջոցների ընդհանուր և կարևոր թերությունը հանդիսանում է ընտրողական (սելեկտիվ) ազդեցության բացակայությունը և բարձր տոքսիկությունը, որը սահմանափակում է անհրաժեշտ բուժական չափաբաժիններով ներարկումները:

Վերը նշվածից բխում է հայտնի և նոր հակաուռուցքային դեղորայքային բուժման սխեմաների և դոզաների օպտիմալացման անհրաժեշտությունը՝ հատկապես թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի ժամանակ (ԹՈՄՔ), որը հանդիսանում է դեղորայքի նկատմամբ ցածր զգայնությամբ ուռուցք(7): Բացի այդ , ԹՈՄՔ-ով հիվանդների մոտ 70% դիմում է կլինիկա տարածված ուռուցքային պրոցեսով՝ հիվանդության III և IV փուլերում, ու միայն նրանց 30-35%-ն է ստանում դեղորայքային բուժում , սակայն հիվանդությունը արագ կրկնվում է և հիվանդները մահանում են 6-8 ամիսների ընթացքում: Նոր սինթեզված արդյունավետ ցիտոստատիկների՝ Տաքսանների, Գեմզարի, Ալիմտայի զուգակցումը պլատինային ածանցյալների հետ բարձրացրել է հիվանդների ապրելիության (1 տարի և ավելի) ցուցանիշները, իսկ որոշ հեղինակների տվյալներով նրանցից 10-21% ապրում են 2 տարի և ավելին(CONSORT, 2008, Scagliotti G.V. at al., 2008):

Վերլուծելով՝ ԹՈՄՔ-ի տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ քիմիաթերապիայի I գծում Ցիսպլատինի հետ համակցված Ալիմտայի և Գեմզարի ակտիվությունը, պարզվեց որ երկու խմբերում էլ ընդհանուր ապրելիության միջին տևողությունը նույնն է և կազմում է 10.3 ամիս (CONSORT): Միևնույն ժամանակ բացահայտվեց, որ ոչ տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները արտահայտված բարձր են Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցության դեպքում, քան Գեմզար+Ցիսպլատին համակցության դեպքում: Մինչդեռ տափակբջջային քաղցկեղի ժամանակ Գեմզար+Ցիսպլատին սխեման եղել է առավել արդյունավետ : Մեկ այլ հետազոտության տվյալներով Ալիմտան ԹՈՄՔ-ի քիմիաթերապիայի I գծում արդյունավետ է 18-20% դեպքերում և հիվանդների ապրելիության միջին ցուցանիշը տատանվում է 7-9 ամիսների սահմաններում (Clark, S. at al; 1998; Rusthoven J.J. at al;1999): Քիմիաթերապիայի II գծում պլատինի պրեպարատների նկատմամբ կայունության առաջացման դեպքում Ալիմտան

արդյունավետ է եղել հիվանդների միայն 5%-ի մոտ, ապրելիության 6.4 ամիս միջին տևողությամբ և կողմնակի երևույթների ու բարդությունների նվազ դրսևորմամբ (Smit E.F. at al 2003): ԹՈՄՔ դեպքում քիմիաթերապիայի II գծում Ալիմտայի և Դոցետաքսելի արդյունավետության և ընդհանուր ապրելիության համեմատության ժամանակ գրանցվել են միանման արդյունքներ (8.3 ամիս և 7.9ամիս), սակայն տոքսիկությունը՝ հիմնականում արյունաբանական, Ալիմտայով բուժման ժամանակ եղել է ավելի ցածր , համեմատած Դոցետաքսել ընդունող հիվանդների խմբի հետ և կազմել է 40.2% ու 12.7% համապատասխանաբար(Hanna N. at al 2004):

Չնայած վերը նշված սխեմաներով կլինիկական բազմաթիվ հետազոտությունների, օբյեկտիվ արդյունավետություն գրանցվել է 12.5-40% տիրույթում: Այս առումով արդիական է ուսումնասիրել ԹՈՄՔ-ի տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ Ցիսպլատինի հետ համակցված նոր հակամետաբոլիտ Պեմետրեքսեդի արդյունավետությունը և տոքսիկությունը և համեմատել այն Գեմզարի արդյունավետության հետ: Այդ առումով անհրաժեշտ էր նաև գնահատել ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների բոլոր չափորոշիչների տարբերությունները հսկիչ խմբի հետ, որոնց մոտ բուժումը անց է կացվել Էթոպոզիդ + Ցիսպլատին սխեմայով(Հետահայաց տվյալներ): Մեր հետազոտության շրջանակներում անհրաժեշտ էր ուսումնասիրել ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների բուժման արդյունավետությունը, ընդհանուր ապրելիությունը և տոքսիկությունը ու տալ համեմատական գնահատական Ալիմտայի ու Գեմզարի կիրառման ժամանակ՝ քիմիաթերապիայի I և II գծերում:

Չնայած բազմակուրսային քիմիաթերապիային՝ բուժման արդյունքները հաճախ լինում են ոչ բավարար: Տվյալ խնդրի ճշգրտման ուղիներից է հանդիսանում մի շարք ցիտոկինների և մոլեկուլյար մարկերների տարբերակումը, որոնք պատկերացում են տալիս ուռուցքային գործընթացի ագրեսիվության և բուժման արդյունքի մասին:

Ցիտոկինները՝ որպես իմունային համակարգը կարգավորողներ և էֆեկտորներ, կարևոր դեր են խաղում իմունային համակարգի բջիջների պրոլիֆերացիայի և տարբերակման գործում: Տարբեր օղակների անբավարարությունը կարող է բերել

դիսբալանսի, կանգնեցնել իմունային պատասխանի տարբեր ձևերի առաջացումը, կաթվածի ենթարկել նրանց մասնակցությունը իմունային համակարգի բջիջների մահվան կարգավորման գործընթացում: Այս ամենը կարող է բերել չարորակ նորագոյացությունների աճին, զարգացմանը կամ առաջացնել բջջային կայունություն քիմիաթերապիայի նկատմամբ:

Վերջին տարիների հետազոտությունները վկայում են p53 գենի յուրահատուկ նշանակության մասին: wt p53 (Wild type) գենի նորմալ կամ <վայրի> ձևը գործում է որպես <մոլեկուլյար ոստիկան> կամ <գենոմի պահակ> (Петров С. В., Рахлин Н.Т., 2000)՝ խթանելով ապոպտոզը գենետիկ ապարատի վնասման դեպքում: p53 գենի մուտացիան (mt p53- mutant type) ամենահաճախակի գենետիկ խախտումն է , որը հատուկ է չարորակ աճին (Levine A, 1991): Դրա համար ուռուցքի մոլեկուլյար բնութագրման անցկացումը հնարավորություն է տալիս հաստատել ուռուցքի ագրեսիվության աստիճանը, անհատականացնել քիմիաթերապիայի սխեման:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը , ակնհայտ է դառնում մի շարք ցիտոկինների p53 CD95 և ապոպտոզի էքսպրեսիայի մակարդակների ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը՝ որպես ապրելիության ցուցանիշի և քիմիաթերապիայի արդյունավետության կանխատեսման գործոններ: Վերը նշված հարցերին է ուղված մեր հետազոտությունը:

Նպատակը և ուսումնասիրության խնդիրները: Հետազոտության հիմնական նպատակն է հանդիսանում ուսումնասիրել ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների դեղորայքային բուժման անմիջական և հեռավոր արդյունքների բարելավման հնարավորությունները: Այս աշխատանքը կատարվել է երկու հիմնական ճանապարհով ՝

1. ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում քիմիաթերապիայի I և II գծերում ուսումնասիրել Ցիսպլատինի համակցությամբ Ալիմտայի և Գեմզարի արդյունավետությունը , մինչ հիվանդության խորացումը միջին ժամանակահատվածը և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները, համեմատելով դրանք հսկիչ խմբի ցուցանիշների հետ(Ցիսպլատին + Էթոպոզիդ):

2. ԹՈՄՔ-ի ժամանակ հայտնաբերել առավել նշանակալի ցիտոկիններ, քեմոկիններ և մոլեկուլյար- գենետիկ մարկերներ, որոնք կկանխատեսեն Գեմզար և Էթոպոզիդ պարունակող՝ Ցիսպլատինի հետ համակցված քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը :

Ուսումնասիրության խնդիրները

1. ԹՈՄՔ-ի տարբեր հյուսվածքաբանական ձևերի դեպքում քիմիաթերապիայի I և II գծերում որոշել Ալիմտա+Ցիսպլատին և Գեմզար+Ցիսպլատին համակցությունների արդյունավետությունը, տալով համեմատական գնահատական:

2.ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների Ալիմտա+Ցիսպլատին և Գեմզար+Ցիսպլատին համակցություններով բուժման արդյունքները՝ համեմատելով դրանք հսկիչ խմբի ցուցանիշների հետ, որոնք քիմիաթերապիան ստացել են Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին սխեմայով:

3.Գնահատել վերը նշված սխեմաների տոքսիկությունը, հիվանդների կողմից տանելիությունը և կյանքի որակը:

4. Որոշել ԹՈՄՔ հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները և մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը երեք համակցություններով բուժման դեպքում,ինչպես նաև գնահատել կորելացիոն ցուցանիշները՝ կախված մի շարք կլինիկական գործոններից:

5.Որոշել մի շարք ցիտոկինների, ապոպտոզի սպիտակուցների՝ p53, CD95 և այլ ռեցեպտորների մակարդակը՝ մինչ քիմիաթերապիան և դրանից հետո, ԹՈՄՔ հիվանդների բուժման ժամանակ՝ Գեմզար+Ցիսպլատին և Ալիմտա +Ցիսպլատին համակցություններով:

6. Գնահատել ուսումնասիրված ցիտոկինների; p53; CD95; VEGF: ՈւՆԳ(Ուռուցքի Նեկրոզի Գործոն) կորելացիոն ցուցանիշները՝ քիմիաթերապիայի արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության կանխատեսման նպատակով:

Գիտական նորույթը

Ուսումնասիրվել և գնահատվել է ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում Ալիմտայով և Գեմզարով (պլատինի պրեպարատների հետ համակցված) քիմիաթերապիայի

համեմատական արդյունավետությունը, տոքսիկությունը և հիվանդների ապրելիությունը: Քանի որ այդ առումով գրականության տվյալները խիստ տարբեր են (12.5%-ից մինչև 40% և 8-ից մինչև 24 ամիս), մեր աշխատանքը նպատակ ունի ճշգրտել դրանք սեփական հետազոտությունների հիման վրա:

Առաջին անգամ ԹՈՄՔ հիվանդների մոտ, որոնք բուժումը ստացել են Գեմզար+Ցիսպլատին և Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցությունով ուսումնասիրվել է ցիտոկինների ` որպես իմունային համակարգը կարգավորողների և էֆեկտորների, մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների՝ p53 ; CD95 , ապոպտոզի և անգիոգենեզի (VEGF)-ի նշանակությունը որպես քիմիաթերապիայի կանխատեսման, արդյունավետության , հիվանդների ապրելիության գործոններ :

Գործնական նշանակությունը

Իրականացված հետազոտությունը թույլ է տալիս ԹՈՄՔ-ի ժամանակ ընդլայնել նոր դեղորայքային միջոցների կիրառումը : Ներկայացվել է որոշ ցիտոկինների, մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների նշանակությունը, որպես հիվանդացության, քիմիաթերապիայի արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության կանխատեսող գործոններ:

Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս խորհուրդ տալ Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցությունը կիրառել թոքի ոչ մանրբջջային, իսկ Գեմզար+Ցիսպլատին համակցությունը՝ տափակբջջային քաղցկեղի ժամանակ:

Քիմիաթերապիայի ընթացքում որոշվող ցիտոկինների բալանսը կարող է հանդիսանալ ախտորոշիչ հսկողության լրացուցիչ չափորոշիչ, ինչպես իմունաախտորոշման, այնպես էլ անցկացվող քիմիաթերապիայի մոնիթորինգի համար:

Որոշ մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների արդյունքները ընդհանրացնելով՝ կարելի է խորհուրդ տալ նրանց օգտագործել որպես ԹՈՄՔ հիվանդների քիմիաթերապիայի արդյունավետության կանխատեսման գործոններ , ինչպես նաև օպտիմալացնել բուժման տակտիկան :

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը

ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի I և II գծերում, Գեմզար+Ցիսպլատին և Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցությունները ավելի

նախընտրելի են , քանի որ այդ սխեմաները նվազ տոքսիկ են և բարելավում են ինչպես բուժման արդյունքները, այնպես էլ հիվանդների կյանքի որակը՝։ Մի շարք ցիտոկինների և մոլեկուլյար – գենետիկ մարկերների ուսումնասիրությունը թույլ տվեց դրանք ներդնել ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ –ում բուժման արդյունքների գնահատման և կանխատեսման համար։

Աշխատանքի նախապաշտպանությունը

Ատենախոսական աշխատանքը նախապաշտպանվել է 24.07.2015թ.-ին ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ-ի գիտական խորհրդում։ Հետազոտության նյութը և արդյունքները ներկայացվել են կոնֆերանսներում և համագումարներում՝ ԱՊՀ երկրների ուռուցքաբանների և ռադիոլոգների 5-րդ համագումար՝ Տաշքենտ 2008թ.մայիս 14-16, Հայաստանի 3–րդ միջազգային բժշկական համագումարում՝<<Միասին հանուն առողջության>>, Երևան 2011թ հուլիս 7-9, ԱՊՀ երկրների և Եվրասիայի ուռուցքաբանների և ռադիոլոգների 8-րդ համագումար՝ Կազան 2014թ. սեպտեմբեր 16-18, ՈՒԱԿ-ի կոնֆերանսներին և կլոր սեղաններին , Երևան, 2014-2015թթ.։

Հրատարակչությունները

Ատենախոսական աշխատանքի թեմայով Հայաստանի, Ռուսաստանի և ԱՊՀ երկրների ամսագրերում հրատարակվել են 6 գիտական աշխատանքներ։

Աշխատանքը կատարվել է ՀՀ ԱՆ Ֆանարջյանի անվան ՈՒԱԿ-ի քիմիաթերապիայի բաժանմունքում։

Իմ պարտքն եմ համարում շնորհակալություն հայտնել գիտական ղեկավար՝ ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ-ի քիմիաթերապիայի բաժանմունքի վարիչ՝ պրոֆ. Լ.Գ . Հայրապետյանին, ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ-ի իմունալոգիայի բաժանմունքի վարիչ՝ կ.գ.դ. Զ.Ռ. Տեր-Պողոսյանին, ինչպես նաև ՈւԱԿ-ի քիմիաթերապիայի բաժանմունքի բոլոր աշխատակիցներին համագործակցության և ցուցաբերած աջակցության համար։

ԳԼՈՒԽ 1

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի (ԹՈՄՔ) դեղորայքային բուժման արդի վիճակն ու հեռանկարները

Վերջին տասնամյակում քաղցկեղը աշխարհում դարձել է մահացության առաջնահերթ պատճառներից մեկը: ԱՄՆ-ում բնակչության մահացության ընդհանուր կառուցվածքում 23%-ը բաժին է ընկնում քաղցկեղին, այն երկրորդ տեղն է զբաղեցնում սիրտանոթային համակարգի հիվանդություններից մահացությունից հետո(1): Համաձայն ՀԱԿ-ի տվյալների միայն 2008թ.-ին ամբողջ աշխարհում քաղցկեղից մահացել է 7.6 մլն. մարդ, որը կազմում է մահացության 13%(81):

Թոքի քաղցկեղը տղամարդկանց չարորակ նորագոյացությունների ընդհանուր կառուցվածքում զբաղեցնում է առաջին հորիզոնականը և տարեցտարի արձանագրվում է հիվանդացության ցուցանիշների աճ(22): Հիվանդացությունն աճում է նաև համեմատաբար երիտասարդ չծխող կանանց մոտ: Թոքի քաղցկեղի առաջացման առավել նշանակալի ռիսկի գործոններն են հանդիսանում քիմիական քաղցկեղածին նյութերի հետ առընչվող վնասակար մասնագիտությունները, ծխախոտի ակտիվ կամ պասիվ օգտագործումը: ՀՀ-ում հիվանդների մոտ 87%-ը հանդիսացել են ակտիվ ծխողներ (1): ՀԱԿ-ի տվյալներով 1997թ.-ին թոքի քաղցկեղով հիվանդացությունը 100 000 բնակչի թվով կազմել է 71.1% տղամարդկանց և 7.7% կանանց շրջանում (22): ԱՄՆ-ում 2008թ.-ի տվյալներով թոքի քաղցկեղից մահացությունը կազմել է 73.4% տղամարդկանց և 41.1% կանանց շրջանում(103):Ընդհանուր առմամբ ԱՄՆ-ում 2012թ.-ին թոքի չարորակ նորագոյացություններից մահացությունը կազմել է մոտավորապես 160 000(103): Այսպիսով 5-ամյա հարաբերական ապրելիությունը ընդհանուր բնակչության համար եղել է 15.7% ,իսկ IV–րդ փուլում գտնվող հիվանդների համար՝ 3.7%(103):

Հայաստանի Հանրապետությունում թոքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության հարաբերական ցուցանիշը 2000-2009թթ.-ին կազմել է 17.6%: ՀՀ-ում թոքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացությունը 2008-2013թթ.

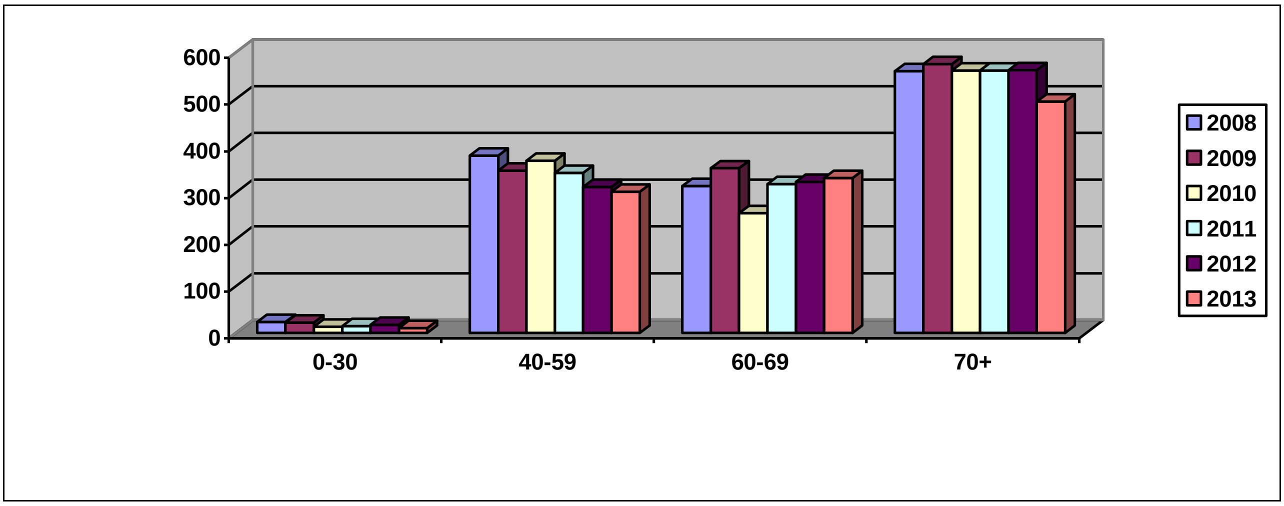
տղամարդկանց և կանանց մոտ կազմել է 85.3% և 36.5% համապատասխանաբար: ՀՀ-ում այդ հիվանդների 3-ամյա ապրելիությունը 2010-2013թթ. կազմել է 8.2%(5):

ՀՀ-ում թոքի չարորակ ուռուցքը 99.0% դեպքերում ախտահարում է 40-ից բարձր տարիքի անձանց (20): (գծապատկեր 1):

գծապատկեր 1.

Թոքի քաղցկեղով հիվանդացությունը ՀՀ-ում

ըստ տարիքային խմբերի



Թոքի քաղցկեղով հիվանդների բուժումը կլինիկական ուռուցքաբանության առավել բարդ խնդիրներից մեկն է: Այն պայմանավորված է ուռուցքի առանձնահատկություններով (հիվանդության փուլը, հյուսվածաբանական ձևը պարանեոպլաստիկ ախտանիշների առկայությունը):

Բուժման արդյունքների բարելավումը պայմանավորված է ուռուցքի վաղ հայտնաբերմամբ: Հիվանդության վաղ փուլերում կատարված արմատական վիրահատություններից հետո 60-80% հիվանդների մոտ արձանագրվում է 5 - ամյա ապրելիություն(22):

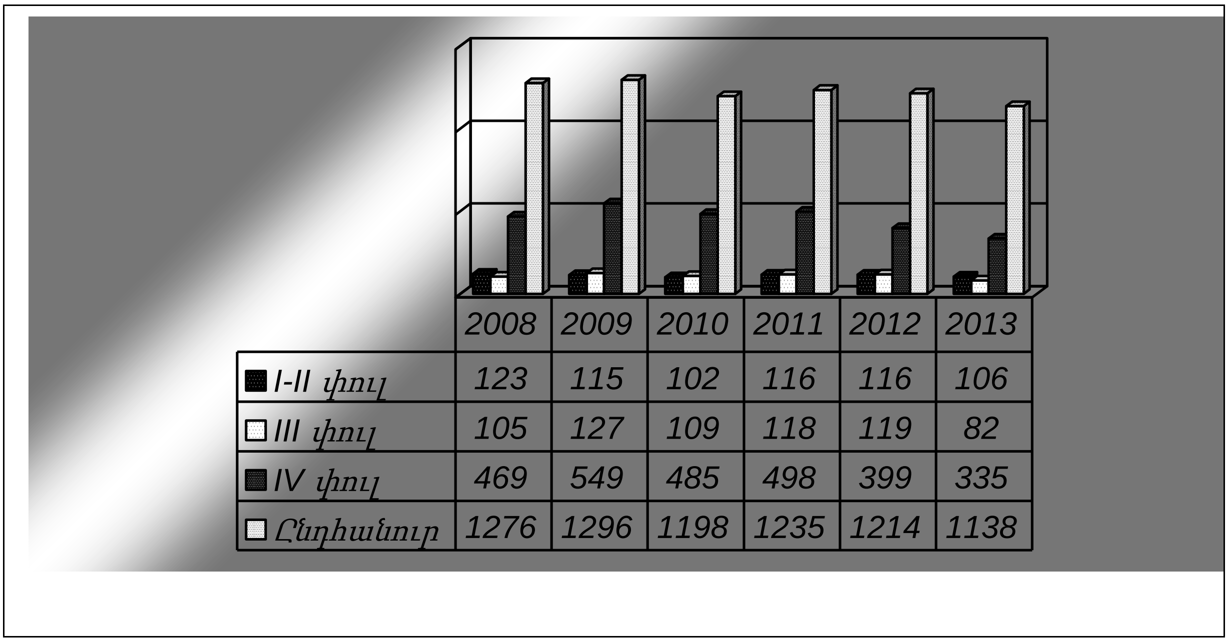
Ցավոք, չնայած ժամանակակից գործիքային, հյուսվածաբանական և լաբորատոր հետազոտությունների առկայությանը , թոքի քաղցկեղը I-ին փուլում բացահայտվում է միայն 5-8% հիվանդների մոտ (5;9): Հայաստանում հիվանդների շուրջ 70%-ը դիմում է մասնագիտական օգնության հիվանդության III և IV փուլերում, ինչը պայմանավորված է հիվանդների ուշ դիմելիությամբ և ոչ ժամանակին ախտորոշմամբ ,

քանի որ չկան համապատասխան սկրինինգային ծրագրեր: Այդ իսկ պատճառով նրանցից միայն 30%-ի մոտ է իրականացվում հակաուռուցքային դեղորայքային բուժում(2):

Չնայած թոքի քաղցկեղի բուժման բազմազանությանը՝ արդյունքները շարունակում են մնալ ոչ գոհացուցիչ:

Գծապատկեր 2.

Թոքի քաղցկեղով առաջնակի հիվանդների փուլային առանձնահատկությունները ՀՀ-ում 2008-2013թթ.

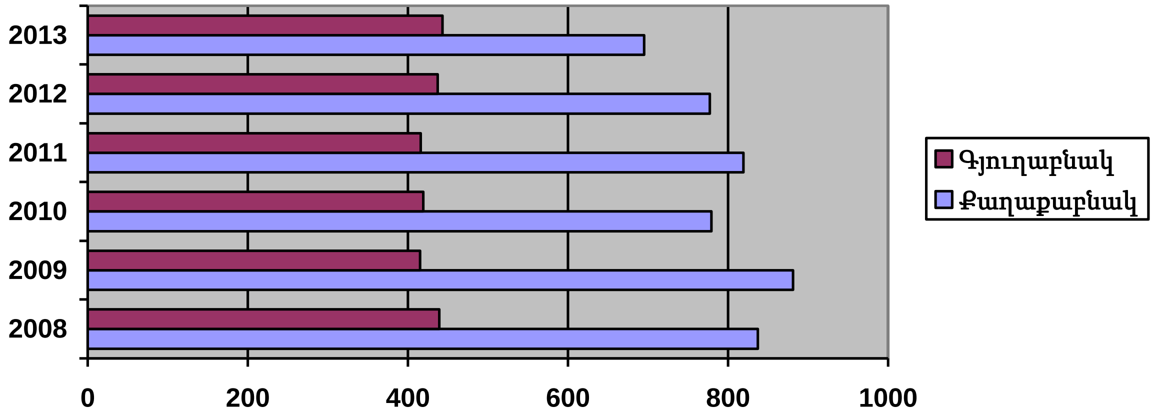


	2008	2009	2010	2011	2012	2013
I-II փուլ	123	115	102	116	116	106
III փուլ	105	127	109	118	119	82
IV փուլ	469	549	485	498	399	335
Ընդհանուր	1276	1296	1198	1235	1214	1138

Թոքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացությունը ՀՀ-ում զգալի բարձր է քաղաքային բնակչության շրջանում և կազմում է 60%(գծապատկեր 3):

գծապատկեր 3.

ՀՀ-ում հիվանդների բաշխումը ըստ բնակավայրի



Տարբերում ենք թոքի քաղցկեղի երկու մեծ խմբեր՝ թոքի մանրբջջային քաղցկեղ , որն աչքի է ընկնում իր զգայնությամբ քիմիաթերապիայի հանդեպ և կազմում է թոքի քաղցկեղի 15-20%-ը և թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղ, որը ՀԱԿ-ի տվյալներով կազմում է թոքի քաղցկեղի 80-85%-ը (58;141;147):

ԹՈՄՔ իր հերթին ստորաբաժանվում է երեք կարևորագույն խմբերի՝

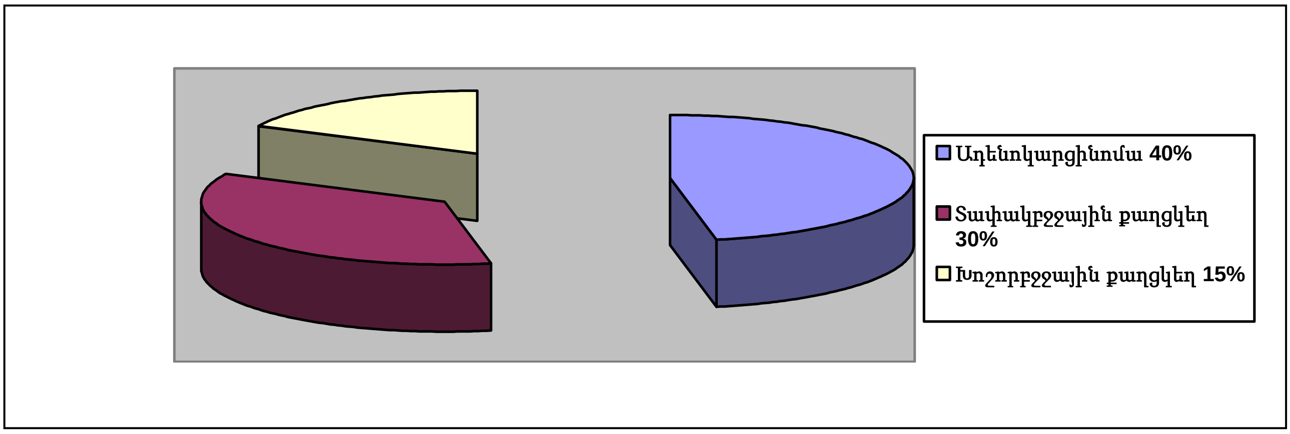
1.Ադենոկարցինոմա - Այն թոքի հյուսվածքի գեղձային բջիջներից առաջացող նորագոյացություն է, որը առավել հաճախ հանդիպում է թոքի առատ արյունամատակարարվող հատվածներում՝ ծայրամասերում: Այն կազմում է ԹՈՄՔ-ի 40%-ը: Թոքի քաղցկեղի այս հյուսվածաբանական տեսակը ամենահաճախ հանդիպող ուռուցքն է կանանց և չծխողների շրջանակում և զգայուն չէ քիմիաթերապիայի նկատմամբ(58;125;141;147):

2.Տափակբջջային քաղցկեղ - Այն իր հաճախականությամբ զբաղեցնում է երկրորդ հորիզոնականը և կազմում է ԹՈՄՔ-ի 30%-ը: Հյուսվածաբանական այս տեսակը հիմնականում առաջանում է խոշոր բրոնխների էպիթելից, տարածվում է դանդաղ՝ ձևավորելով նեկրոտիկ խոռոչներ:

3.Խոշոր բջջային քաղցկեղ - Այն չտարբերակվող ոչ մանրբջջային քաղցկեղ է , առանց բջջաբանական և կառուցվածքային բնութագրի ու կազմում է թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի մոտ 15%-ը (58;124;125):

Գծապատկեր 4.

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների բաշխումը ըստ հյուսվածաբանական տարատեսակի



Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ԹՈՄՔ հիվանդների առավել քան կեսը հիվանդության ախտորոշման պահին արդեն վիրահատության ենթակա չեն, պայմանավորված ուռուցքի տեղային տարածումով կամ մետասթազների առկայությամբ , ակնհայտ է դառնում քաղցկեղի այս տեսակի համար ամոքիչ թերապիայի մեթոդների մշակման արդիականությունը, որը մինչև անցած դարի 80-ական թվականների կեսը համարվում էր ոչ զգայուն քիմիաթերապիայի նկատմամբ (142):

Մեր ժամանակներում ԹՈՄՔ դեղորայքային բուժումը քիմիաթերապիայի առավել դինամիկ զարգացող բաժիններից մեկն է : Եթե մինչ 80-ական թվականները ԹՈՄՔ քիմիաթերապիայի հնարավորությունները այնքան սահմանափակ էին , որ նրա կիրառությունը գործնական նշանակություն չուներ, ապա պլատինային ածանցյալների ներդրման և պլատին պարունակող ռեժիմների մշակման շնորհիվ ի հայտ եկան իրական հիմքեր՝ քիմիաթերապիան ԹՈՄՔ հիվանդների բուժման համակարգ ներառելու համար, քանի որ ԹՈՄՔ III-րդ և IV-րդ փուլերում նրանց ակտիվությունը կազմում էր 20% (76; 49):

Վերջին 7-8 տարիների ընթացքում կլինիկական կիրառում են գտել մի շարք նոր հակաուռուցքային դեղամիջոցներ, որոնք սկզբունքորեն փոխել են ԹՈՄՔ-ի բուժման գործում քիմիաթերապիայի մասին մեր պատկերացումները(7):

1.1 Թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի բուժման ժամանակ մոնոքիմիաթերապիայի դերը

ԹՈՄՔ զգայնությունը `մոնոքիմիաթերապիայի ռեժիմով,տարատեսակ հակաուռուցքային դեղամիջոցների նկատմամբ ներկայացված է աղյուսակ 1-ում (22):

Աղյուսակ 1.1

ԹՈՄՔ դեպքում առանձին դեղամիջոցների հակաուռուցքային ակտիվությունը

Տարիներ	Դեղամիջոցներ	Արդյունավետությունը, %
Մինչև 1980	Ցիկլոֆոսֆան Մետոտրեքսատ Դոքսոռուբիցին Վինկրիստին Վինբլաստին Միտոմիցին C	20-23 20-22 18-20 15-20 15-18 18-22
1981-1990	Ցիսպլատին Կարբոպլատին Էթոպոզիդ Իֆոսֆամիդ Վինդեզին	15-20 10-17 15-18 15-18 10-15
1991-ից հետո	Նավելբին /Վինորելբին/ Տաքսոլ /պակլիտաքսել/ Տաքսոտեր /դոցետաքսել/ Գեմզար /գեմցիտաբին/ Իրինոտեկան Տոպոտեկան	12-40 21-24 23-24 20-27 18-32 20-26

Ինչպես երևում է աղյուսակից, դասական ցիտոստատիկները, որոնք կիրառվում էին մինչ 80-ական թվականները, չունեին արտահայտված ակտիվություն ԹՈՄՔ-ի ժամանակ(22):

80-ական թվականներին սկսեցին կիրառել պլատինային ածանցյալները (Ցիսպլատին և քիչ ուշ՝ Կարբոպլատին):Չնայած այս դեղամիջոցների բավական բարձր հակաուռուցքային ակտիվությանը, ԹՈՄՔ դեպքում մոնոթերապիայի ռեժիմով կիրառելիս պարզվեց , որ նրանց օգտագործումը դեղորայքային համակցություններում թույլ է տալիս ստանալ ոչ միայն կլինիկական արդյունավետություն (սովորաբար

ուռուցքի մասնակի հետաճ 25-30%) այլ նաև որոշ չափով մեծացնել նրանց ապրելիության ցուցանիշները (22):

1.2 Էթոպոզիդը՝ պլատինի ածանցյալների համակցությամբ (Ցիսպլատին/Կարբոպլատին) թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղով հիվանդների բուժման գործում

ԹՈՄՔ քիմիաթերապիայի ժամանակ հաճախ կիրառում էին Ցիսպլատինի և Էթոպոզիդի համակցությունը (33): ԹՈՄՔ տարածուն ձևերի դեպքում հիվանդների ապրելիության միջին ցուցանիշը, մինչ վերջին ժամանակներս կազմում էր 6-8 ամիս, և միայն հիվանդների 20-30%-ն էր ապրում 1 տարուց ավելի(142): Այս համեստ տվյալները պահանջում էին օբյեկտիվորեն հաստատել քիմիաթերապիայի նպատակահարմարությունը ԹՈՄՔ տարածուն ձևերի դեպքում:

Հեղինակների մի խումբ համեմատելով ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների սիմպտոմատիկ բուժման տվյալները, համակցված քիմիաթերապիայից (Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին) ստացված տվյալների հետ ցույց տվեցին , որ 1 տարի անց մահվան ռիսկը 27%-ով նվազել է քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների մոտ. 1-ամյա ապրելիության ցուցանիշը բարելավվել է 10% -ով , կյանքի տևողության միջին ցուցանիշը ավելացել է 6 շաբաթով (106; 133):

1988թ.-ին RAPP խորհուրդը հրապարակեց Canadia Multicenter ռանդոմիզացված հետազոտության արդյունքները, որում մեծ տեղ էր հատկացվում պլատին պարունակող քիմիաթերապիային ԹՈՄՔ-ի ժամանակ (116) : Ներկայացվեց, որ Էթոպոզիդ +Ցիսպլատին համակցված քիմիաթերապիայի արդյունքները գերազանցում են սիմպտոմատիկ բուժման արդյունքներին՝ ապրելիության միջին ցուցանիշը կազմում էր 32 և 17 շաբաթ համապատասխանաբար:

90-ական թվականներին կլինիկա ներդրվեցին մի շարք նոր հակաուռուցքային դեղամիջոցներ՝՝ Վինոռելբին, Տաքսաններ, Գեմցիտաբին, Տոպոիզոմերազայի I ինհիբիտոր (տոպոտեկան), քիչ ուշ նաև Ալիմտա: ԹՈՄՔ ժամանակ նրանց հակաուռուցքային ակտիվությունը 1-ին և 2-րդ գծով ընդհանրացված է H.Hansen-ի հետազոտությունում (78):

Նոր հակաուռուցքային դեղամիջոցների կիրառության արդյունքների գնահատման արդյունքում ստացվեցին տվյալներ ոչ միայն նրանց անմիջական արդյունավետության (ուռուցքի լրիվ կամ մասնակի հետաճ) , հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների բարձրացման, այլ նաև քիմիաթերապիայի ընթացքում նրանց կյանքի որակի բարելավման վերաբերյալ (57)։

Նոր հակաուռուցքային դեղամիջոցների արդյունավետությունը տատանվում է 16-39% -ի սահմաններում, երբ նրանք օգտագործվում էին որպես քիմիաթերապիայի I-ին գիծ, և 6-17% ՝ II-րդ գծում (Աղյուսակ 2)։

Ռանդոմիզացված հետազոտություններում , որոնք համեմատում էին միայն Ցիսպլատինով քիմիաթերապիայի և Ցիսպլատինի զուգակցմամբ նոր դեղամիջոցների (Նավելբին, Պակլիտաքսել կամ Գեմզար) արդյունավետությունը, առավելությունը տրվեց համակցված քիմիաթերապիային(123;146)։

Աղյուսակ 1.2

ԹՈՄՔ-ի տարածուն ձևերի ժամանակ ոչ պլատինային համակցությունների I և II փուլերի հետազոտությունները

Զուգակցումներ	Հետազոտությունների թիվ	Գնահատված հիվանդների թիվ	Արդյունավետությունը %	արդյունավետությունը միջինում %	Ապրելիության միջին ցուցանիշը (ամիս)	1-ամյա ապրելիությունը
Գեմզար+ Նավելբին	6	286	19-73	41	9.12	-
Դոցետաքսել+ Նավելբին	6	174	20-88	48	5.9	24
Պակլիտաքսել+ Նավելբին	3	117	30-35	33	- 13	- 51
Դոցետաքսել+ Գեմզար	2	73	38-39		9.8	38
Դոցետաքսել+ CPT-11	1	32	34		-	-
Պակլիտաքսել+ Նավելբին	1	25	16		-	-
Գեմզար+ Տոպոտեկան	1	13	30			

Մեկ այլ ռանդոմիզացված հետազոտությունում համեմատվել են Նոր դեղամիջոցներով համակցված քիմիաթերապիայի և ստանդարտ Էթոպոզիդ +

Ցիսպլատին սխեմայի արդյունավետությունը ԹՈՄՔ- ի բուժման ժամանակ: Արդյունքում առավելությունը տրվեց Պակլիտաքսել+ Ցիսպլատին սխեմային, քանի որ նրա կիրառման դեպքում ապրելիության ցուցանիշը և կյանքի որակը բարձր էր (39;75;44):

SWOG խմբի կողմից իրականացված ռանդոմիզացված հետազոտությունում համեմատվել են Վինոռելբին+Ցիսպլատին համակցության և միայն Ցիսպլատինով քիմիաթերապիայի արդյունքները ԹՈՄՔ բուժման ժամանակ : Ցույց է տրվել, որ Վինոռելբին+Ցիսպլատին համակցությունը արդյունավետ է եղել 26% հիվանդների մոտ (2% -ի մոտ գրանցվել է ուռուցքի լրիվ և 24%-ի մոտ՝ մասնակի հետաճ), այն դեպքում երբ միայն Ցիսպլատինը արդյունավետ է եղել 12% հիվանդների մոտ (ուռուցքի մասնակի հետաճ): Նշված համակցության կիրառման դեպքում ապրելիության միջին ցուցանիշը կազմել է 8 ամիս և հիվանդների 36%-ը ապրել է 1 տարուց ավելի, մինչդեռ Ցիսպլատինով մոնոքիմիաթերապիայի ժամանակ այս ցուցանիշները կազմել են 6 ամիս և 20% համապատասխանաբար(146):

Նոր դեղամիջոցների շարքում առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում Տաքսանները, որոնց արդյունավետությունը ԹՈՄՔ-ի ժամանակ կազմում է 26%: Հրապարակվեցին մի շարք տվյալներ Տաքսաններով համակցությունների արդյունավետության վերաբերյալ, արդյունքները տատանվում էին 40%-60% տիրույթում(22):

Միևնույն SWOG խումբը մեկ այլ ռանդոմիզացված հետազոտությունում համեմատում է Պակլիտաքսել+Ցիսպլատին և Վինոռելբին+Ցիսպլատին համակցությունները: Երկու դեպքում էլ արդյունավետությունը կազմել է 28%, ապրելիության միջին ցուցանիշը 8 ամիս, ապրելիության ցուցանիշը 1 տարուց ավելի 36% և 38% համապատասխանաբար: Սակայն Պակլիտաքսել+Ցիսպլատին ռեժիմի տանելիությունը եղել է ավելի բավարար(86):

ECOG ռանդոմիզացված հետազոտությունները ցույց տվեցին , որ Պակլիտաքսել+Ցիսպլատին համակցությունը ունի առավելություն Էթոպոզիդ + Ցիսպլատին զուգակցման նկատմամբ: Առաջին դեպքում բուժման

արդյունավետությունը կազմել է 31%, երկրորդ դեպքում՝ 12% , ապրելիության միջին ցուցանիշը եղել է 10.3 և 7.4 ամիս, 1-ամյա ապրելիության ցուցանիշը՝ 40.4% և 31% համապատասխանաբար (43;44):

Տաքսոտերը կլինիկական կիրառություն է գտել քիչ ավելի ուշ, որի պատճառով քիչ է ուսումնասիրված, բայց նրա հակաուռուցքային ակտիվությունը ԹՈՄՔ-ի ժամանակ ապացուցված է: Առաջին գծի քիմիաթերապիայում նրա արդյունավետությունը կազմել է 24% , II-րդ գծում՝ 17%(131; 119):

Ուշադրության է արժանի նաև 3-բաղադրիչներով ռեժիմների ուսումնասիրությունը, որոնք ներառել են Նավելբին, Տաքսոլ, Գեմզար և պլատինային ածանցյալներ: Այս համակցությունների արդյունավետությունը կազմել է 21- 68%, ապրելիության միջին ցուցանիշը՝ 7.5-14 ամիս, իսկ 1-ամյա ապրելիությունը 32-55%, սակայն խիստ բարձրացել են տոքսիկության ցուցանիշները(88):

1.3 Գեմզարի դերը համակցված քիմիաթերապիայի ժամանակ թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի դեպքում

Նոր հակամետաբոլիտ Գեմցիտաբինը՝ դեզօքսիցիտիդինի անալոգը օժտված է արտահայտված հակաուռուցքային ազդեցությամբ: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դեզօքսիցիտիդինկինազա ֆերմենտի ազդեցությամբ Գեմցիտաբինը վերափոխվում է երկու ակտիվ մետաբոլիտի՝ տրիֆոսֆատի և դիֆոսֆատի , որոնք ընկճում են ԴՆԹ-ի կրկնապատկումը (ռեպլիկացիան) և վերականգնումը ուռուցքային բջիջներում (139): Գեմցիտաբինի սահմանային արյունաբանական տոքսիկությունը դրսևորվում է թրոմբոցիտոպենիայով և լեյկոպենիայով (37), որի պատճառով Գեմցիտաբինի օպտիմալ չափաբաժին է ընդունվել 1000 մգ/մ² -1250 մգ/մ²-ը շաբաթը մեկ անգամ I–ին , VIII-րդ և XV-րդ օրերին կամ I–ին և VIII-րդ օրերին (26;49;65):

Գեմցիտաբինը օժտված է ինչպես հզոր թերապևտիկ ազդեցությամբ, այնպես էլ քիչ տոքսիկությամբ , քանի որ III և IV աստիճանի արյունաբանական տոքսիկ ազդեցությունների հաճախականությունը տատանվում է 3.9%-42.1%-ի սահմաններում(6;17;49;92;113;): Այսպես՝ լեյկոպենիա դիտվել է 42.1% հիվանդների մոտ (6), նեյտրոպենիա՝ 3.9-30%, (17;92;113), թրոմբոցիտոպենիա՝10% (17):

Սակավարյունությունը համեմատած մյուս ցուցանիշների հետ , ավելի քիչ է հանդիպում՝ 5-10% (17;49): Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել , որ Գեմցիտաբինը օժտված է թույլ արտահայտված էմետոգենությամբ, քանի որ I–ին և II-րդ աստիճանի սրտխառնոց և փսխում դիտվել է 10%-30% հիվանդների մոտ (17; 45;85; 91;140): Գեմցիտաբինի ներարկման հետևանքով առաջացող փորլուծության երևույթները նույնպես արտահայտված չեն եղել և կազմել են 20.9% (8): Գեմցիտաբինը հանդիսանում է թույլ հեպատոտոքսիկ և նեֆրոտոքսիկ դեղամիջոց՝ լյարդային և երիկամային անբավարարության երևույթներ նկատվել են 3%-5% հիվանդների մոտ (27;59;60;99;97;114;118;): Շատ հազվադեպ են եղել թոքային անբավարարության երևույթները՝ 5% (69;71;120;129): Նեյրոտոքսիկ և կարդիոտոքսիկ երևույթների հաճախականությունը տատանվել է 1%-3%–ի սահմաններում(17;28;81;83;94): Գեմցիտաբինը ուշադրության է արժանի նաև այն հանգամանքով, որ գրեթե մազաթափություն չի առաջացնում: Ալոպեցիա III և IV աստիճանի հանդիպել է շատ հազվադեպ՝ 1.2% դեպքերում, իսկ I և II աստիճանի ՝ 14.6%(60): Այլ կողմնակի երևույթների հաճախականությունը, որոնք չեն գնահատվում ՀԱԿ-ի չափանիշներով, տատանվել են 1%-30%-ի սահմաններում՝ տենդ 28.4%, ծայրամասային այտուցներ 15-30% , մաշկային ցան 1%(17;60):

Գեմցիտաբինի (800 - 1250 մգ/մ² չափաբաժնով) 6 հետազոտություններում արդյունավետությունը տատանվել է 19.7% - 26% սահմաններում, ընդ որում ՝ մի շարք հետազոտություններում արձանագրվել է ուռուցքի ամբողջական հետաճ, հիվանդների ապրելիության միջին ցուցանիշները այդ հետազոտություններում տատանվել են 7 - 9.4 ամիս միջակայքում(29; 34;35;36;38; 69;70;72;113;148;149):

Ռանդոմիզացված մեկ այլ հետազոտությամբ համեմատվել է Գեմցիտաբինով բուժում ստացած հիվանդների խումբը միայն սիմպտոմատիկ բուժում ստացած հիվանդների խմբի հետ(93;113):Պարզվել է, որ Գեմցիտաբինը ԹՈՄՔ տարածուն ձևերի դեպքում ապահովում է ինչպես բարձր ապրելիության ցուցանիշ՝ 17% , այնպես էլ հիվանդների կյանքի որակի զգալի բարելավում (աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 1.3

Գեմցիտաբինի և սիմպտոմատիկ թերապիայի արդյունավետությունը ԹՈՄՔ հիվանդների մոտ

Բուժման տեսակը	Հիվանդների քանակը	Կյանքի որակի բարելավում		Ընդհանուր արդյունավետ-ությունը(%)	Ապրելիության միջին ցուցանիշը
Գեմցիտաբին 1000մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին, յուրաքանչյուր 28 օրը մեկ	150	2 ամսին մոտ 37	4 ամսին մոտ 44 P=0.03	17	25.5շաբ.
Best Supportive Care	149	35	26	-	24.4շաբ.

R.P.Perng et al., և C. Manegold et al., 1997թ.-ի ռանդոմիզացված երկու հետազոտություններում համեմատեցին գեմցիտաբինով մոնոթերապիայի արդյունքները ստանդարտ Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցության արդյունքների հետ: Ստացված տվյալները ցույց տվեցին, որ Գեմցիտաբինով մոնոքիմիաթերապիայի արդյունավետությունը տատանվել է 18.2-19.2%-ի սահմաններում,իսկ ապրելիության միջին ցուցանիշը կազմել է 28-37 շաբաթ, մինչդեռ EP համակցության ժամանակ արդյունավետությունը կազմել է 15.3-20.8%, իսկ ապրելիության միջին ցուցանիշը՝ 30-49 շաբաթ: Նույն հետազոտության մեջ համեմատվում էր նաև արյունաբանական տոքսիկության աստիճանը , Գեմցիտաբին+Ցիսպլատին համակցության ժամանակ լեյկոպենիա գրանցվել է 3.7%-4.0% , թրոմբոցիտոպենիա՝ 3.0-7.4%,դեպքերում, իսկ Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին զուգակցման դեպքում այդ ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար՝ 24-30.7% և 3-7.7%: Վերը նշված տվյալների համեմատությունից երևում է , որ Գեմցիտաբինը արդյունավետ քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց է իր հակաուռուցքային ակտիվությամբ և նվազ տոքսիկության պրոֆիլով, համեմատած EP ստանդարտ համակցության հետ (30;138):

Այս ամենը պատճառ հանդիսացավ գեմցիտաբինը զուգակցել այլ քիմիապրեպարատների հետ: Բնականաբար , առաջիններից մեկը ուսումնասիրվել է Գեմցիտաբինի և Ցիսպլատինի համակցությունը,քանի որ նախակլինիկական փորձարկումներում ապացուցվել է այս երկու դեղամիջոցների սիներգիզմը(Աղյուսակ4):

Ինչպես երևում է ստորև ցուցաբերված աղյուսակից Գեմցիտաբինի մեկանգամյա չափաբաժինը տատանվել է 800մգ/մ²- 1500 մգ/մ² տիրույթում ամենշաբաթյա ռեժիմով՝ 28 օրյա ցիկլի դեպքում:Օբյեկտիվ լավացում նկատվում է 29-52% հիվանդների մոտ, ընդ որում՝ 2 հետազոտություններում գրանցվել է ուռուցքի ամբողջական հետաճ: Կլինիկորեն առավել նշանակալից տոքսիկ ազդեցություններից է եղել՝ անեմիան (12-28%), նեյտրոպենիան(7.1-57%), թրոմբոցիտոպենիան(16-52%), սրտխառնոցը, փսխումը (12-63%), սակայն կողմնակի ազդեցությունները հիմնականում առաջացել են Ցիսպլատինի ներարկումներից(40;47;48;61;112;130;):

Sandler et al.,1999թ.-ին հրապարակեցին ռանդոմիզացված հետազոտության արդյունքները, որտեղ համեմատվում էր Ցիսպլատին+Գեմցիտաբին համակցության և Ցիսպլատինով մոնոքիմիաթերապիայի արդյունավետությունը:

Ապացուցվեց, որ իրականում Գեմցիտաբին+Ցիսպլատին համակցությունը գրեթե երեք անգամ արդյունավետ է Ցիսպլատինի համեմատ. 30.4% և 11.1% համապատասխանաբար(74):

Այնուհետև որոշ հեղինակներ համեմատեցին Գեմցիտաբինով մոնոքիմիաթերապիայի և Գեմցիտաբին+Ցիսպլատին համակցության արդյունավետությունը ԹՈՄՔ III և IV փուլերի դեպքում: Արդյունքում ապացուցվել է համակցված քիմիաթերապիայի առավելությունը ՝ 6% ընդդեմ 24%-ի (40;98):

Աղյուսակ 1.4

Գեմցիտաբին+ցիսպլատին համակցության արդյունավետությունը ԹՈՄՔ նախկինում բուժում չստացած հիվանդների մոտ

Հետազոտություն	*Բուժման սխեման*	*Հիվանդների քանակը*	*Արդյունավետությունը (%) (n)*		*Ապրելիության միջին ցուցանիշը*	*Ըստ ՀԱԿ-ի տոքսիկության III-IV աստիճան (%)*
R. P. Abratt et al. 1997	Գեմցիտաբին 1000մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին + - Ցիսպլատին 100մգ/մ^2 15-րդ օրը Ցիկլը՝ 28 օր	50	4	48	13	Անեմիա՝ 13 Նեյտրոպենիա՝ 57 Թրոմբոցիտոպենիա՝ 21 Սրտխառնոց/փսխում՝ 63 Վարակում՝ 2
L. Crino et al. 1997	Գեմցիտաբին 1000մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին + - Ցիսպլատին 100մգ/մ^2 2-րդ օրը Ցիկլը՝ 28 օր	48	2	52	14,2	Անեմիա՝ 25 Նեյտրոպենիա՝ 30 Թրոմբոցիտոպենիա՝ 52 Սրտխառնոց/փսխում՝ 27 Պարեսթեզիա՝ 6
L. Einhorn et al. 1997	Գեմցիտաբին 1000մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին + - Ցիսպլատին 100մգ/մ^2 1-ին օրը Ցիկլը՝ 28 օր	27	0	37	8,4	-
F. A. Shepherd et al. 1997	Գեմցիտաբին 1000մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին + - Ցիսպլատին 30մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին Ցիկլը՝ 28 օր	37	0	29	-	Անեմիա՝ 28 Նեյտրոպենիա՝ 56 Թրոմբոցիտոպենիա՝ 53 Սրտխառնոց/փսխում՝ 12
F. Cardenal et al. 1997	Գեմցիտաբին 1200մգ/մ^2 1-ին, 8-րդ և 15-րդ օրերին + - Ցիսպլատին 100մգ/մ^2 15-րդ օրը Ցիկլը՝ 28 օր	40	0	47,5	10,4	Անեմիա՝ 21 Նեյտրոպենիա՝ 56 Թրոմբոցիտոպենիա՝ 16
V. Palmisano et al. 2001	Գեմցիտաբին 1250մգ/մ^2 1-ին և 8-րդ օ-րերին + - Ցիսպլատին 80մգ/մ^2 8-րդ օրը Ցիկլը՝ 21 օր	33	0	39	9,8	Անեմիա՝ 12 Նեյտրոպենիա՝ 38
F. Marinis et al., 2001	Գեմցիտաբին 2000մգ/մ^2 1-ին և 15-րդ օ-րերին + - Ցիսպլատին 80մգ/մ^2 2-րդ օրը Ցիկլը՝ 28 օր	14	0	43	-	Նեյտրոպենիա՝ 7.1

Հետագայում կատարվեցին ռանդոմիզացված հետազոտություններ, որտեղ համեմատվում էր Գեմցիտաբին+Ցիսպլատին համակցության արդյունքները Էթոպոզիդ +Ցիսպլատին համակցության արդյունքների հետ ԹՈՄՔ-ի դեպքում:

F. Gardenal et al., 1999թ. հրապարակեցին տվյալներ այն մասին, որ GP համակցության արդյունավետությունը գերազանցում է EP համակցության արդյունավետությանը, կազմելով համապատասխանաբար 40.6% և 21.9%: Մինչ հիվանդության խորացումը միջին ժամանակահատվածը կազմել է 6.9 ամիս GP համակցության և 4.3 ամիս EP համակցության դեպքում, ապրելիության միջին ցուցանիշները համեմատելիս հավաստի տարբերություններ չեն արձանագրվել երկու խմբերում՝ 8.7 և 7.2 ամիս համապատասխանաբար: (89)

Սակայն GP համակցության դեպքում ավելի հաճախ են զարգացել անեմիան (29%), թրոմբոցիտոպենիան(48%) և նեյտրոպենիան(9%), ինչը մեր կարծիքով կապված է եղել Ցիսպլատինի առավել մեծ չափաբաժնի հետ: (89)

1.4 Պեմետրեքսեդի ներառմամբ մոնո- և պոլիքիմիաթերապիան թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ, և էթոպոզիդ ու Գեմզար պարունակող սխեմաների համեմատական բնութագիրը

Վերջին տարիներին լայնորեն կիրառում գտավ նոր բազմանպատակային հակամետաբոլիտ, ցիտոստատիկ Ալիմտան (պեմետրեքսեդ), որը իրենից ներկայացնում է անտիֆոլատ և հանդիսանում է պուրինների և պիրիմիդինների սինթեզի արգելակիչ: Ներթափանցելով բջիջ, Ալիմտան՝ ի շնորհիվ Ֆոլիլպոլիգլուտամատսինթետազայի առկայության, արագ և արդյունավետ վերափոխվում է պոլիգլուտամատ ձևերի, որոնք մնում են բջջում և հանդիսանում են տիմիդիլատսինթետազայի և GARFT ֆերմենտների հզոր արգելակիչներ:

Պոլիգլուտամացիան – դա ժամանակից և խտության աստիճանից կախյալ պրոցես է , որը հանդիպում է ուռուցքային բջիջներում, և երբեմն էլ նորմալ հյուսվածքներում: Պոլիգլուտամիզացված մետաբոլիտներում մեծանում է կիսատրոհման տևողությունը, ինչի շնորհիվ մեծանում է դեղամիջոցի ազդեցության տևողությունը ուռուցքային բջիջում: Այսպիսով Ալիմտան և նրա պոլիգլուտամատները

մրցակցելով արգելակում են մի շարք կարևոր ֆոլատ-կախյալ ֆերմենտների ակտիվությունը, որոնք մասնակցում են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի բիոսինթեզին (TS,DHFR, GARFT): Ազդելով այս խթանիչների վրա, Ալիմտան բերում է ուռուցքային բջիջների մահվան(105;117;145;144;):

Սկզբնական ժամանակահատվածում Ալիմտայով բուժման ընթացքում նկատվել են ծանր, անկանխատեսելի, և երբեմն տոքսիկության մահացու դեպքեր, որոնք կապված են եղել հիվանդների մոտ ֆոլատների և վիտամին B12-ի բացակայության հետ: Ալիմտայի կիրառման ժամանակ արյունաբանական տոքսիկության ռիսկի իջեցման համար պարտադիր է հանդիսանում ֆոլաթթվի և վիտամին B12-ի նշանակումը (144), իսկ մաշկային ցանի կանխարգելման համար օգտագործվում են կորտիկոստերոիդներ: Ֆոլաթթվի և վիտամին B12-ի դերը կողմնակի երևույթների կանխարգելման մեջ առաջին անգամ ցուցադրվել է չարորակ մեզոթելիոմայի ժամանակ (Ալիմտայի ակտիվության ուսումնասիրման ժամանակ): Այդպիսի մոտեցման հիմնավորումը ներկայացվել է C.Niyikiza և համահեղինակների կողմից (105), բացի այդ, ցույց է տրվել, որ նշված միջոցների կիրառումը չի ազդում Ալիմտայի հակաուռուցքային ակտիվության և նրա մետաբոլիզմի վրա: Սակայն 2011 թ. A. Horiike և համահեղինակները (80) հրապարակեցին տվյալներ Ալիմտայով մոնոթերապիա ստացող թոքի ոչ տափակաբջջային քաղցկեղով 52 հիվանդների արյան շիճուկում հոմոցիստեինի մակարդակի կանխարգելիչ միջոցառումների մասին : Ցույց էր տրվել, որ հեմատոտոքսիկության հաճախականությունը դրական փոխհարաբերության մեջ է հոմոցիստեինի մակարդակի հետ՝ անկախ կանխարգելիչ միջոցառումների: Այսպիսով, ֆոլաթթվի և Վիտամին B12-ի կիրառումը նշանակալիորեն նվազեցնում է կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունը, որոնք ծագում են Ալիմտայով բուժման ժամանակ, միևնույն ժամանակ հոմոցիստեինի մակարդակի որոշումը կարող է օգտակար լինել կողմնակի երևույթների հաճախականության և արտահայտվածության կանխատեսման համար:

Ալիմտայով բուժման ժամանակ ծագող կողմնակի ռեակցիաներ հիմնականում դիտվում են արյունաստեղծ և մարսողական համակարգի կողմից, ինչպես նաև

արտահայտվում են մաշկային երևույթների տեսքով: Այսպես, նեյտրոպենիան (3-4 –րդ աստիճանի) դիտվում է հիվանդների 5 %-ի մոտ, ֆեբրիլ նեյտրոպենիան՝ 9 %-ի մոտ,փորլուծությունը 12.8 %- դեպքերում (բոլոր աստիճանները, 3-4-րդ աստիճանը՝ 0.4% -ի մոտ), ստոմատիտները՝ 14.7 %-ի մոտ (բոլոր աստիճանները, 3-4-րդ աստիճանը 1.1%-ի մոտ), մաշկային ցանը՝ հիվանդների 15 %-ի մոտ (բոլոր աստիճանները) (77):

Vogelzong N. et al., հրապարակել են հետազոտման արդյունքներ. պլևրայի չարորակ մեզոթելիոմայով նախկինում բուժում չստացած 45 հիվանդներին նշանակվել է մոնոքիմիաթերապիա Ցիսպլատինով (75 մգ/մ^2) կամ Ալիմտայի (500 մգ/մ^2) հետ համակցումով յուրաքանչյուր 21 օրը մեկ անգամ (144;145): Առաջին 43 հիվանդներին հետազոտական խմբում ներառելուց հետո նշվել է 7% մահացու դեպք՝ կապված անցկացվող բուժման հետ, այնուհետև բոլոր հիվանդները ֆոլատներով և վիտամին B12-ով կանխարգելիչ բուժում են ստացել: Ժամանակահատվածը՝ մինչ հիվանդության ռեցիդիվը, կազմել է մոնոթերապիայի խմբում 3.9 ամիս, իսկ Ալիմտայի և Ցիսպլատինի խմբում 5.7 ամիս (p=0.001), ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը նույնպես նշանակալի բարձր է եղել Ալիմտա+Ցիսպլատին ստացող խմբում (12.1 ամիս և 9.3 ամիս համապատասխանաբար, p= 0.02): Լրիվ կամ մասնակի հետաճի հաճախականությունը կազմել է 41.3 % և 16.7 % (p<0.0001): Կանխարգելիչ բուժում ստացած և չստացած հիվանդների բուժման արդյունավետության չափորոշիչների գնահատման ժամանակ տարբերություններ չեն դիտվել այդ խմբերի միջև, ինչը թույլ է տվել հետևություն անել , որ ֆոլաթթուն և վիտամին B12-ը պրեպարատների հակաուռուցքային ակտիվության վրա չեն ազդում: Այդ արդյունքները առիթ են հանդիսացել Ալիմտան ԱՄՆ-ում (2004 թ.) և Ռուսաստանում (2005 թ.) տվյալ ցուցումով կիրառելու համար:

Ցուցադրվել է Ալիմտայի բարձր արդյունավետությունը ԹՈՄՔ-ի ոչ տափակբջջային հյուսվածքաբանական ձևի ժամանակ: Հիվանդների մոտ, որոնք նախկինում չեն ստացել հակաուռուցքային բուժում, Ալիմտան թերապիայի 1-ին գծում արդյունավետ է եղել 18-20%դեպքերում, ապրելիության միջին ցուցանիշը կազմել է 7-9 ամիս , իսկ մեկ տարվա ապրելիությունը 25-30% (52;53;121): Թերապիայի 2-րդ գծում

պլատինի ածանցյալների նկատմամբ կայունության առաջացման դեպքում Ալիմտայով բուժման ժամանակ օբյեկտիվ պատասխան դիտվել է միայն հիվանդների 5 %-ի մոտ, սակայն ապրելիության միջին ցուցանիշը հասել է 6.4 ամսվա, իսկ մեկ տարվա ապրելիությունը՝ 15% (95;132;134):

Արդյունավետության այդպիսի ցուցանիշները հիմք են հանդիսացել Ալիմտայի և դոցետաքսելի միջև համեմատական հետազոտություն անցկացնելու համար: Վերջինս համարվում է քիմիաթերիայի 2-րդ գծի ստանդարտ: 2004 թ. N. Hanna և համահեղինակները (77) հրապարակեցին Ալիմտայի 500 մգ/մ^2 չափաբաժնով բուժման արդյունավետության արդյունքները՝ համեմատելով դրանք Դոցետաքսելի 75 մգ/մ^2 չափաբաժնով բուժման արդյունքների հետ ԹՈՄՔ 571 հիվանդների մոտ, որոնք ավելի վաղ ստացել էին քիմիաթերապիա պլատինի ածանցյալներով: Ցույց է տրվել, որ մինչ հիվանդության ախտադարձը միջին ժամանակը կազմել է 2.9 ամիս երկու խմբերում, իսկ ընդհանուր ապրելիությունը՝ 8.3 ամիս և 7.9 ամիս համապատասխանաբար: Լրիվ կամ մասնակի հետաձ գրանցվել են 9.1 և 8.8 % հիվանդների մոտ: Այսպիսով, հաստատվել է երկու պրեպարատների արդյունավետությունը, սակայն Ալիմտա ստացող հիվանդների մոտ բավականին հազվադեպ են զարգացել 3-4 աստիճանի կողմնակի երևույթները (նեյտրոպենիան դիտվել է հիվանդների 5.3 %-ի մոտ 40.2 % դիմաց $p<0.001$, ֆեբրիլ նեյտրոպենիան արձանագրվել է 1.9 %-ի մոտ ընդդեմ 12.7 % $p< 0.001$): Ստացված արդյունքները հիմք են ծառայել Ալիմտան ԹՈՄՔ-ի ժամանակ քիմիաթերապիայի 2-րդ գծի պրեպարատ գրանցելու համար ինչպես ԱՄՆ-ում, այնպես էլ Ռուսաստանում(64;131):

Ռանդոմիզացված երկու հետազոտություններում ուսումնասիրվել են Ալիմտա (500 մգ/մ^2) + Ցիսպլատին(75 մգ/մ^2) համակցության արդյունքները: Առաջին հետազոտությունում ներառվել են IIIB և IV փուլում գտնվող 18-ական հիվանդներ : Այս խմբում ընդհանուր արդյունավետությունը կազմել է 39% , ապրելիության միջին ցուցանիշը 10.9 ամիս, 1-ամյա ապրելիությունը 50%: Առավել հաճախ հանդիպող հեմատոլոգիական տոքսիկությունը եղել է նեյտրոպենիան(21%) և անեմիան(5%) (95;132):

Երկրորդ հետազոտությունում ներառվել են ընդհանուր առմամբ 31 հիվանդ (IIIB փուլում գտնվող 5 և IV փուլում գտնվող 26 հիվանդ): Ընդհանուր արդյունավետությունը կազմել է 49% , ապրելիության միջին ցուցանիշը 8.9 ամիս, 1-ամյա ապրելիությունը ՝ 49%: Առավել հաճախ հանդիպող հեմատոլոգիական տոքսիկությունը եղել է նեյտրոպենիան(11%) և անեմիան(6%) (66;86;125;):

Ալիմտայի ակտիվությունը ԹՈՄՔ 1-ին գծի թերապիայի ժամանակ ուսումնասիրվել է G. V. Scagliotti և համահեղինակների կողմից (126;128;): (CONSORT) Հետազայում հսկիչ խմբում ընդգրկվել են նախկինում քիմիաթերապիա չստացած 1725 հիվանդներ: Հիվանդներին նշանակվել է Ցիսպլատին(75 մգ/մ^2)յուրաքանչյուր 1-ին օրը և Ալիմտա (500 մգ/մ^2) յուրաքանչյուր 1-ին օրը կամ Գեմցիտաբին (1250 մգ/մ^2) 1-ին և 8-րդ օրերին: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ուռուցքի հյուսվածաբանական բոլոր տիպերի դեպքում ընդհանուր ապրելիության միջին ցուցանիշը երկու խմբերում էլ կազմել է 10.3 ամիս : Մինչ հիվանդության ախտադարձը միջին ժամանակը երկու խմբերում եղել է մոտ ՝ 4.8 ամիս Ցիսպլատին+Ալիմտա ստացող հիվանդների մոտ և 5.1 ամիս Ցիսպլատին+Գեմցիտաբին ստացող հիվանդների մոտ: Բուժմանը պատասխանելու հաճախականությունը նույնպես աննշան է տարբերվել ՝ 30.6% ընդդեմ 28.2%-ի: Սակայն բուժման արդյունավետության գնահատման դեպքում ելնելով ուռուցքի հյուսվածաբանական տիպից հաստատվել է, որ ոչ տափակաբջջային քաղցկեղի դեպքում Ցիսպլատին+Ալիմտա սխեման հավաստիորեն ավելի արդյունավետ է եղել (52;95;125) (աղյուսակ 5):

Աղյուսակ 1.5

Ցիսպլատին+Ալիմտա և Ցիսպլատին+Գեմցիտաբին սխեմաների արդյունավետությունը ԹՈՄՔ հիվանդների մոտ կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական տիպից (CONSORT)

Ուռուցքի հյուսվածքա-բանական տիպը	Ընդհանուր ապրելիության միջին ցուցանիշը (ամիս)		ռիսկերի հարաբեր (95%) վստահելի միջակայք	Վստահելի աստիճան
	Ալիմտա+ Ցիսպլատին (n=862)	Գեմցիտաբին+ Ցիսպլատին (n=863)		
Բոլոր տիպերը	10.3	10.3	0.94 (0.84-1.05)	ոչ ավելի վատ
Ադենոկարցի-նոմա (n=847)	12.6	10.9	0.84 (0.71-0.99)	0.03
Խոշոր բջջային քաղցկեղ (n=153)	10.4	6.7	0.67 (0.48-0.96)	0.03
Տափակբջջային քաղցկեղ (n=473)	9.4	10.8	1.23 (1.00-1.51)	0.05

Այսպիսով, ոչ տափակաբջջային քաղցկեղի դեպքում (ադենոկարցինոմա կամ խոշորբջջային քաղցկեղ) Ցիսպլատին+Ալիմտա թերապիայի ֆոնի վրա հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները բավականին գերազանցել են Ցիսպլատին+ Գեմցիտաբին սխեմայի կիրառման արդյունքներին: Միևնույն ժամանակ ԹՈՄՔ-ի տափակաբջջային հյուսվածաբանական ձևի դեպքում առավել արդյունավետ է եղել Գեմցիտաբինով սխեման(32;128):

Ինչ վերաբերում է 3-4-րդ աստիճանի կողմնակի երևույթների հաճախականությանը, ապա Ցիսպլատին+Ալիմտա սխեմայի դեպքում հազվադեպ է նկատվել նեյտրոպենիա (այդ թվում ֆեբրիլ), անեմիա և թրոմբոցիտոպենիա: Փորլուծության հաճախականությունը էապես չի տարբերվել խմբերում: Ալիմտայի արդյունավետության կախվածությունը ուռուցքի հույսվածաբանական տիպից հաստատվել է նաև թերապիայի 1-ին և 2-րդ գծի պրեպարատների երկու հետազոտությունների համակցված վերլուծությամբ: Հաստատվել է, որ ուռուցքի ոչ տափակբջջային տիպի դեպքում Ալիմտայի խմբում բուժման արդյունավետությունը

ավելի բարձր է, քան հսկիչ խմբերում, մինչդեռ հիվանդության տափակաբջջային ձևի դեպքում այդպիսի բուժումը քիչ է արդյունավետ : Համեմատված խմբերում քիմիաթերապիայի արդյունքները (Ցիսպլատին+Գեմցիտաբին կամ Դոցետաքսել) կախված չեն եղել ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակից (127): Այդ հետազոտության տվյալների հիման վրա առաջարկվեց Ցիսպլատին+Ալիմտա սխեման կիրառել ուռուցքի ոչ տափակբջջային հյուսվածքաբանական ձևի դեպքում :

Պլատին պարունակող համակցությունների դեպքում քիմիաթերապիայի 1-ին գծի անցկացման սովորական տևողությունը կազմում է 4-6 կուրս: Ընդունված է, որ կուրսերի մեծ թիվը չի մեծացնում ուռուցքի աճի վերահսկողության հնարավորությունը, բայց բարձրացնում է կողմնակի ազդեցության ծագման ռիսկը:

M. H. Cohen և համահեղինկները (55) հրապարակել են ԹՈՄՔ հիվանդների հետազոտության արդյունքները, որի ընթացքում գնահատվել է Ալիմտայով պահպանողական բուժման արդյունավետությունը համակցված քիմիաթերապիայի արդյունքների հետ: Հետազոտության մեջ ներառվել էին 663 հիվանդներ: Հիվանդների խմբերը համեմատվել են ըստ տարիքի, սեռի, ռասայի, ծխելու տևողության, ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևի: Հիվանդները ստացել են Ալիմտա 500 մգ/մ^2 յուրաքանչյուր 21 օրը համակցելով այլ քիմիապրեպարատների կամ պլացեբոյի հետ: Բուժման 4 կուրսից հետո հիվանդների 50 % մոտ արձանագրվել է ուռուցքի լրիվ կամ մասնակի հետաճ և 50 % մոտ ուռուցքային պրոցեսի կայունացում : Պալիատիվ քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը երևում է բոլոր պարագաներում՝ մինչև հիվանդության ռեցիդիվը միջին ժամանակը կազմել է 4.0 ամիս ընդդեմ 2.0 ամսվա , ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը՝ 13.4 ամիս ընդդեմ 10.6 ամսվա(32;63;64):

Ակնհայտ է, որ Ալիմտայի օգտագործումը ԹՈՄՔ-ի ոչ տափակաբջջային ձևերի ժամանակ ավելի արդյունավետ է:

2011 թ. հրապարակվեցին PARAMOUNT հետազոտության արդյունքները , որի մեջ ընդգրկված էին ԹՈՄՔ ոչ տափակբջջային ձևով 939 հիվանդներ (L. G. Paz-Ares և համահեղ.) (111), որոնց մի մասը ստացել էին Ալիմտա+ Ցիսպլատին քիմիաթերապիայի 4 ինդուկցիոն կուրս(539), իսկ մյուս մասը՝ ամոքիչ թերապիա Ալիմտայով կամ

համապատասխանաբար պլացեբո(400) : Ըստ արդյունքների հիվանդները բաժանվել էին երկու խմբերի 2:1 հարաբերակցությամբ : Միջին ժամանակը մինչև հիվանդության կրկնությունը պատահական ընտրությունից հետո կազմել է 3.9 ամիս ընդդեմ 2.6 ամսվա(54;66) :

2006 թ. հրապարակվել են տվյալներ այն մասին (51), որ Ալիմտան ունի ցածր ակտիվություն ԹՈՄՔ-ի տափակբջջային հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ (79): Չնայած Ալիմտայի ակնհայտ արդյունավետությանը ԹՈՄՔ ժամանակ, պրեպարատի արդյունավետության ցուցանիշները ուռուցքների այլ տիպերի համար այնքան էլ բարձր չեն եղել : Ուսումնասիրությունները անց են կացվել թոքի մանրբջջային քաղցկեղի (համակցելով պլատինի պրեպարատների հետ) (135;136), ենթաստամոքսային գեղձի (գեմցիտաբինի հետ զուգակցելով) (107), կրծքագեղձի քաղցկեղի (անտրացիկլինների և դրանք՝ Գեմցիտաբինի հետ համատեղ), ստամոքսի (օքսալիպլատինի հետ համակցելով) (50), տարածված կոլոռեկտալ քաղցկեղի՝ թերապիայի 2-րդ գծում, Իրինոտեկանի հետ համակցելով) (91), և ձվարանների քաղցկեղի դեպքում (117;126;137;144):

Այսօր կատարվում են բազմաթիվ ուսումնասիրություններ Ալիմտայի ակտիվության հետազոտման ուղղությամբ : Հետաքրքրություն է ներկայացնում Ալիմտայի ակտիվության գնահատականը հակամետաբոլիտների նկատմամբ զգայուն ուռուցքների դեպքում (կոլոռեկտալ քաղցկեղ, ստամոքսի քաղցկեղ, կրծքագեղձի քաղցկեղ):

Այսպիսով, այսօր հաստատված է, որ Ալիմտայի հակաուռուցքային ակտիվություն բարձր է ԹՈՄՔ ոչ տափակաբջջային հյուսվածաբանական ձևի ժամանակ քիմիաթերապիայի 1-ին և 2-րդ գծերում, ինչպես նաև պահպանողական բուժման ժամանակ և աչքի է ընկնում կողմնակի երևույթների առաջացման ցածր հաճախականությամբ:

1.5 Որոշ բիոմարկերների, ցիտոկինների և մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների՝ p53 , CD95 և ապոպտոզի, նշանակությունը քիմիաթերապիայի ժամանակ ԹՈՄՔ հիվանդների մոտ, որպես քիմիաթերապիայի կանխատեսման, ապրելիության,արդյունավետության գործոններ

Ներկայումս կարևոր նշանակություն ունի մի շարք բիոմարկերների ուսումնասիրությունը, ինչպես ուռուցքային պրոցեսի զարգացման գործընթացում, հիվանդության կանխատեսման, այնպես էլ քիմիաթերապիայի արդյունավետության մոնիտորինգի ժամանակ:

Իմունային մեխանիզմները կարևոր դեր են խաղում ուռուցքային պրոցեսի զարգացման մեջ, որը, որպես կանոն, ասոցացվում է կլինիկորեն հաստատված ուռուցքի առաջացումից շատ ավելի վաղ, իմունային համակարգում այս կամ այն խախտումների ծագման հետ, և շարունակում են ոչ պակաս կարևոր դեր խաղալ ուռուցքի վերացումից հետո (24, 42): Բուժման ընթացքում այդ մեխանիզմների ազդեցությունը ուռուցքային հիվանդի վրա խորանում է լրացուցիչ գործոններով՝ քիմիա- և ճառագայթային թերապիայով, ինչպես նաև վիրահատական վնասվածքով և նարկոզով ,որոնք ոչ դրականորեն են ազդում իմունիտետի վրա:

Ցիտոկինները, որպես իմունային համակարգի կարգավորիչներ ու էֆեկտորներ՝ օժտված լինելով բազմապոտենտ գործողությամբ, որոշակի դեր են կատարում իմունային համակարգի բջիջների պրոլիֆերացիայի ու տարբերակման մեջ, ինչի կապակցությամբ դրա տարբեր օղակների անբավարարությունը՝ այլ գործոնների հետ միասին ,կարող է պայմանավորված լինել գործող լիմֆոկինների արտադրության և շիճուկային մակարդակի հավասարակշռության, այդ թվում դրանց խտության աստիճանի ու համակցությունների խախտման հետ(14;24): Մասնավորապես, հակաուռուցքային իմունային պատասխանի մեխանիզմների կարգավորման մեջ ոչ պակաս կարևոր է հանդիսանում I և II տիպի մեդիատորների դինամիկ հավասարակշռությունը, ընդ որում, դրանց ֆունկցիաների միաժամանակ միացումը կամ անկանոն արտադրությունը կարող է արգելակել իմունային պատասխանի ցանկացած ձև՝ հանգեցնելով իմունային կաթվածի զարգացման (24):

Իմունային համակարգի բջջային օղակը վերահսկվում է հիմնականում Th1-ենթապոպուլյացիայով, որը ընտրովի արտադրում է ԻԼ-2, ԻՖՆ-գամմա, ԻԼ-6 և լիմֆոտոքսին, այն դեպքում, երբ Th2 տեսակի բջիջներում, որոնք պատասխանատու են իմունիտետի հումորալ օղակի համար, գերակշռում է ԻԼ-4, 5, 10 արտազատումը (109;112)։ Ցիտոկիններից մի քանիսը, ինչպիսին են ԻԼ-1 կամ ԻԼ-2, ներառված են Th1/Th2 համալիր տարբերակման և կարգավորման մեջ։ ՖՆՕ-ալֆան և ԻՖՆ-ալֆան հանդիսանալով պլեյոտրոպ ցիտոկիններ, արտադրվում են բջիջների տարբեր տեսակների կողմից՝ մասնակցելով հակաբորբոքային իմունային պատասխանում (24;31;46)։ Ինչ վերաբերում է ԻԼ-8, առկա են տվյալներ ուռուցքային աճի, ինչպես նաև տարբեր ինֆեկցիոն ու վնասվածքային պրոցեսների դեպքում նրա կարևոր դերի մասին (14)։

Այժմ շատ ուռուցքների դեպքում հաստատված է արյան մեջ ԻՖՆ-ալֆա և -գամմա (15;18;19) խտության աստիճանների չափման ախտորոշիչ նշանակությունը։ ՖՆՕ-ալֆան և ԻԼ-1 ունեն նման ազդեցություն բջջային ֆունկցիաների վրա և սովորաբար դասակարգվում են միասին բորբոքային կասկադում, որպես նախաձեռնող ցիտոկիններ՝ հաճախ փոխկապակցվելով պաթոլոգիկ պրոցեսի ծանրության ցուցանիշների հետ (31, 67)։

ԻԼ-1, 2, 4, 6, 8, ՖՆՕ-ալֆա շիճուկային խտության աստիճանի որոշումը այժմ առաջարկվում է ոչ միայն իմունաբանական զննման «ստանդարտի», այլ նաև հետվիրահատական թարախա-սեպտիկ բարդությունների փուլերի տարբերակման համար։ Ցիտոկինների ֆունկցիաների բազմազանության մեջ մեծ ուշադրություն է առաջացնում նրանց մասնակցությունը իմունային համակարգի բջիջների մահվան կարգավորման մեջ։ Վերջին տարիների հետազոտություններն ապացուցում են ԻԼ-2, ՖՆՕ-ալֆայի դերը պրոապոպտոտիկ և հակաապոպտոտիկ ազդանշանների կարգավորման մեխանիզմներում, ընդ որում, Tx1 (ԻՖՆ-գամմա, ԻԼ-2, ԻԼ-12) ֆունկցիայի հետ փոխկապակցված ցիտոկինները իջեցնում են իմունոցիտների սպոնտան ու ակտիվացիոն-ինդուկցված ապոպտոզը in vitro։

Գոյություն ունեն տվյալներ իմունային համակարգի բջիջների (T- և B-լիմֆոցիտների), ինչպես նաև ցիտոկինների պահուստների աղքատացումից հետո թիմուսում աուտոռեակտիվ T-բջիջների զարգացման ժամանակ դրանց մահվան մասին: Որոշակի ցիտոկինների հակաապոպտոտիկ ազդեցությունը իմունային համակարգի բջիջների վրա, հավաբանար, հանդիսանում է չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ դրանց գործողության մեխանիզմներից մեկը (42, 67, 68):

Ուռուցքաբանության բնագավառում կլինիկական ուսումնասիրությունների զարգացմամբ ի հայտ են գալիս չարորակ նորագոյացությունների ծագման, աճի ու զարգացման մեխանիզմների ուսումնասիրման հետ կապված նոր տվյալներ: Վերջին ժամանակներս ուսումնասիրությունների մեծ մասը կենտրոնացած են բջջային կայունության ուսումնասիրման վրա: Անցկացվող քիմիաթերապիայի նկատմամբ ուռուցքի կայունությունը ուռուցքաբանության մեջ կարևոր խնդիր է հանդիսանում: Հայտնաբերվել է, որ ուռուցքային բջիջներում որոշակի մոլեկուլյար մարկերների առկայությունը կամ բացակայությունը հանգեցնում են նրան, որ ըստ TNM դասակարգման միանման դասակարգում ունեցող ուռուցքները տարբերվում են հիվանդության ընթացքի ագրեսիվությամբ ու հակաուռուցքային դեղորայքային թերապիայի նկատմամբ զգայնությամբ, ինչը դժվարացնում է կոնկրետ հիվանդի համար օպտիմալ բուժման ընտրությունը: Ուռուցքի այդպիսի անհատական առանձնահատկությունների սահմանումը հնարավորություն է տալիս դրա գենետիկական բնութագիրներին համապատասխան պլանավորել ուռուցքային հիվանդների բուժումը: Այդ իսկ պատճառով այժմ ակտիվորեն փնտրվում են այնպիսի մարկերներ, որոնք կորոշեն նրանց կանխատեսնող դերը քիմիաթերապիայի կայունության ժամանակ(12;13, 23):

Գործնական կիրառման տեսանկյունից այժմ համակ ուշադրություն է գրավում ուռուցքների p53 սուպրեսիայի գենը, որը նորմայում ակտիվացնում է ապոպտոզը (31;84): p53 գեն-թիրախների հատուկ խմբի մեջ կարելի է առանձնացնել անգիոգենեզը վերահսկող գեները, որտեղ հանգուցային դեր է կատարում VEGF (Vascular Endothelial

Growth Factor), որի էքսպրեսիան բարձրանում է հիպոքսիայի կամ որոշ օնկոգեների ակտիվացման ժամանակ:

Մուտանտ p53 և VEGF էքսպրեսիան, Bcl-2 և Bax ակտիվության բացակայությունը, անեուպլոիդ ու ուռուցքային բջիջների բարձր մակարդակը բջջային ցիկլի S-փուլում, զրականության տվյալներով, հանդիսանում են թոքի չարորակ նորագոյացությունների կանխատեսման ժամանակ նշանակալի անկախ անբարենպաստ գործոններ: Մոնոգործոնային վերլուծության տվյալները հաշվի առնելով՝ հաշվարկվել է, թե ինչքանով են ուսումնասիրված գործոնները ազդում հիվանդների կյանքի տևողության վրա, առավել նշանակալիորեն այն երկարացնում է VEGF և Bcl-2 ակտիվության բացակայությունը:

Հակաուռուցքային ցիտոտոքսիկ պրեպարատների մեծ մասի ազդեցությունը կապված է բջիջներում ապոպտոզի բաց թողման հետ, որի գործադրումը որոշվում է պրո- և հակա-ապոպտոտիկ ազդանշանների հավասարակշռությամբ: Որպես լուծվող պրո-ապոպտոտիկ ազդանշանների օրինակ կարող են ծառայել CD95, HER-2/neu. և ՖՆՕ-ի լիգանդները:

p53 ուռուցքի աճի սուպրեսոր գենը հանդիսանում է բջիջների ծրագրավորված մահացման՝ ապոպտոզի, կարգավորման հիմնական բաղադրիչներից մեկը: Ինչպես հայտնի է, ապոպտոզը բնորոշ է հիմնականում հասունացման և տարբերակման պրոցեսում գտնվող բջիջների համար (84): Մասնավորապես, ապոպտոզը կարող է նշանակալի դեր կատարել քիմիաթերապիայի նկատմամբ կայուն բջիջների սելեկցիայի մեջ: Չնայած ձեռքբերված մուտացիաների արդյունքում արտադրվում է p53 սպիտակուցի արդեն մուտանտ ձևը, որը չի կարող կատարել իրեն վերապահված գործառույթները և ուռուցքային բջիջների բազմացման գործընթացը ստանում է քաոսային, անկառավարելի բնույթ:

Հակաուռուցքային պրեպարատները կարող են ազդել նաև CD95 (Fas/Apo-1) ռեցեպտորա-լիգանդ համակարգի միջոցով՝ առաջ բերելով լիգանդի ակտիվություն: Fas-լիգանդի փոխազդեցությունը Fas-ռեցեպտորի էքստրացելյուլյար դոմենի հետ կարող է հանգեցնել նրա եռաչափ մեծացմանը և ակտիվացնել բջջի ծրագրավորված մահվան

գործընթացը: CD95 ռեցեպտորի ակտիվության բացակայությունը ուռուցքային բջիջներում կարող է հանգեցնել նրան, որ դրանք խույս կտան իմունաբանական վերահսկողությունից ու քիմիաթերապիայով դրդված ապոպտոզի գործադրումը կարգելափակվի: CD95 ռեցեպտորի ակտիվությունը և դրա կապը հիվանդության ելքի կանխատեսման հետ ակտիվորեն ուսումնասիրվում է սոլիդ ուռուցքներում: Կան աշխատանքներ, որոնք ցույց են տալիս, որ CD95 ռեցեպտորի ակտիվությունը ունի կանխատեսական նշանակություն. հիվանդները, որոնց բջիջները էքսպրեսիայի են ենթարկվել, առավել կենսակայուն են CD95-բացասական բջիջներ ունեցող հիվանդների հետ համեմատած:

Այսպիսով, շիճուկային բիոմարկերների որոշումը ցանկալի է վատ կանխատեսում ունեցող պաթոլոգիաների համար, ինչպիսին են չարորակ նորագոյացությունները, և դրանց արտադրման մեխանիզմների ընկալումը կարող է նոր հնարավորություններ տալ անցկացվող թերապիայի մոնիթորինգի համար:

Գլուխ 2

Հիվանդների կլինիկական բնութագիրն ու բուժման մեթոդները

2.1 Հիվանդների կլինիկական բնութագիրը

Հետազոտության մեջ ներառվել են 248 հիվանդներ, որոնք բուժվել են ՀՀ ԱՆ ՌԻԱԿ 2008 թ. մինչև 2013 թ.: Բոլոր հիվանդներն ունեցել են տեղային տարածված կամ դիսիմինացված (ցրված) ուռուցքային պրոցես : Նրանց տարիքային խումբը տատանվել է 31 մինչև 75 տարեկանը՝ միջինում կազմելով 55.8 տարեկան: Հիվանդների 42.3% եղել են 51-60 տարեկան խմբում , իսկ 31-40 տարեկան անձանց թիվը կազմել է 5.6%:

Հիվանդների բաշխումն ըստ սեռի, տարիքի ու բուժման սխեմաների ներկայացված է աղյուսակ 2.1-ում:

Աղյուսակ 2.1

Հիվանդների բաշխումն ըստ սեռատարիքային խմբերի ու բուժման սխեմաների

Հիվանդների սեռը	**Հիվանդների բացարձակ թիվը**				**Տոկոսը ± m**
	Cem+Cis* I-ին խումբ	**EP*** II-րդ խումբ	**Al+Cis*** III-րդ խումբ	**Ընդամենը**	
Տղամարդիկ	84	85	38	207	83.5%±1.30
Կանայք	16	15	10	41	16.5%±0.35
Հիվանդների միջին տարիք	56.8	56.3	54.3	55.8	-
31-40	4	4	6	14	5.6%±0.21
41-50	18	22	12	52	21.0%±0.48
51-60	44	42	19	105	42.3%±0.95
61-70	27	28	7	62	25.1%±1.05
70 -ից բարձր	7	4	4	15	6.0%±0.31
Ծխողներ	80	94	39	213	85.9%±1.37
Չծխողներ	20	6	9	35	14.1%±0.60
Ընդամենը	100	100	48	248	100%

$P<0.01$

* Al+Cis – Ալիմտա+ցիսպլատին, Gem+Cis – Գեմզար+ցիսպլատին, EP-էտոպոզիդ+ցիսպլատին:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 2.1-ից հիվանդների ճնշող մեծամասնությունը եղել են տղամարդիկ, արական և իգական սեռի հիվանդների հարաբերակցությունը կազմել է 5.2:1:

Հիվանդների շուրջ 86% եղել են ծխող , չծխողների թիվը կազմել է 14% և դրանք հիմնականում եղել են կանայք : Հիվանդների բաշխումն ըստ հիվանդության փուլի, հյուսվածաբանական ձևի և բուժման սխեմայի ներկայացված է 2.2 աղյուսակում:

Աղյուսակ 2.2

Հիվանդների բաշխումն ըստ հիվանդության փուլի, հյուսվածքաբանական ձևի և բուժման սխեմայի

Հիվանդության փուլը	Հիվանդների թիվը ըստ բուժման սխեմաների			Հիվանդների բացարձակ թիվը% ±m
	Cem+Cis*	EP*	Al+Cis*	
III°A	12(12.0%)	19(19.0%)	4(8.3%)	35(14.1%±0.89)
III°B	32(32.0%)	35(35.0%)	12(25.0%)	79(31.9%±0.98)
IV°	56(56.0%)	46(46.0%)	32(66.7%)	134(54.0%±0.73)
Տափակբջջային քաղցկեղ	54(54.0%)	62(62.0%)	11(22.9%)	127(51.2%±0.73)
Աղենոկարցինոմա	30(30.0%)	30(30.0%)	37(77.08%)	97(39.1%±0.27)
Խոշորբջջային քաղցկեղ	6(6.0%)	0	0	6(2.4%±0.99)
Այլ ձևեր	10(10.0%)	8(8.0%)	0	18(7.3%±0.87)
Ընդամենը	100(100.0%)	100(100.0%)	48(100)	248(100%)

P<0.05

*Al+Cis – Ալիմտա+Յիսպլատին, Gem+Cis – Գեմզար+Յիսպլատին, EP-էթոպոզիդ+Յիսպլատին:

Ինչպես երևում է N2.2 աղյուսակից III°A փուլում հիվանդությունը հայտնաբերվել է հիվանդների 14.1%-ի մոտ, III°B փուլում՝ 31.9% և հիվանդների կեսից ավելին բուժման (քիմիաթերապիայի) սկզբին ունեցել են արդեն IV° փուլ: Հիվանդների 51.2% մոտ եղել է տափակբջջային քաղցկեղ, 39.1% - աղենոկարցինոմա, 2.4% մոտ խոշորբջջային քաղցկեղ և 7.3% -ի մոտ եղել են այլ ձևեր:

Ուռուցքաբանության ոլորտում՝ կլինիկական հետազոտությունների զարգացմանը զուգընթաց, բացահայտվում են նոր տվյալներ չարորակ նորագոյացությունների առաջացման մեխանիզմների , աճի և զարգացման , ինչպես նաև անցկացվող քիմիաթերապիայի նկատմամբ բջջային կայունության վերաբերյալ: Այդ պատճառով ակտիվորեն ուսումնասիրվում են մի շարք ցիտոկիններ և նրանց մասնակցությունը իմունային համակարգի բջիջների մահվան կարգավորման գործընթացում, ինչպես նաև ուսումնասիրվում են որոշ մարկերներ, որպեսզի որոշվի նրանց կանխատեսնող նշանակությունը և քիմիաթերապիայի նկատմամբ կայունությունը:

Այս կապակցությամբ ուսումնասիրված են որոշ ցիտոկինների և քեմոկինների (ԻԼ-4,6,8 և ռաԻԼ-1), I-ին և II-րդ տիպի ինտերֆերոնների (ԻՆՖ-ալֆա, գամմա) խտության աստիճանները միաժամանակ անգիոգեն և ապոպտոտիկ գործոնների հետ (VEGF; P53 և CD95) ՝ ներառելով կոմպենսատոր իմուն պատասխանի մեջ ԹՈՄՔ-ով 37 հիվանդ: Հետազոտությունները անց են կացվել հիվանդների այն խմբի մոտ, որոնք քիմիաթերապիան ստացել են ըստ EP(26) և CemCis(11) սխեմայի: Բուժման արդյունավետությունից ելնելով՝ հիվանդները բաժանվել են երկու խմբի՝ I-ին խումբը կազմում էին լրիվ հետաճով հիվանդները (17 հիվանդ), որոնք քիմիաթերապիան ստացել էին հետվիրահատական՝ օժանդակ ռեժիմով, իսկ II-րդ խումբը ՝ մասնակի հետաճով հիվանդները (20 հիվանդ): Երկու խմբում էլ գնահատվել են բիոմարկերների փոփոխությունները՝ կախված բուժման արդյունավետությունից :

Արյան շիճուկում և կուլտուրալ հեղուկում ցիտոկինների շիճուկային, սպոնտան և ինդուկցված մակարդակները գնահատվել են ԻՖԱ կոշտփուլային մեթոդով <<Diaclone>>(France), և <<Վեկտոր-Բեստ>> ՓԲԸ (Նովոսիբիրսկ) հավաքածուների միջոցով: Մոլեկուլյար- գենետիկ մարկերները ուսումնասիրվել են միանման հիվանդների խմբում, քանի որ այդ հիվանդների մոտ որոշվել էր վերը նշված անգիոգեն և ապոպտոտիկ գործոնների շիճուկային մակարդակները (VEGF; P53 և CD95) ՝ մինչ քիմիաթերապիան և դրանից հետո:

Ուռուցքի չարորակ բնույթը բոլոր հիվանդների մոտ հաստատվել է հյուսվածաբանական հետազոտությամբ, հիմնականում բրոնխոսկոպիկ կամ տրանսթորակալ ասպիրացիոն բիոպտատի և վիրահատական նյութի հյուսվածաբանական հետազոտությամբ : IV փուլում գտնվող հիվանդների միայն 9.1%-ի մոտ է ախտորոշումը հաստատվել պարանոցային ավշահանգույցի պունկտատի կամ պլևրալ հեղուկի բջջաբանական հետազոտության հիման վրա , քանի որ նրանք գտնվել են ընդհանուր անբավարար վիճակում (40-60%) կամ ունեցել են քաղցկեղի պերիֆերիկ ձևը՝ հեռավոր մետաստազներով: Հետազոտության մեջ չեն ներառվել այն հիվանդները, որոնց մոտ ախտորոշումը ճշգրիտ չի եղել:

Ալիմտա/Ցիսպլատին սխեմայով բուժումն անց է կացվել 48 հիվանդների մոտ, Գեմզար/Ցիսպլատին սխեմայով՝ 100-ի և Էթոպոզիդ/Ցիսպլատին սխեմայով ևս 100-ի մոտ: Վերջիններս կազմել են ստուգիչ խումբը: Հեմոգլոբինի ցածր ցուցանիշների կամ լյարդային անբավարարության, կրեատինինի և այլ ցուցանիշների բարձր մակարդակի առկայության դեպքում Ցիսպլատինը փոխարինվել է Կարբոպլատինով (AUC-5-9): Ուռուցքի տարածվածության աստիճանը ու մետաստազների տեղակայումը 248 հիվանդների մոտ ներկայացված է 2.3 աղյուսակում:

Աղյուսակ 2.3

Ուռուցքի տարածվածության աստիճանը ու մետաստազների տեղակայումը

Բնութագրերը	**Բացարձակ թիվ**	**%±m**
Ուռուցք օրգանի սահմաններում	56	22.6%±0.46
Առաջնային ուռուցքը հեռացվել է	47	18.9%±0.33
Ախտահարված է աջ թոքը	141	56.9%±0.35
Ախտահարված է ձախ թոքը	107	43.2%±0.37
Կենտրոնական քաղցկեղ	168	67.7%±0.37
Պերիֆերիկ քաղցկեղ	80	32.3%±0.19
Մետաստազներ		
Միջնորմի ավշային հանգույցներ	149	60.1%±0.29
Վերանրակային, պարանոցային ավշային հանգույցներ	34	13.7%±0.22
Պլևրա	27	10.9%±0.16
Մյուս թոք	39	15.7%±0.19
Լյարդ	26	10.5%±0.12
Կմախքի ոսկորներ	33	13.3%±0.09

Մակերիկամներ	25	10.01%±0.11
Գլխուղեղ	9	3.63%±0.10
Մետաստազներ ավելի քան 2 օրգանում	19	7.7%±0.12
Ինտոքսիկացիայի ախտանիշներ		
Կան	46	18.5%±0.35
Չկան	202	81.5%±0.42

Ինչպես երևում է 2.3 աղյուսակից օրգանի սահմաններում ուռուցքը հանդիպել է հիվանդների 22.6%-ի մոտ, որոնցից 18.9%-ը վիրահատվել են: Ավելի հաճախ նշվել է աջ թոքի ախտահարում (56.9%), քան ձախ (43.2%): Քաղցկեղի կենտրոնական ձևը գրանցվել է հիվանդների 67.7 %-ի , իսկ պերիֆերիկը՝ 32.3%-ի մոտ: Միջնորմի ավշային հանգույցներում մետաստազներ հայտնաբերվել են հիվանդների 60.1%-ի մոտ, վերանրակային ու պարանոցային ավշային հանգույցներում՝ 13.7 %-ի մոտ: Պլևրայի մետաստատիկ ախտահարում եղել է հիվանդների 10.9 % մոտ, իսկ մյուս թոքում 15.7% մոտ: Լյարդի հեմատոգեն ախտահարում գրանցվել է հիվանդների 10.5% մոտ: 13.3% դեպքերում հայտնաբերվել է մոտ կմախքի ոսկորների, 10.01% մոտ՝ մակերիկամների, 3.6%-ի գլխուղեղի մետաստատիկ ախտահարում առանց կլինիկական դրսևորման, ինչի կապակցությամբ նրանք ներառվել են հետազոտության մեջ: 2-ից ավելի օրգաններում մետաստազներ հայտնաբերվել են հիվանդների 7.7% մոտ: Ինտոքսիկացիայի ախտանիշները բացակայել են հիվանդների 81.5% մոտ, իսկ 18.5% մոտ եղել են սիրտ-անոթային անբավարարության, բորբոքումների (պնևմոնիտների) և այլնի երևույթներ, ինչի պատճառով քիմիաթերապիայից առաջ անց է կացվել համապատասխան կարգավորող բուժում:

Թոքի պերիֆերիկ քաղցկեղով հիվանդների 14.5% ունեցել են ռեգիոնար մետաստազներ՝ պարանոցային ավշային հանգույցներում կամ վիսցերալ օրգաններում, ոսկորներում: Ընդ որում նրանցից մի քանիսի մոտ եղել են ինտոքսիկացիայի երևույթներ, ցավեր կրծքավանդակում կամ կմախքի ոսկորներում, որոնց կապակցությամբ մինչև քիմիաթերապիան անց է կացվել կարգավորող բուժում: Կմախքի ոսկորների մետաստազներով հիվանդներին նշանակվել են բիսֆոսֆոնատներ՝ ոսկրային ցավերը անցկացնելու կամ մեղմացնելու նպատակով: Նման դեպքերում

արձանագրվել է ոսկրային ցավերի նվազում, որոշ դեպքերում ոսկրային փոփոխությունների մասնակի վերականգնում կամ կայունացում (ըստ ռենտգենոգրաֆիայի կամ ԿՏ-ի կամ սցինտիգրաֆիայի տվյալների):

Հիվանդների բուժման մեթոդները և ընդհանուր վիճակի գնահատումը ըստ Կարնովսկու և ՀԱԿ սանդղակի ներկայացված են 2.4 աղյուսակում:

Աղյուսակ N 2.4

Բուժման մեթոդները և հիվանդների ընդհանուր վիճակի գնահատականը ըստ Կարնովսկու սանդղակի և ՀԱԿ-ի

Բուժման բնութագիրը	Հիվանդների բացարձակ թիվը			Հիվանդների թիվը
	Cem+Cis	EP	Al+Cis	%+m
Վիրահատություն օժանդակ Ք/Թ	14	26	7	47(18.9%+0.98)
Քիմիաթերապիայի I գիծ	70	94	16	180(72.6%+2.07)
Քիմիաթերապիայի II գիծ	25	6	30	61(24.6%+1.13)
Քիմիաթերապիայի III գիծ	5	0	2	7(2.8%+0.66)
Հիվանդների ընդհանուր վիճակը ըստ Կարնովսկու սանդղակի և ՀԱԿ-ի				
Գնահատական 0(100%)	9	4	0	13(5.2%+0.87)
Գնահատական 1(80-90%)	50	52	25	127(51.2%+0.93)
Գնահատական 2(60-70%)	39	42	20	101(40.8%+0.83)
Գնահատական 3(40-50%)	2	2	3	7(2.8%+0.15)
Գնահատական 4(<40%)	0	0	0	0
Ընդամենը	100	100	48	248(100%)

Հիվանդների ընդհանուր վիճակի գնահատականը անց է կացվել համաձայն ՀԱԿ խորհրդատվության հնգաստիճան համակարգի և Կարնովսկու սանդղակի (WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. - Geneva: WHO, 1979, տե՛ս հավելված 1):

0 – լրիվ ակտիվ է, կարող է կատարել սովորական ֆիզիկական աշխատանք, ինչպես և հիվանդությունից առաջ ,առանց սահմանափակումների,

1 – ակտիվ է, բայց կարող է կատարել միայն թեթև աշխատանք,

2 – շարժուն է, կարող է իրեն սպասարկել, բայց չի կարող աշխատել, ժամանակի ավելի քան 50% անց է կացնում ոտքի վրա,

3 – ինքնասպասարկման հնարավորությունը սահմանափակված է, ժամանակի ավելի քան 50 % -ն անց է կացնում անկողնում,

4 – ամբողջովին անաշխատունակ է , չի կարող ինքն իրեն սպասարկել:

Ինչպես երևում է 2.4 աղյուսակից վիրահատվել են III°A և III°B փուլում հիվանդների 18.9% (47), որից հետո 7 հիվանդների անց է կացվել օժանդակ քիմիաթերապիա AlCis սխեմայով, GemCis սխեմայով՝ 14 և EP սխեմայով՝ 26 հիվանդների: Հիվանդների 72.6% ստացել են 1-ին, 24.6% 2-րդ գծի և միայն 2.8%՝ 3-րդ գծի քիմիաթերապիա:

Ինչպես երևում է վերը նշված աղյուսակից, հիվանդների 5.2 % ունեցել են 0 գնահատական և գտնվել են ընդհանուր բավարար վիճակում, հիվանդների ավելի քան 51.2% ունեցել են 1 գնահատական, 40.8%՝ 2 գնահատական, իսկ 2.8 %՝ 3:

Անաշխատունակ՝ իրենց սպասարկել չկարողացող հիվանդները , (գնահատական 4) բացառվել են հետազոտությունից:

Առաջնային ընդունման ժամանակ անց է կացվել մանրակրկիտ զննում և անամնեստիկ տվյալների հավաքագրում՝ կրկնվող թոքաբորբի, հազի, կրծքավանդակի ցավերի, արյունախխման, ձայնի խզման, երկարատև ծխելու մասին: Խորացած դեպքերում (ատելեկտազի և պլևրայով տարածվելու հետևանքով արտահայտված հևոց, վերին սիներակի սեղման համախտանիշ կամ պերիկարդիալ տամպոնադա) հիվանդները բացառվել են հետազոտությունից: Արտահայտված պարանեոպլաստիկ համախտանիշների առկայության դեպքում հիվանդները նույնպես չեն ներառվել հետազոտության մեջ:

Ինչպես արդեն նշվեց գլխուղեղում մետաստազներով 9 հիվանդներին անց են կացվել քիմիաթերապիայի կուրսեր, քանի որ նրանք գտնվել են ընդհանուր բավարար վիճակում և չեն ունեցել էպինոպաներ և այլ ծանրացնող հանգամանքներ:

Քիմիաթերապիայի արդյունքների գնահատումը անց է կացվել ըստ ուռուցքային հիվանդների ստանդարտ չափորոշիչների ՝ ՀԱԿ-ի :

1. ԼՌ – լրիվ հետաճ

2. ՄՌ – մասնակի հետաճ >50%

3. ԿԱ- Կայունացում՝ ուռուցքի հետաճ քիչ 50% –ից կամ մեծացում ոչ ավելի քան 25%

4. ԱՌ- Առաջադիմում կամ առանց էֆեկտի:

Ուռուցքի նվազագույն զգայնության որոշման համար մենք առանձնացրել ենք նաև ուռուցքի հետաճ 50%-ից քիչ (կայունացում), քանի որ հիվանդների մեծ մասը գտնվել են հիվանդության IV-րդ փուլում: Հայտնի է , որ թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղը զգայուն չէ հանդեպ քիմիաթերապիան և նման դեպքերում հիվանդների կյանքի երկարաձգումը մինչև 8-10 ամիս և տեղային համախտանիշի լավացումը հանդիսանում է զգալի դրական արդյունք:

Սուբյեկտիվ բուժման արդյունավետությունը գնահատվել է հիվանդի ընդհանուր վիճակի փոփոխմամբ, շնչառության լավացմամբ, հազի, կրծքավանդակի ցավերի ու ոսկրային մետասթազների նվազմամբ, մարմնի քաշի փոփոխմամբ, ԷՆԱ իջեցմամբ և այլն:

Տարաբնույթ տեսակի կողմնակի ռեակցիաների արտահայտվածության աստիճանը և տոքսիկության գնահատականն անց է կացվել համաձայն ՀԱԿ և CTC NCIC տոքսիկության սանդղակի (տե՛ս հավելված 2): Սուր և քրոնիկ (ուշացած) տոքսիկ դրսևորումները գնահատվել են հաշվի առնելով հետևյալ գործոնները՝ ախտահարված օրգանը կամ համակարգը, բուժման սկզբից անցած ժամանակահատվածը, ախտանիշները, ինչպես նաև կարգավորման հնարավորությունը:

ԹՈՄՔ-ի IV փուլում գտնվող հիվանդների մոտ երկու կուրսից հետո տոքսիկության արտահայտված նշանները ավելի քան 3 շաբաթ պահպանվելու կամ հիվանդության զարգացման դեպքում բուժումը դադարեցվել է:

Ինչպես տոքսիկությունը, այնպես էլ բուժման արդյունավետությունը գնահատվել են քիմիաթերապիայի ոչ պակաս 2 կուրս անցկացնելուց հետո:

Մեր հետազոտության տակ եղած 248 հիվանդների անց է կացվել է 1718 քիմիաթերապիայի կուրս: Բուժման կուրսերի քանակը տատանվել է 3-6-ի տիրույթում, առանձին դեպքերում II և III գծով քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների մոտ բուժման կուրսերի քանակը գերազանցել է 10-12 և ավելի: Բուժման կրկնակի կուրսեր անց են

կացվել 21-րդ կամ 28-րդ օրը (3-4 շաբաթ հետո) կախված հիվանդի ընդհանուր վիճակից, արյան, ԷՍԳ և այլ ցուցանիշներից։

Հիվանդների կյանքի որակը գնահատվել է ընդհանուր վիճակի փոփոխմամբ, տոքսիկության նշանների նվազմամբ, ակտիվության առաջացմամբ, ախորժակի, քնի կանոնավորմամբ, շնչառության լավացմամբ, ցավերի նվազմամբ և այլն (EORTC QLQ-C30 version 2.0) (հավելված 3 ; 4)։

Բուժման ընթացքում և ավարտին հիվանդների 3 խմբերում անց են կացվել դինամիկ հետազոտություններ ՝ բուժման անմիջական ու հեռավոր արդյունքների, մինչ հիվանդության խորացումը ժամանակահատվածի տևողության և ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների որոշման համար։ Բուժման 3 սխեմաներից յուրաքանչյուրի արդյունավետության որոշումը անց է կացվել քիմիաթերապիայի կուրսերի ավարտից 3-4 շաբաթ անց (կրկնակի ընդունվելիս), որը հանդիսանում է բուժման արդյունավետության գնահատման համար անհրաժեշտ ժամանակ։ EP սխեմայով քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների խմբում (Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին) անց է կացվել նաև ռադիոթերապիա (հիմնականում IIIA և IIIB փուլերում գտնվող վիրահատված հիվանդների մոտ)։ Վերլուծության համար միջին ժամանակը՝ մինչ հիվանդության խորացումը, ու ապրելիությունը, որպես հաշվարկման սկիզբ ընդունվել է բուժման սկզբը, իսկ վիրահատված հիվանդների մոտ՝ վիրահատության ամսաթիվը։

Բուժման մոտակա և հեռավոր արդյունքները հսկվել են 248 հիվանդների մոտ։ Բուժումն ավարտելուց հետո հիվանդները կանոնավոր կերպով հրավիրվել են կլինիկա հսկիչ զննման կամ հետազոտման, իրականացվել են օնկոդիսպանսերների կամ ըստ բնակության վայրի պոլիկլինիկաների հարցումների պատասխաններ։ Մահացած հիվանդների մասին տեղեկությունները, մահվան պատճառի ու պաթոլոգոանատոմիական հերձման արդյունքների մասին տվյալները (եթե կատարվել են), պահանջվել են համապատասխան հիմնարկություններից։

Մեզ անհայտ պատճառներից մահացած հիվանդները մեկնաբանվել են որպես մահացած հիմնական հիվանդությունից։ Տվյալ հետազոտության պահին մենք ունենք

ճշգրիտ տեղեկություններ՝ հիվանդը ողջ է կամ մահացել է (ՌԻԱԿ կանցեր-ռեգիստրի և զագսի արխիվի տվյալներով):

Ապրելիության ցուցանիշների հաշվարկը անց է կացվել դինամիկ (ակտուրիալ) մեթոդով (3;4):

Ստացված տվյալների մշակման նպատակով կազմվել է կոդիֆիկատոր՝ տեղեկատվության հավաքման ու գրանցման որոշակի ծրագրով տվյալների հետագա համակարգչային մոնո- և բազմագործոնային մշակման համար: Կոդիֆիկատորը ներառել է 40 գործոն և առաջադրված խնդիրներից յուրաքանչյուրի լուծման ընթացքում ձևավորվել են խմբեր տվյալների վիճակագրական մշակման համար:

Նյութը ենթարկվել է վիճակագրական մշակման IBM վրա՝ օգտագործելով Windows Exel Microsoft ծրագրային միջոցները: Անց է կացվել վիճակագրական տեղեկատվության բազմագործոնային վերլուծություն՝ հաշվի առնելով հետևյալ գործոնները՝

ա) ուռուցքի հետաճի աստիճանը երեք համակցումներով բուժումից հետո,

բ) հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված բուժման սխեմայից, տարբեր զուգակցումների արդյունավետությունից, հիվանդության փուլից, ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից,

գ) տոքսիկությունը ու բուժման ընթացքում ծագած բարդությունները, դրանց խտության աստիճանն ու տևողությունը:

Ստացված տվյալների վստահելիությունը գնահատվել է նշանակելի մակարդակը՝ 95% (PM<0.05) գերազանցելու դեպքում, իսկ տարբեր տոկոսներով ապրելիության վստահելիությունը ըստ Ստյուդենտի (x2) չափորոշչի: 3 զուգակցումներով բուժման արդյունքների գնահատման ժամանակ հայտնաբերվել է բացասական փոխկապակցվածություն կամ դրական փոխկապակցվածություն «հիվանդության փուլ» կամ «բուժման սխեմա» և «ապրելիություն» նշանների միջև (P<0.05), ինչը համապատասխանում է սպասվածին, այսինքն մահացության տոկոսը կախված է հիվանդության փուլից և այլ գործոններից: Ցուցանիշների հաճախականության միջին արժեքի սխալմունքը (±m) որոշվել է ստանդարտ գործընթացով՝ օգտագործելով

բինոմինալ բաշխումը: Ուսումնասիրված բիոմարկերների մակարդակը ենթարկվել է վիճակագրական մշակման ըստ Pearson.

2.2 Հիվանդների բուժման մեթոդիկան

Քիմիապրեպարատների ընտրության հարցի լուծման համար, մենք առաջնորդվել ենք ԹՈՄՔ դեպքում օգտագործվող այս կամ այն պրեպարատը : Վերը նշված դեղամիջոցների համակցության անցկացման նպատակն է եղել հակաուռուցքային արդյունքին հասնելը, մինչ հիվանդության խորացման միջին ժամանակի և ընդհանուր ապրելիության գնահատականը, դրա համար նույնիսկ նվազագույն արդյունքը (հետաճ մինչև 50%) կարող է վկայել օգտագործվող սխեմաների ակտիվության մասին: Բոլոր դեղամիջոցների չափաբաժինները հաշվարկվել են մարմնի մակերեսի համար (մգ/մ^2), քանի որ այն մեծամասամբ համապատասխանում է որոշակի մետաբոլիկ ֆունկցիաներին, քան մարմնի քաշը (115): Ինչպես ասվեց վերևում, բուժում ստացել են III և IV փուլերում ԹՈՄՔ 248 հիվանդ - Գեմզար+Ցիսպլատին (100), ալիմտա+ցիսպլատին (48) և էթոպոզիզ+Ցիսպլատին (100)՝ հսկիչ խումբ, համակցություններով:

Ցիսպլատինը բոլոր համակցություններում ներարկվել է 70-75 (մգ/մ^2) չափաբաժնով, առաջին օրը՝ նախնական նախապատրաստումից և հիպերհիդրացիայից հետո: Մի շարք դեպքերում (արտահայտված երիկամային անբավարարության և այլ գործոնների դեպքում) ցիսպլատինը փոխարինվել է կարբոպլատինով (AՈԻԿ-5-6): Գեմցիտաբինը ներարկել են 1000-1250 (մգ/մ^2) չափաբաժնով, 1-ին և 8-րդ օրը, ցիսպլատինը այս համակցության մեջ ներարկել են միանգամյա 1-ին օրը:

Պեմետրեքսեդը 500 մգ/մ^2 չափաբաժնով (700-800 մգ) ներարկել ենք 10-15 րոպեի ընթացքում 200 մլ 0.9% նատրիումի քլորիդի լուծույթի մեջ, ապա 30 րոպե անց ներարկել ենք ցիսպլատին ստանդարտ ռեժիմում: Արտահայտված տոքսիկ ռեակցիաների զարգացման ռիսկը իջեցնելու նպատակով, ալիմտա ստացող բոլոր հիվանդներին նշանակել ենք B12 վիտամին մ/մ ներարկումների տեսքով 1000 մկգ չափաբաժնով, բուժումից 1-2 շաբաթ առաջ և քիմիաթերապիայից հետո, և ֆոլաթթու ամեն օր 350-700 մկգ մինչև քիմիաթերապիան, շարունակելով բուժման ընթացքում և դրա ավարտից հետո 3 շաբաթվա ընթացքում: Էթոպոզիդը 100-120 մգ/մ^2 չափաբաժնով ներարկել ենք

(հսկիչ խումբ) բուժման 1, 3, 5 օրերին, իսկ որոշ դեպքերում նաև 7 և 8 օրը, ցիսպլատինը ներարկվել է 70-75 մգ/մ^2 չափաբաժնով 1-ին օրը: Քիմիաթերապիան սկսելուց 15-20 րոպե առաջ հիվանդները ստացել են հակաէմետիկներ (զոֆրան, օնդանսետրոն և այլն): Քիմիաթերապիայի կրկնակի կուրսերը երեք խմբերում նշանակվել են 21-28 օր հետո՝ կախված ընդհանուր վիճակից, արյան, կրեատինինի և այլ ցուցանիշներից: Հիվանդների բուժումը ըստ երեք համակցությունների անց է կացվել ինչպես առաջին գիծ, այնպես էլ երկրորդ, երրորդ գիծ: Հսկիչ խմբի հիվանդները, որոնք բուժվել են EP սխեմայով ստացել են առաջին գծի քիմիաթերապիա (94 և 100 հիվանդ): GemCis սխեմայով բուժվող 100 հիվանդից 70-ը ստացել են առաջին գծի քիմիաթերապիա, իսկ AlCis համակցությամբ առաջին գծում անց է կացվել միայն 48-ից 16 հիվանդների մոտ: Հսկիչ խմբում (EP սխեմայով բուժված) 26 հիվանդներ վիրահատվել են և հետագայում ստացել են քիմիաթերապիա օժանդակ ռեժիմով:

Ուսումնասիրված ցիտոկինների արտադրության ունակության որոշման համար ծայրամասային արյունից առանձնացվել են լիմֆոցիտներ 2մլն/մլ խտության աստիճանով, որոնք աճեցվել են RPMY-1640 միջավայրում՝ երինջի սաղմնային 10% շիճուկով և 10 մկգ/մլ չափաբաժնով ֆիտոգեմագլյուտինինով (ՖԳԱ) , 72 ժամվա ընթացքում: Ստացված սուպերնատանտները մինչ թեստավորումը պահվել են -20 ºC:

Ուսումնասիրված բիոմարկերների մակարդակները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման ըստ Pearcon-ի: Կարգավորող անալիզների օգնությամբ կատարվել է շիճուկային և ինդուկցված in vitro ցիտոկինների, ինչպես նաև ուսումնասիրված ապոպտոտիկ և անգիոգեն գործոնների համեմատություն՝ քիմիաթերապիայի ընթացքում և քիմիաթերապիայից հետո:

Բուժմանը հիվանդների նախապատրաստումը, ինչպես և հետազոտումը, սկսվել է կլինիկայում գտնվելու առաջին օրվանից: Միջոցառումների հիմնական համալիրը ուղղված է եղել ախտորոշման հստակ հաստատմանը, թոքի ուռուցքի տարածվածության աստիճանի, հիվանդի ընդհանուր վիճակի բարելավմանը և անհրաժեշտության դեպքում ինտոքսիկացիայի և տեղային բորբոքային երևույթների ախտանիշների վերացմանը, այդ թվում արյունախխման անցկացմանը: Այդ նպատակով նշանակվել են ազդեցության

լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներ, սպազմալիտիկներ, հակահիստամինային դեղորայք, վիտամինների կոմպլեքսներ, խորխաբերներ, արյունահոսությունը կանգնեցնող միջոցառումներ , սրտային, պոլիէլեկտրոլիտների ու աղային լուծույթների ու հեղուկների պարէնտերալ ներարկումներ՝ գլյուկոզա, հեպատոտրոպներ և այլն: Մեծ ուշադրություն է տրվել հիվանդների հոգեզգայական կարգավիճակին, սպասվելիք բուժման կողմնակի երևույթների հետ կապված վախի ճնշմանը, հատկապես առաջին անգամ քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների մոտ:

ԳԼՈՒԽ- 3

Սեփական հետազոտությունների արդյունքները

3.1 ԹՈՄՔ-ի՝ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների Գեմզար +Ցիսպլատին ու էթոպոզիդ +Ցիսպլատին համակցություններով բուժման համեմատական բնութագիրը:

Հետազոտությունը անց է կացվել ԹՈՄՔ-ով 200 հիվանդների մոտ: Նրանցից 100–ի մոտ բուժումն անց է կացվել էթոպոզիդ + Ցիսպլատին՝ (EP) , մյուս 100-ի մոտ ՝ Գեմզար + Ցիսպլատին՝ (CemCis) համակցություններով: Բոլոր հիվանդները ենթարկվել են մանրակրկիտ կլինիկառենտգենաբանական և լաբորատոր հետազոտության և նրանց բոլորի մոտ ախտորոշումը հաստատվել է հյուսվածաբանական քննության արդյունքներով: Հիվանդների բաշխումը ըստ սեռի,տարիքի և բուժման սխեմայի ներկայացված է աղյուսակ 3.1-ում:

Աղյուսակ – 3.1

ԹՈՄՔ հիվանդների բաշխումը ըստ տարիքի և սեռի CemCis և EP համակցություններով բուժման ժամանակ

Հիվանդների բնութագիրը	Ըստ բուժման սխեմաների հիվանդների բացարձակ թիվը			%
	Gem+Cis(Iխումբ)	EP(IIխումբ)	Ընդամենը	
Տղամարդիկ	84	85	169	84.5%
Կանայք	16	15	31	15.5%
Հիվանդների միջին տարիքը	56.8	56.3	56.6	-
31-40	4	4	8	4.0%
41-50	18	22	40	20.0%
51-60	44	42	86	43.0%
61-70	27	28	55	27.5%
70-ից բարձր	7	4	11	5.5%
Ծխողներ	80	94	174	87.0%
Չծխողներ	20	6	26	13.0%
Ընդամենը	100	100		100%

* CemCis-Գեմզար+Ցիսպլատին; EP-Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.1-ից հիվանդների 84.5%-ը եղել են տղամարդիկ, իսկ 15.5%-ը՝ կանայք: Հիվանդների միջին տարիքը կազմել է 56.6 , նրանցից 87%-ը եղել են ծխողներ,   13%-ը՝ չծխողներ: Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների 43% եղել են 51-60 տարիքային խմբում , 27.5%-ը ՝ 61-70 տարեկան, 20.0%-ը՝ 41-50 տարեկան: Ավելի երիտասարդ տարիքի և տարեց խմբերում ընդգրկված անձանց թիվը էապես չի տարբերվել և կազմել է   4% և 5.5% համապատասխանաբար : 200 հիվանդներից 112-ը (56.0%) եղել են քաղաքաբնակ, 88-ը (44.0%) գյուղաբնակ:

Հիվանդների բաշխումը ըստ հիվանդության փուլի և ուռուցքի հյուսվածքաբանական ձևի ներկայացված է աղյուսակ 3.2-ում:

Աղյուսակ – 3.2

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների բաշխումը ըստ հիվանդության փուլի, ուռուցքի հյուսվածքաբանական ձևի և բուժման սխեմայի

Հիվանդության փուլը և ուռուցքի հյուսվածքաբանական ձևը	Հիվանդների բացարձակ թիվը %		Բուժման սխեմաները Բացարձակ թիվ %	
			GemCis (Iխումբ)	EP(IIխումբ)
III°A	31	15%	12 (12.0%)	19 (19%)
III°B	67	33.5%	32 (32.0%)	35 (35%)
IV°	102	51.0%	56 (56.0%)	46 (46.0%)
Տափակբջջային քաղցկեղ	116	58.0%	54 (54.0%)	62 (62.0%)
Գեղձային քաղցկեղ	60	30.0%	30 (30.0%)	30 (30.0%)
Խոշորբջջային քաղցկեղ	6	3%	6 (6.0%)	-
Այլ ձևեր	18	9%	10 (10.0%)	8 (8.0)
Ընդամենը	200	100%	100 (100%)	100 (100%)

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.2-ից հիվանդների 49.0%-ի մոտ արձանագրվել են III°A և III°B փուլերը, իսկ 51.0%-ի մոտ՝ IV փուլը: Անհրաժեշտ է նշել , որ III°A և III°B փուլերում գտնվող հիվանդների 20%-ը եղել են վիրահատված (արմատական կամ

ցիտոռեդուկտիվ) և քիմիաթերապիան ստացել են օժանդակ ռեժիմով: 164 հիվանդների մոտ բուժումը անց է կացվել քիմիաթերապիայի I–ին գծում (CemCis-70 և EP-94) , 31-ի մոտ՝ II գծում(CemCis-25 և EP-6) և միայն 5–ն են բուժվել քիմիաթերապիայի III գծում(CemCis): Հիվանդների ընդհանուր վիճակը գնահատվել է ըստ Կարնովսկու սանդղակի(100%-40%) և ՀԱԿ-ի (գնահատական 0– 4):

Ընդհանուր առմամբ ըստ Կարնովսկու սանդղակի 100% և ՀԱԿ-ի (Գնահատական 0) գտնվել են հիվանդների 6.5%-ը, 80-90% (Գնահատական 1) գտնվել են հիվանդների 51%–ը,իսկ հիվանդների 40.5%-ը գտնվել են 60-70% սանդղակում (Գնահատական 2): Միայն 4 հիվանդ է գտնվել 40-50%-ում (Գնահատական 3), որոնց մոտ պահանջվել է համապատասխան նախապատրաստում և սիմպտոմատիկ հակաբորբոքային բուժում:

Հիվանդների ավելի քան կեսի մոտ (58%) հայտնաբերվել է ուռուցքի տափակբջջային հյուսվածաբանական ձևը, 30%-ի մոտ՝ գեղձային, իսկ 3%-ի մոտ՝ խոշորբջջային ձևը: Քաղցկեղի այլ հյուսվածքաբանական ձևերը հանդիպել են IV փուլում գտնվող հիվանդների մոտ, որոնք ըստ Կարնովսկու սանդղակի գնահատվել են 60-50% ընդհանուր վիճակում և նրանց ախտորոշումը հաստատվել է ավշային հանգույցների մետասթազների կամ պլևրալ հեղուկի պունկցիայի միջոցով: Հիվանդներից երկուսի մոտ հայտնաբերվել են ուռուցքի բացբջջային և բրոնխոալվեոլյար հյուսվածաբանական ձևերը:

Գեմզար+Ցիսպլատին սխեմայով բուժում ստացած 100 հիվանդներից (I խումբ) 68-ի մոտ եղել է քաղցկեղի կենտրոնական ձևը, իսկ Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին զուգակցմամբ խմբի (II՝ հսկիչ խումբ) դեպքում՝ 100 հիվանդներից 72-ի մոտ: Մնացած 60 հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է քաղցկեղի ծայրամասային ձևը : 10% հիվանդների մոտ գրանցվել է MTS պլևրիտ: I-ին խմբի (CemCis) 3 հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է գլխուղեղի մետասթազ և հիվանդության առանց խորացման ժամանակահատվածը կազմել է 3 ; 4 և 6 ամիս, իսկ կյանքի տևողությունը 5 ; 7 և 10ամիս համապատասխանաբար: ԹՈՄՔ-ով I-ին խմբի հիվանդներին Ցիսպլատինը ներարկվել է ներերակային 70մգ/մ² չափաբաժնով 1-ին օրը, իսկ Գեմցիտաբինը՝ 1000-1250մգ/մ² չափաբաժնով , 1-ին և 8-րդ օրերին՝ անտիէմետիկների և հակաալերգիկ բուժման ֆոնի վրա:

ԹՈՄՔ-ով II-րդ խմբի հիվանդներին Ցիսպլատինը ներարկվել է ներերակային 70-75մգ/մ² չափաբաժնով 1-ին օրը, իսկ Էթոպոզիդը՝ 100-120մգ/մ² չափաբաժնով , 1-ին ; 3-րդ և 5-րդ օրերին(երբեմն էլ 7-րդ և 8-րդ օրերին՝ կախված հիվանդների մարմնի մակերեսից): Քիմիաթերապիայի կրկնակի կուրսերը անց են կացվել 21–րդ կամ 28-րդ օրերին՝ ելնելով հիվանդների ընդհանուր վիճակից, արյան, մեզի տեսակարար կշռի, կրեատինինի , լյարդային և այլ ցուցանիշներից: Որոշ դեպքերում Ցիսպլատինը փոխարինվել է Կարբոպլատինով (AUC 5-6՝ Կրեատինինի կլիրենսի հաշվարկումը ըստ Cockroft and Gault, 1978), կախված հեմոգլոբինի ցուցանիշից և լյարդային տոքսիկության աստիճանից : Ընդհանուր առմամբ CemCis սխեմայով իրականացվել է 727 կուրս, իսկ EP սխեմայով՝ 681:

CemCis սխեմայով բուժում ստացած հիվանդներից 70 –ի մոտ քիմիաթերապիան անց է կացվել 1-ին գծում, 25-ի մոտ՝ 2-րդ գծում , և միայն 5-ի մոտ ՝ 3-գծում: Նրանցից 14 հիվանդ եղել են վիրահատված և ստացել են քիմիաթերապիան օժանդակ ռեժիմով: Հսկիչ խմբի հիվանդները (EP սխեմա), նախկինում եղել են վիրահատված մոտ 2 անգամ ավելի (26 հիվանդ) : Այս խմբում 94 հիվանդներ քիմիաթերապիան ստացել են 1-ին գծում, միայն 6-ն են բուժումը ստացել 2-րդ գծում:

Բուժման արդյունքները

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների բուժման արդյունավետությունը, մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը և ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները գնահատվել են բոլոր 200 հիվանդների մոտ և այդ տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 3.3-3.4-ում:

Վերը նշված սխեմաների արդյունավետությունը համեմատել ենք ելնելով այն հանգամանքից , որ այս երկու համակցությունները ավելի արդյունավետ են քաղցկեղի տափակբջջային ձևի ժամանակ, իսկ AlCis համակցությունը նպատակահարմար է համեմատել CemCis համակցության հետ ԹՈՄՔ-ի տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի ժամանակ:

Աղյուսակ 3.3

ԹՈՄՔ-ի քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը CemCis համակցության դեպքում, կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից

Բուժման արդյունավետություն	Բացարձակ թիվ %±m (I-ին խումբ) CemCis	Հյուսվածքաբանական ձևեր Բացարձակ թիվ %			
		Տափակբջջ քաղցկեղ	Գեղձային քաղցկեղ	Խոշորբջջ. քաղցկեղ	Այլ ձևեր
Լրիվ հետաճ	13 13%±0.85	9 9%	4 4%	-	-
Մասնակի հետաճ	17 17%±1.06	13 13%	3 3%	1 1%	-
Կայունացում	55 55%±1.05	28 28%	13 13%	5 5%	9 9%
Առանց արդյունքի	15 15%±0.88	4 4%	10 10%	-	1 1%
Ընդամենը	100 100%	54 54%	30 30%	6 6%	10 10%

P<0.05

ԼՀ-Լրիվ հետաճ, **ՄՀ**-Մասնակի հետաճ > 50%, **ԿԱ** -Կայունացում `ուռուցքի հետաճ քիչ 50% –ից կամ մեծացում ոչ ավելի քան 25%, **ԱՌ** –Առաջադիմում կամ առանց արդյունքի:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.3-ից տափակբջջային և գեղձային քաղցկեղի դեպքում ուռուցքի լրիվ հետաճ գրանցվել է հիվանդների 9% և 4%-ի մոտ, մասնակի հետաճ ՝ 13% և 3%-ի մոտ, համապատասխանաբար: Պրոցեսի կայունացում գրանցվել է 55% հիվանդների մոտ, բուժումը եղել է անարդյունք՝ 15%-ի մոտ: Լրիվ հետաճով 11 հիվանդ քիմիաթերապիան ստացել են I–ին գծում ըստ CemCis սխեմայի՝ օժանդակ ռեժիմով , ևս 3 հիվանդի մոտ կատարվել է ցիտոռեդուկտիվ վիրահատություն՝ հետագայում անց կացնելով քիմիաթերապիան CemCis սխեմայով , հետվիրահատական օժանդակ ռեժիմով: Երկու հիվանդ քիմիաթերապիան ստացել են 3-րդ գծում CemCis սխեմայով , և նրանց կյանքի տևողությունը կազմել է 48 և 16 ամիս համապատասխանաբար:

CemCis սխեմայի արդյունավետության վերլուծությունը՝ կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից , ցույց տվեց , որ տափակբջջային քաղցկեղի ժամանակ արդյունավետությունը մոտ 3 անգամ ավել է (22.0%) , քան գեղձային քաղցկեղի դեպքում (7%), իսկ պրոցեսի կայունացումը՝ մոտ 2 անգամ: Տարբերությունը վիճակագրորեն

հավաստի է ($p<0.05$): Տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում բուժումն եղել է առանց արդյունքի 4.0% հիվանդների մոտ, իսկ գեղձային քաղցկեղի դեպքում՝ 1.0%:

CemCis սխեմայով բուժման հեռավոր արդյունքների վերլուծությունը (աղյուսակ 3.4) ցույց է տալիս, որ մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում կազմել է 12.1ամիս, իսկ ընդհանուր ապրելիությունը՝ 16.2ամիս, գեղձային քաղցկեղի դեպքում՝ 8.6ամիս և 14.0 ամիս , համապատասխանաբար: Խոշորբջջային քաղցկեղի ժամանակ այս ցուցանիշները եղել են բարձր ՝ 16 ամիս և 20.1ամիս համապատասխանաբար: Այս հանգամանքը մենք հակված ենք բացատրել ուռուցքային բջիջների կրկնապատկման ժամանակով և ուռուցքային պրոցեսի դանդաղ ընթացքով (> 48 ամիս):

ԱղյուսակN3.4

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների բուժման հեռավոր արդյունքները CemCis սխեմայի դեպքում (I-ին խումբ)

Հյուսվածաբանական ձև	Մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը (ամիս)±m	Ընդհանուր ապրելիությունը (ամիս)±m
Տափակբջջային քաղցկեղ	12.1ամիս±0.87	16.2ամիս±0.81
Գեղձային քաղցկեղ	8.6ամիս± 0.75	14.0ամիս±0.86
Խոշորբջջային քաղցկեղ	16.0ամիս± 0.72	20.1ամիս±0.78
Այլ ձևեր	6.8ամիս±0.76	9.9ամիս±0.74
Ընդհանուր արդյունքներ	10.9ամիս±0.77	15.1ամիս±0.89

$P<0.05$

CemCis սխեմայով բուժման ընդհանուր արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը կազմել է 10.9 ամիս,իսկ հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը 15.1 ամիս (հիվանդները ապրել են ավելի քան մեկ տարի): Հարկավոր է նշել, որ այս խմբից 17 հիվանդներ ապրել են 2-3 տարի , իսկ 3-ը՝ ապրում են 4-5 տարի, և գտնվում են մեր հսկողության ներքո:

Այսպիսով, ԹՈՄՔ-ի ժամանակ CemCis սխեման բավականին արդյունավետ է ՝ հատկապես քաղցկեղի տափակբջջային ձևի դեպքում:

Մեզ համար հետաքրքրություն էր ներկայացնում CemCis համակցության և ռսկիչ խմբի հիվանդների բուժման համեմատական գնահատականը: Հսկիչ խմբի հիվանդների բուժման արդյունավետությունը ներկայացված է աղյուսակ 3.5-ում:

Աղյուսակ 3.5

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը EP սխեմայի դեպքում (II-րդ խումբ) , կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական տիպից

Բուժման արդյունավետությունը	Բացարձակ թիվ %±m (IIրդ խումբ) EP	Հյուսվածքաբանական ձև Բացարձակ թիվ %		
		Տափակբջջ քաղցկեղ	Գեղձային քաղցկեղ	Այլ ձևեր
Լրիվ հետաճ	26 26%±0.82	15 15%	8 8%	3 3%
Մասնակի հետաճ	19 19%±1.09	14 14%	4 4%	1 1%
Կայունացում	40 40%±1.13	22 22%	16 16%	2 2%
Առանց արդյունքի	15 15%±0.93	11 11%	2 2%	2 2%
Ընդամենը	100 100%	62 62%	30 30%	8 8%

P<0.01

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.5-ից օբյեկտիվ արդյունք գրանցվել է (լրիվ հետաճ, մասնակի հետաճ) 45% դեպքերում `29%-ը տափակբջջային քաղցկեղի և 12%-ը ` գեղձային քաղցկեղի դեպքում : Տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է (p<0.05): Պրոցեսի կայունացումը (ուռուցքի հետաճ մինչև 50%) նույնպես բարձր է եղել տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում (22%), քան գեղձային քաղցկեղի (16%): Լրիվ հետաճ գրանցվել է 26% հիվանդների մոտ, ինչը պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ 26 հիվանդներ եղել են վիրահատված (III°A և III°B փուլերում), այնուհետև ստացել են քիմիաթերապիան օժանդակ ռեժիմով՝ I-ին գծում , իսկ 11 հիվանդ հետվիրահատական շրջանում ստացել են նաև ճառագայթային բուժում, որը բարձրացրել է ինչպես ընդհանուր արդյունավետությունը, այնպես էլ առանց հիվանդության կրկնողության և ընդհանուր ապրելիության տևողությունը: CemCis սխեմայի կիրառման ժամանակ լրիվ հետաճ գրանցվել է 13% դեպքերում:

CemCis և EP համակցություններով բուժման հեռավոր արդյունքների գնահատման ժամանակ պարզվեց, որ մինչ հիվանդության խորացման միջին

տևողությունը գրեթե միանման է եղել (11.1 ամիս և 10.9 ամիս , տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է), սակայն հիվանդների կյանքի տևողությունը CemCis համակցությունով բուժման դեպքում բարձր է եղել ավելի քան մեկ տարի (15.1 ամիս) և (12.8 ամիս) , համապատասխանաբար:

Աղյուսակ 3.6

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների բուժման հեռավոր արդյունքները EP(100) համակցության դեպքում (II-խումբ)

Հյուսվածաբանական ձև	Մինչ հիվ. խորացման միջին տևողությունը ±m	Ընդհանուր ապրելիությունը ±m
Տափակբջջային քաղցկեղ	12.4ամիս±0.85	14.9ամիս±0.78
Գեղձային քաղցկեղ	9.1ամիս± 0.79	10.2ամիս±0.81
Այլ ձևեր	11.8ամիս±0.83	13.5ամիս±0.68
Ընդհանուր արդյունքներ	11.1ամիս±0.85	12.8ամիս±0.72

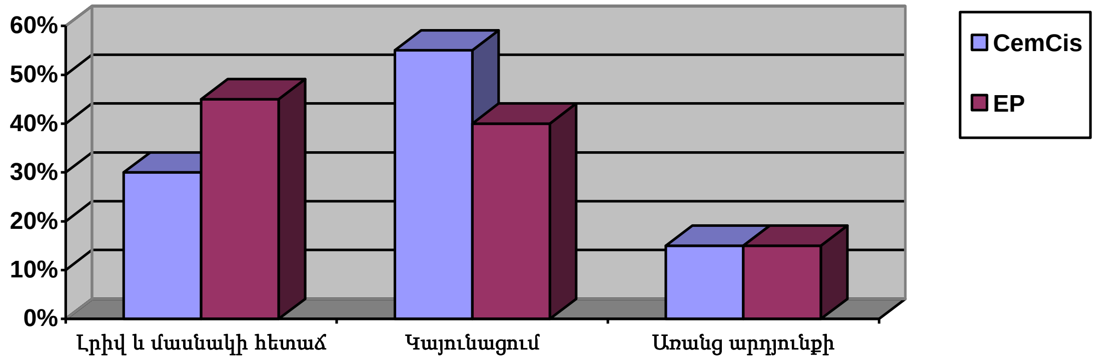
$P<0.05$

Այսպիսով, EP համակցության դեպքում , առանց ուռուցքի կրկնության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները ավելի բարձր են եղել տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում, ի համեմատ գեղձային քաղցկեղի : Նմանատիպ միտում դիտվել է CemCis համակցությունով բուժման ժամանակ: EP համակցությունով բուժման ընդհանուր արդյունավետությունը բարձր է (45%), քան՝ CemCis համակցությանը (30%):Առանց ուռուցքի կրկնության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները գերազանցել են CemCis համակցության ցուցանիշներին՝ 15.1ամիս, ի դեմս 12.8 ամսվա (տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է $P<0.01$): Մենք հաշվի ենք առել նաև այն փաստը , որ հիվանդների 26% (45%-ից) եղել են վիրահատված և EP համակցությունով բուժումը ստացել են քիմիաթերապիայի I–ին գծում: CemCis համակցությունով բուժված հիվանդների մեծ մասը քիմիաթերապիան ստացել են II գծում և հաճախ ունեցել են ձեռքբերովի կայունություն նախորդ բուժման՝ հիմնականում պլատինային ածանցյալների նկատմամբ:

Ստորև բերված գծապատկերներում ներկայացված է ՝ CemCis և EP սխեմաներով քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների բուժման արդյունավետությունը, մինչ հիվանդության խորացումը և հիվանդների կյանքի տևողությունը :

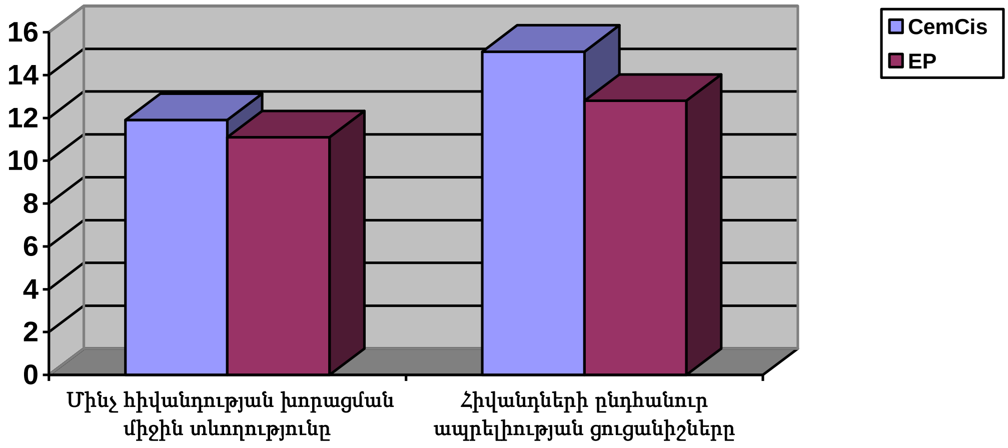
Գծապատկեր 5

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների CemCis և EP սխեմաներով բուժման արդյունքների համեմատական բնութագիրը



Գծապատկեր 6

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները CemCis և EP սխեմաներով բուժման դեպքում



ԹՈՄՔ-ով հիվանդների քիմիաթերապիայի տոքսիկության համեմատությունը CemCis և EP համակցություններով բուժման ժամանակ ներկայացված է աղյուսակ 3.7 և 3.8-ում:

Աղյուսակ 3.7

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների քիմիաթերապիայի տոքսիկությունը CemCis համակցությունով բուժման դեպքում (I–ին խումբ)

Տոքսիկության սանդղակ	*Iաստիճան*	*II աստիճան*	*III աստիճան*
Հեմատոլոգիական ցուցանիշներ	Ընդ. 104(14.3%±0.15)		
Լեյկոպենիա	12(1.7%)	7(1.0%)	2(0.3%)
Թրոմբոցիտոպենիա	12(1.7%)	2(0.3%)	1(0.1%)
Անեմիա	38(5.2%)	6(0.8%)	2(0.3%)
Ֆեբրիլ նեյտրոպենիա	22(3.02%)	0	0
Ստամոքս-աղիքային բարդություններ	Ընդ. 220(30.3%±2.07)		
Զկրտոց, Անորեքսիա	22(3.0%)	10(1.0%)	0
Փորլուծություն	38(5.2%)	6(0.8%)	0
Սրտխառնոց	56(7.7%)	16(2.2%)	3(0.4%)
Փսխում	44(6.1%)	10(1.0%)	0
Ստոմատիտ	15(2.01%)	0	0
Թոքային համակարգի բարդություններ	Ընդ. 40(5.5%±0.39)		
Հազ, հևոց	34(4.6%)	4(0.6%)	2(0.3%)
Կարդիոտոքսիկություն	Ընդ. 97(13.3%±0.17		
ԷՍԳ փոփոխություններ	36(4.95%)	13(1.8%)	2(0.3%)
ԶՃ տատանումներ	25(3.4%)	0	0
Անոթային բարդություններ	15(2.01%)	5(0.7%)	1(0.1%)
Կենսաքիմիական ցուցանիշներ	Ընդ. 114(15.7%±0.15		
ԱԼՏ, ԱՍՏ Y-ԳԳՏՊ	18(2.5%)	19(2.6%)	2(0.3%)
Մնացորդային ազոտ, կրեատինին	15(2.01%)	3(0.4%)	0
ԼԴՀ հիմնային Ֆոսֆատազա	37(5.0%)	16(2.2%)	4(0.6%)
Միզասեռական համակարգի ցուցանիշներ	Ընդ. 21(2.9%±0.31)		

Ցիստիտ և այլն	19(2.6%)	2(0.3%)	0
Ալերգիկ ռեակցիաներ	Ընդ.29(4.0%±0.18)		
Ցան, քոր	18(2.5%)	4(0.6%)	0
Բրոնխոսպազմ	7(1.0%)	0	0
Նյարդաբանական ցուցանիշներ	Ընդ. 18(2.5%± 0.33		
Անքնություն	18(2.5%)	0	0
Ընդհանուր թուլություն	Ընդ. 75(10.3%±0.40)		
	51(7.0%)	23(3.2%)	1(0.1%)
Մազաթափություն	Ընդ.9(1.2%±0.24)		
	9(1.2%)	0	0
Ընդհանուր կուրսերի թիվը	727		

p<0.01

Աղյուսակ 3.8

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների քիմիաթերապիայի տոքսիկությունը EP համակցությունով բուժման դեպքում (II–րդ խումբ)

Տոքսիկության սանդղակ	I աստիճան	II աստիճան	III աստիճան
Հեմատոլոգիական ցուցանիշներ	Ընդ. 58(8.5%±0.14)		
Լեյկոպենիա	10(1.5%)	0	0
Թրոմբոցիտոպենիա	9(1.3%)	0	0
Անեմիա	25(3.7%)	7(1.03%)	2(0.3%)
Ֆեբրիլ նեյտրոպենիա	4(0.6%)	1(0.1%)	0
Ստամոքս-աղիքային բարդություններ	Ընդ. 154(22.6%±0.19)		
Ջկրտոց, Անորեքսիա	33(4.8%)	11(1.6%)	0
Փորլուծություն	5(0.7%)	1(0.1%)	0
Սրտխառնոց	55(8.1%)	9(1.3%)	1(0.1%)
Փսխում	31(4.6%)	5(0.7%)	1(0.1%)
Ստոմատիտ	2(0.3%)	1(0.1%)	0
Թոքային համակարգի բարդություններ	Ընդ. 58(8.5%±0.56)		
Հազ, հևոց	53(7.8%)	3(0.4%)	2(0.3%/

Կարդիոտոքսիկություն	Ընդ. 65(9.5%±0.17)		
ԷՍԳ փոփոխություններ	18(2.6%)	11(1.6%)	4(0.6%)
ՁՃ տատանումներ	27(3.9%)	2(0.3%)	0
Անոթային բարդություններ	2(0.3%)	1(0.1%)	1(0.1%)
Կենսաքիմիական ցուցանիշներ	Ընդ. 63(9.3%)±0.19)		
ԱԼՏ, ԱՍՏ Y-ԳԳՏՊ	7(1.03%)	0	0
Մնացորդային ազոտ, կրեատինին	11(1.6%)	1(0.1%)	0
ԼԴՀ հիմնային Ֆոսֆատազա	32(4.7%)	9(1.3%)	3(0.4%)
Միզասեռական համակարգի ցուցանիշներ	Ընդ. 11(1.6%±0.28)		
Ցիստիտ և այլն	11(1.6%)	0	0
Ալերգիկ ռեակցիաներ	Ընդ. 67(9.8%±0.31)		
Ցան, քոր	28(4.1%)	0	0
Բրոնխոսպազմ	38(5.6%)	1(0.5%)	0
Նյարդաբանական ցուցանիշ	Ընդ. 31(4.6%±0.31)		
Անքնություն	28(4.1%)	3(0.4%)	0
Ընդհանուր թուլություն	Ընդ. 79(11.6%±0.53)		
	63(9.3%)	14(2.03%)	2(0.3 %)
Մազաթափություն	Ընդ. 95(14.0%±0.76)		
	5(0.7%)	90(13.2%)	0
Ընդհանուր կուրսերի թիվը	681		

P<0.01

CemCis համակցությունով 100 հիվանդի մոտ անց է կացվել քիմիաթերապիայի 727 կուրս: Արյունաբանական բարդությունները՝լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա և անեմիա , եղել են չափավոր՝ I աստիճանի, և կազմել են 1.7%; 1.7% և 5.2% համապատասխանաբար, միայն 2% դեպքերում է լեյկոպենիան եղել III աստիճանի ու պահանջել է համապատասխան շտկումներ(աղյուսակ 3.7):Այս ցուցանիշները մի փոքր բարձր են, քան EP համակցությունով բուժման ժամանակ և վիճակագրորեն ոչ հավաստի : CemCis համակցությունով բուժման ժամանակ սրտխառնոց, փսխում և փորլուծություն I աստիճանի գրանցվել է 7.7%; 6.1% և 5.2% դեպքերում

համապատասխանաբար, իսկ հսկիչ խմբում(EP) սրտխառնոցը և փսխումը եղել են միանման ,սակայն փորլուծությունը արձանագրվել է շուրջ 8 անգամ նվազ դեպքերում (0.7% դեմս 5.2%) (աղյուսակ 3.7 և 3.8):

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.8-ից, հսկիչ խմբում(EP) տոքսիկ բարդությունները եղել են I և II աստիճանի ու շտկումների կարիք հազվադեպ են զգացվել: Ընդհանուր EP համակցությունով 100 հիվանդի մոտ անց է կացվել քիմիաթերապիայի 681 կուրս և տոքսիկությունը գնահատվել է յուրաքանչյուր կուրսից: EP համակցությունով բուժման ժամանակ առավելագույն բարդություններն են եղել՝ սրտխառնոցը (8.1%) և փսխումը(4.1%) I աստիճանի, սակայն անտիէմետիկների, անտիհիստամինային և դեզինտոքսիկացիոն բուժման ֆոնի վրա բոլոր կողմնակի ռեակցիաները կարգավորվել են 1-2 օրերի ընթացքում:

Հեմատոլոգիական բարդությունները՝ լեյկոպենիա,անեմիա, ֆեբրիլ նեյտրոպենիա, եղել են աննշան՝ I աստիճանի,1.5%;3.7% ու 0.6% համապատասխանաբար և այդ ցուցանիշները վերականգնվել են 1-2 օրվա ընթացքում, որի կապակցությամբ բուժումը չի հետաձգվել: Նմանատիպ միտում դիտվել է նաև CemCis համակցությունով բուժման ժամանակ:Կարդիոտոքսիկություն, զարկերակային ճնշման տատանումներ և անոթային բարդություններ CemCis համակցությունով բուժման ժամանակ՝ I ; II և III աստիճանի , կազմել են 13.3%, իսկ EP համակցությունով բուժման դեպքում այդ ցուցանիշները եղել են ցածր՝9.5%: Կենսաքիմիական ցուցանիշների փոփոխություններ (ԱԼՏ;ԱՍՏ;ԳԳՏՊ; կրեատինին և այլն) գրանցվել են հիվանդների 15.7% մոտ (հիմնականում I և II աստիճանի) և պահանջել են շտկումներ: EP համակցությունով բուժման դեպքում այդ փոփոխությունները եղել են ցածր (9.3%) և I աստիճանի: Այս տարբերությունը բացատրվում է նրանով, որ CemCis համակցությունով բուժումը հիմնականում անց է կացվել քիմիաթերապիայի II գծում՝ նախկինում բուժված հիվանդների մոտ, իսկ EP համակցության ժամանակ՝ I գծում: Հետազոտվող և հսկիչ խմբերում ցիստիտ գրանցվել է 2.9% և 1.6% հիվանդների մոտ : ԼԴՀ-ի և հիմնային ֆոսֆատազայի ցուցանիշները երկու խմբերում գրեթե միանման են եղել ՝ 5.0% և 2.2% CemCis համակցությունով բուժման ժամանակ ու 4.7% և 1.3% հսկիչ խմբում (I և II աստիճանի): Մաշկային ցան և քոր հետազոտվող խմբում գրանցվել է քիմիաթերապիայի 22 կուրսերից (3.1%) , իսկ հսկիչ խմբում 28 կուրսերից (4.1%): Բրոնխոսպազմի երևույթները ավելի բարձր են եղել

EP համակցության դեպքում ՝ քիմիաթերապիայի 39 կուրսից (5.5%), իսկ հետազոտվող խմբում՝ քիմիաթերապիայի 7 կուրսից (1.0%), տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է(P<0.01) :

Մազաթափություն գրանցվել է EP համակցությունով բուժման 90 կուրսից (13.2%) (II աստիճանի), մինչդեռ CemCis համակցությունով բուժման ժամանակ այն եղել է աննշան և կազմել է 1.2% (9 կուրսից , I աստիճանի)։ Տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է (P<0.01)։ IV աստիճանի կողմնակի երևույթներ առհասարակ չեն գրանցվել։

Արձանագրված բարդությունների դեպքում կարգավորող միջամտություններ են հանդիսացել սրտային , հեպատոտրոպ , սպազմոլիտիկ դեղամիջոցների նշանակումը և հիպերհիդրատացիան, որոնց շնորհիվ վերականգնվել է օրգանիզմի բնականոն գործունեությունը։ IV փուլում գտնվող միայն 4 հիվանդ I խմբից և 2 հիվանդ II խմբից ստացել են քիմիաթերապիայի 2 կուրս, որը եղել է անարդյունավետ և բերել է հիվանդների ընդհանուր վիճակի վատացմանը, որի պատճառով հետագա բուժումը դադարեցվել է։ Նրանց կյանքի միջին տևողությունը կազմել է 3-5 ամիս։

Ամփոփելով վերը շարադրածը կարելի է փաստագրել, որ EP համակցության օբյեկտիվ արդյունավետությունը 1.5 անգամ բարձր է (45%), քան CemCis համակցության նույն ցուցանիշը (30%), սակայն հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը CemCis համակցության դեպքում եղել է 2.3 ամսով բարձր (15.1 ամիս և 12.8ամիս, համապատասխանաբար)։

Այս բարդությունները մենք հակված ենք բացատրել այն հանգամանքով, որ EP համակցությունով բուժված հիվանդների 26% –ը եղել են վիրահատված(III°A և IIIB°) և ստացել են քիմիաթերապիան I գծում, իսկ CemCis համակցությունով բուժված հիվանդների քիմիաթերապիան անց է կացվել հիմնականում II գծում և հիվանդների մի մասը եղել են կայուն նախորդ բուժման նկատմամբ ՝հիմնականում պլատինային ածանցյալների։

Միաժամանակ հարկ է նշել , որ CemCis համակցության տոքսիկությունը մի քանի գործոններով ցածր է EP համակցության տոքսիկությունից։

Ներկայացված արդյունքները խոսում են ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում երկու սխեմաների արդյունավետության մասին։ Բուժման արդյունքները բարձր են եղել քաղցկեղի տափակբջջային ձևի ժամանակ համեմատած գեղձային քաղցկեղի և այլ ձևերի հետ։

3.2 ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների բուժման արդյունքների համեմատական բնութագիրը Գեմզար+Ցիսպլատին և Ալիմտա (Պեմետրեքսեդ)+Ցիսպլատին համակցություններով՝ քիմիաթերապիայի I և II գծերում

Ներկա հետազոտության այս ենթաբաժնում համեմատվել են

Գեմզար+Ցիսպլատին (100) ու Ալիմտա+Ցիսպլատին (48) համակցություններով բուժման արդյունքները:

Հիվանդների բաշխումն ըստ սեռի, տարիքի ու բուժման սխեմայի ներկայացված է աղյուսակ 3.9-ում:

Աղյուսակ 3.9

ԹՈՄՔ հիվանդների բաշխումը ըստ սեռի, տարիքի ու բուժման սխեմայի ՝ GemCis և AlCis

Հիվանդների բնութագիրը	Բուժման սխեմաներ		Բացարձակ քանակը	Տոկոս %
	GemCis	AlCis		
Տղամարդիկ	84	38	122	82.4%
Կանայք	16	10	26	17.6%
Միջին տարիքը (տարեկան)	56.8	54.3	55.5	-
31-40	4	6	10	6.8%
41-50	18	12	30	20.3%
51-60	44	19	63	42.6%
61-70	27	7	34	23.0%
70-ից բարձր	7	4	11	7.4%
Ծխողներ	80	39	119	80.4%
Չծխողներ	20	9	29	19.6%
Ընդամենը՝	100	48	-	-

GemCis – Գեմզար+Ցիսպլատին, AlCis – Ալիմտա+Ցիսպլատին

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.9-ից հիվանդների 80.4% եղել են ծխողներ , իսկ

19.6 % ՝ չծխողներ: ԹՈՄՔ հիվանդների ամենամեծ քանակը գրանցվել է 51-60 տարիքային խմբում(42.6 %), ընդ որում Ալիմտա+Ցիսպլատին ստացած 48 հիվանդներից 19-ն են (39.6%) եղել 51-60 տարիքային խմբում ,իսկ Գեմզար+Ցիսպլատին ստացած 100

հիվանդներից 44-ը (44.0%)։ Ավելի քիչ են եղել 61-70 (23 %) ու 41-50 (20.3 %) տարեկան հիվանդները, իսկ 6.8 %-ը կազմել են ավելի երիտասարդ տարիքային խմբի հիվանդներիը (31-40 տարեկան)։ Հիվանդների բաշխումը ըստ հիվանդության փուլի, ուռուցքի հյուսվածքաբանական կառուցվածքի ու բուժման սխեմայի ներկայացված է աղյուսակ 3.10-ում։

Աղյուսակ 3.10

ԹՈՄՔ հիվանդների բաշխումը ըստ հիվանդության փուլի, ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևի ու բուժման սխեմայի

Հիվանդների բնութագիրը	Բացարձակ քանակ	%	Բուժման սխեմա	
			GemCis (Iխումբ)	AlCis (IIխումբ)
III° A փուլ	16	10.8%	12	4
III°B փուլ	44	29.7%	32	12
IV° փուլ	88	59.5%	56	32
Տափակբջջային քաղցկեղ	65	43.9%	54	11
Գեղձային քաղցկեղ	67	45.3%	30	37
Խոշորբջջային քաղցկեղ	6	4.05%	6	–
Այլ ձևեր	10	6.8%	10	–
Ընդամենը	148	100%	100	48

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.10-ից հիվանդների 59.5 % գտնվել են IV փուլում և 40.5 % III ºA ու IIIºB փուլերում։

Նշենք , որ AlCis սխեմայով քիմիաթերապիա ստացած 48 հիվանդներից (III խումբ) միայն 7-ն են եղել վիրահատված , իսկ GemCis սխեմայով (I-ին խումբ)՝ 14-ը (100-ից)։ III խմբի հիվանդներից 16-ի մոտ քիմիաթերապիան անց է կացվել I գծում, իսկ I խմբից՝ 70-ի։ III խմբի հիվանդների կեսից ավելին (30-ը 48-ից) քիմիաթերապիան ստացել են II գծում, իսկ I խմբից՝ մեկ քառորդը (100-ից 25-ը)։ Ալիմտա+ Ցիսպլատին համակցությունը հիմնականում անց է կացվել նախկինում անցկացված Գեմզար+

Ցիսպլատին կամ Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին (II խումբ) սխեմաներով քիմիաթերապիա ստացած հիվանդերի մոտ, որոնց մոտ զարգացել է կայունություն այդ համակցությունների նկատմամբ:

III գծով քիմիաթերապիա ստացել են 7 հիվանդներ (III խմբից 2 և I խմբից 5 հիվանդ): Ընդ որում բուժման արդյունավետությունը գնահատելիս գեղձային քաղցկեղով 2 հիվանդների մոտ , որոնք ստացել են Ալիմտա+ Ցիսպլատին սխեմայով քիմիաթերապիա՝ դիտվել են լավ արդյունքներ և կյանքի տևողության բարձրացում: III խմբի հիվանդներից 25-ի ընդհանուր վիճակը գնահատվել է մինչև 80-90% ըստ Կարնովսկու սանդղակի (գնահատական 1), իսկ I խմբի հիվանդներից՝ 50-ի : III խմբի հիվանդներից 20-ի և I խմբից 39 -ի մոտ ընդհանուր վիճակը գնահատվել է մինչև 60-70 % (գնահատական 2): Գնահատական 3 (40-50 %) դիտվել է հիվանդներից 3-ի ու 2-ի մոտ III և I խմբերում համապատասխանաբար և մինչև քիմիաթերապիան սկսելը պահանջել են որոշակի միջամտություններ:

Հիվանդների ընդհանուր թվից (148) 43.9%-ի մոտ եղել է քաղցկեղի տափակբջջային ձևը, 45.3%-ի մոտ (67հիվանդ)՝ գեղձային ձևը:

AlCis սխեմայով բուժում ստացած 48 հիվանդներից (III խումբ) 28-ի մոտ եղել է ուռուցքի կենտրոնական ձևը, իսկ 20-ի մոտ՝ ծայրամասային ձևը, ընդ որում նրանցից միայն 7-ն են եղել վիրահատված, մնացած 13-ը դիմել են արդեն տարբեր օրգաններում մետաստազներով: CemCis սխեմայով բուժում ստացած 100 հիվանդներից (I խումբ) 68-ն են ունեցել քաղցկեղի կենտրոնական ձևը, իսկ մնացածը՝ (32) ծայրամասային : III և I խմբի 3-ական հիվանդների մոտ եղել են մետաստազներ գլխուղեղում և մինչև հիվանդության խորացման ժամանակի տևողությունը կազմել է 6 ; 6 ու 3 ամիս և 3; 4 ու 6 ամիս համապատասխանաբար: Այդ հիվանդների կյանքի ընդհանուր տևողությունը կազմել է 10; 13 և 6 ամիս և 5;7 ու 10 ամիս համապատասխանաբար :

I խմբում Գեմզարը ներարկվել է 1000-1250 մգ/մ^2 չափաբաժնով 1-ին և 8-րդ օրերին, Ցիսպլատինը այդ համակցության մեջ ներարկվել է մեկ անգամ 1-ին օրը 70-75 մգ/մ^2 չափաբաժնով: III խմբում Պեմետրեքսեդը (Ալիմտա) ներարկվել է 500 մգ/մ^2 (700-800 մգ) չափաբաժնով 10-15 րոպեի ընթացքում 0.9 % նատրիումի քլորիդի 200-250 մլ լուծույթում, ապա 30 րոպե անց ներարկվել է Ցիսպլատինը: Ալիմտայի ներարկումից

առաջ անց է կացվել նախապատրաստում վիտամին B-ով և ֆոլաթթվով (տե՛ս Նյութ և մեթոդներ):

Բուժման արդյունքները: ԹՈՄՔ 148 հիվանդների մոտ անց է կացվել GemCis և AlCis համակցություններով բուժման արդյունավետության համեմատական վերլուծություն. մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը և հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը: Տվյալները ու ներկայացված են 3.11 և 3.12 աղյուսակներում:

Պարզաբանված է , որ Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցության դեպքում մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը կազմել է 8.9 ամիս գեղձային քաղցկեղի և 5.5 ամիս` տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում(33):

Աղյուսակ 3.11

GemCis համակցությամբ հիվանդների բուժման արդյունավետությունը՝ կախված ԹՈՄՔ-ի հյուսվածքաբանական ձևից

Բուժման արդյունավետ-ություն	Բացարձակ թիվ %±m		Հյուսվածքաբանական ձև Բացարձակ թիվ							
			Տափակ-բջջային քաղցկեղ		Գեղձային քաղցկեղ		խոշորբջջա-յին քաղցկեղ		Այլ ձևեր	
Լրիվ հետաճ	13	13%±0.85	9	9%	4	4%	-	-	-	-
Մասնակի հետաճ	17	17%±1.06	13	13%	3	3%	1	1%	-	-
Կայունացում	55	55%±1.05	28	28%	13	13%	5	5%	9	9%
Առանց արդյունք	15	15%±0.88	4	4%	10	10%	-	-	1	1%
Ընդամենը	100	100%	54	54%	30	30%	6	6%	10	10%

$p<0.05$

Աղյուսակ 3.12

AlCis համակցությամբ հիվանդների բուժման արդյունավետությունը՝ կախված ԹՈՄՔ-ի հյուսվածքաբանական ձևից

Բուժման արդյունավետ-ություն	Բացարձակ թիվ %±m	Հյուսվածքաբանական ձև Բացարձակ թիվ %	
		Տափակբջջային քաղցկեղ	Գեղձային քաղցկեղ
Լրիվ հետաճ	5(10.4%)±0.82	0	5(10.4%)
Մասնակի հետաճ	11(22.9%)±0.65	3(6.3%)	8(16.7%)
Կայունացում	27(56.3%)±1.18	6(12.5%)	21(43.8%)
Առանց արդյունքի	5(10.4%)±0.30	2(4.2%)	3(6.3%)
Ընդամենը	48(100%)	11(23.0%)	37(77.0%)

$P<0.05$

I և III խմբերի հիվանդների բուժման ընդհանուր արդյունավետության համեմատական բնութագրի ընթացքում բացահայտվել է, որ GemCis սխեմայով բուժման դեպքում բավարար արդյունքներ են գրանցվել հիվանդների 30 % մոտ (13%+17%), իսկ AlCis սխեմայի դեպքում ՝ 33.3%-ի մոտ (10.4%+22.9%)։ Ուռուցքային պրոցեսի կայունացում երկու խմբերում դիտվել է միանման՝ 55 % և 56.3 % համապատասխանաբար։ Ընդ որում I խմբի հիվանդների մոտ ուռուցքի լրիվ ու մասնակի հետաճ գրանցվել է 22% դեպքերում տափակբջջային քաղցկեղի ժամանակ, և 7% ՝ գեղձային քաղցկեղի դեպքում։ III խմբի հիվանդների մոտ ուռուցքի լրիվ հետաճ չի արձանագրվել , իսկ մասնակի հետաճը կազմել է 6.3 % տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում։ Գեղձային քաղցկեղի դեպքում ուռուցքի լրիվ հետաճ նկատվել է 10.4% հիվանդների մոտ , իսկ մասնակի հետաճ գրանցվել է 16.7% դեպքերում։ Նմանատիպ միտում դիտվել է նաև ուռուցքային պրոցեսի կայունացման գործում – 28 % տափակբջջային քաղցկեղի ու 13 % գեղձային քաղցկեղի դեպքում (I խմբում) և 12.5 % ու 43.8 %, համապատասխանաբար գեղձային քաղցկեղի պարագայում (III խմբում) ։ GemCis սխեմայով բուժման ընդհանուր արդյունավետությունը (30 %) ավելի ցածր է, քան AlCis սխեմային (33.3%), չնայած այն հանգամանքի, որ այդ խմբի հիվանդներից 14-ը նախկինում վիրահատված են եղել, մինչդեռ III խմբի հիվանդներից 7-ն են նախկինում վիրահատվել։ Բուժման արդյունավետությունն ու ուռուցքային պրոցեսի կայունացումը

AlCis սխեմայով բուժում ստացած հիվանդների խմբում ավելի բարձր է գեղձային քաղցկեղի դեպքում: Բացի այդ, III խմբի 48 հիվանդներից 30-ը բուժումը ստացել են քիմիաթերապիայի II գծում, իսկ I խմբի 100 հիվանդներից՝ 25- ն են բուժվել II գծում, ավելի հաճախ նրանք բուժվել են քիմիաթերապիայի I-ին գծում (70-ը 100-ից): Գեղձային քաղցկեղի դեպքում CemCis սխեմայով նախկինում բուժված հիվանդները հետազայում եղել են զգայուն AlCis համակցության նկատմամբ : Նմանատիպ միտում դիտվել է նաև հիվանդների հսկիչ խմբում՝ Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցության դեպքում : Մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության տվյալների վերլուծությունը ներկայացված է աղյուսակ3.13-ում:

Աղյուսակ 3.13

GemCis և AlCis սխեմաներով բուժված ԹՈՄՔ մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը և հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը՝ կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից

Հյուսվածաբանական ձև	Մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը (ամիս)±m		Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը (ամիս) ±m	
	GemCis I խումբ	AlCis III խումբ	GemCis I խումբ	AlCis III խումբ
Տափակաբջջային քաղցկեղ	12.1±0.87	7.4±0.83	16.2±0.81	11.4±0.71
Գեղձային քաղցկեղ	8.6±0.75	9.9±0.64	14.0±0.86	15.9±0.76
Խոշորբջջային քաղցկեղ	16.0±0.72	-	20.1±0.78	-
Այլ ձևեր	6.8±0.76	-	9.9±0.74	-
Ընդամենը	10.9 мес.	8.7 мес.	15.1 мес.	13.7 мес.

P<0.05

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.13-ից I խմբում մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը կազմել է 12.1 ամիս և ավելի ցածր՝ III խմբում-7.4 ամիս, տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում: Գեղձային քաղցկեղի ժամանակ ընդհակառակը՝ ավելի բարձր է III-րդ խմբում `9.9 ամիս, և 8.6 ամիս՝ I խմբում: Խոշորբջջային

քաղցկեղով և քաղցկեղի այլ հյուսվածաբանական ձևերով բոլոր հիվանդների մոտ (6 և 10) մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողությունը կազմել է 16 ամիս և 6.8 ամիս համապատասխանաբար: Այդ ցուցանիշները բարձր են եղել մասնավորապես խոշորբջջային քաղցկեղի դեպքում 6 հիվանդներից 2-ը ապրել են 10 և 48 ամիս, ինչը, հավանաբար, կապված է հիվանդության դանդաղ ընթացքի հետ: GemCis սխեմայով բուժման դեպքում ընդհանուր ապրելիությունը (I խումբ) կազմել է 15.1 ամիս, իսկ AlCis սխեմայով (III խումբ)՝ 13.7 ամիս, սակայն գեղձային քաղցկեղի դեպքում հիվանդների ապրելիությունը 1.4 անգամ ավելի բարձր է եղել և կազմել է 15.9 ամիս, իսկ տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում՝ չի գերազանցել մեկ տարին (11.4 ամիս) :

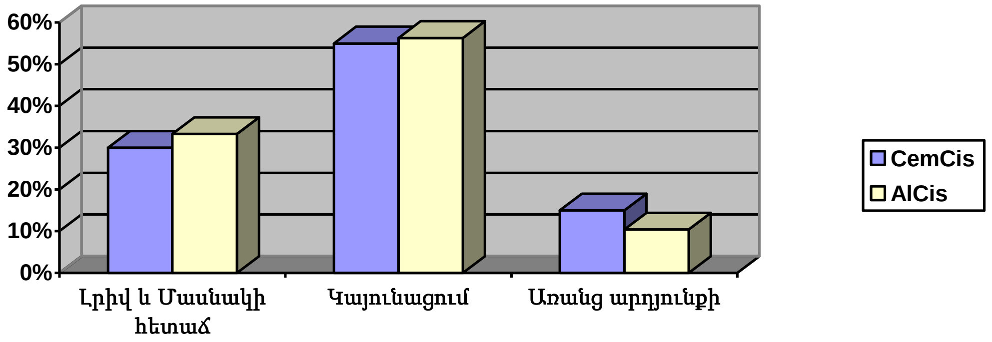
Այսպիսով, ԹՈՄՔ III և IV փուլում գտնվող հիվանդների բուժման գործում Պեմետրեքսեդը դրսևորել է որպես արդյունավետ ցիտոստատիկ : Այդ խմբից IIIºA փուլում գտնվող երկու հիվանդ վիրահատությունից (2010 թ.) և օժանդակ քիմիաթերապիայից հետո (AlCis սխեմայով) ապրում են ավելի քան 4 տարի, ևս մեկը՝ IIIºB փուլում գտնվող, վիրահատությունից (2012 թ.) և օժանդակ քիմիաթերապիայից հետո (4 կուրս GemCis+2 կուրս AlCis) ապրում է ավելի քան 2 տարի: Գրանցվել է նաև IIIºB փուլում գտնվող մեկ հիվանդ, որը հետվիրահատական շրջանում ստացել է I գծի քիմիաթերապիայի 6 կուրս AlCis սխեմայով և ապրում է ավելի քան 2 տարի առանց հիվանդության կրկնության նշանների: Բոլոր չորս հիվանդները ունեին թոքի քաղցկեղի գեղձային ձևը:

Մեկ հիվանդի մոտ AlCis սխեմայով օժանդակ բուժման 3 կուրսից հետո (վիրահատվել է 01.2013 թ.), ռենտգենաբանորեն կասկածվել է կողոսկրերի մետաստազներ, որի կապակցությամբ ստացել է քիմիաթերապիա ըստ EP սխեմայի (էթոպոզիդ+Ցիսպլատին) և բիսֆոսֆոնատային բուժում՝ դրական արդյունքով և ապրում է ավելի քան 23 ամիս: III խմբից IV փուլում գտնվող ևս վեց հիվանդներ (AlCis սխեմա) ապրել են 15 ամիս, 19 ամիս, 20 ամիս, 24 ամիս, ավելի քան 24 ամիս և 33 ամիս: Թվարկված հիվանդները բուժվել են II և III գծի քիմիաթերապիայով, և ավելի վաղ ստացել են տաքսաններ, Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին և Գեմզար+Ցիսպլատին : Այդ փաստը վկայում է պեմետրեքսեդի ու այլ ցիտոստատիկների միջև խաչաձև կայունության բացակայության մասին: Ստորև բերված գծապատկերներում ներկայացված են GemCis և AlCis համակցություններով քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների բուժման

արդյունավետության, մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողության և կյանքի տևողության արդյունքները:

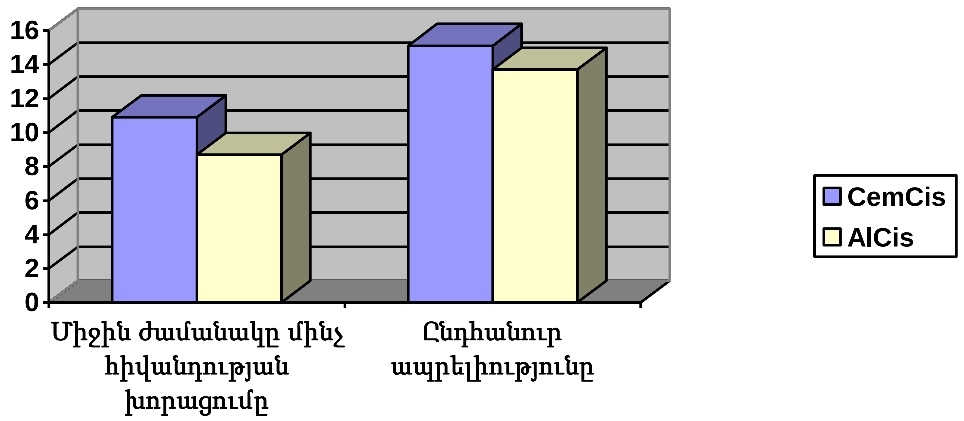
Գծապատկեր N7

GemCis և AlCis համակցություններով քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը



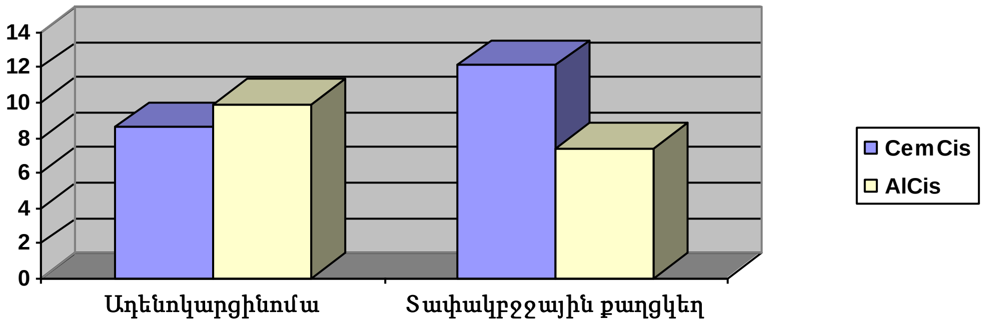
Գծապատկեր N8

GemCis և AlCis համակցություններով քիմիաթերապիայից հետո մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները



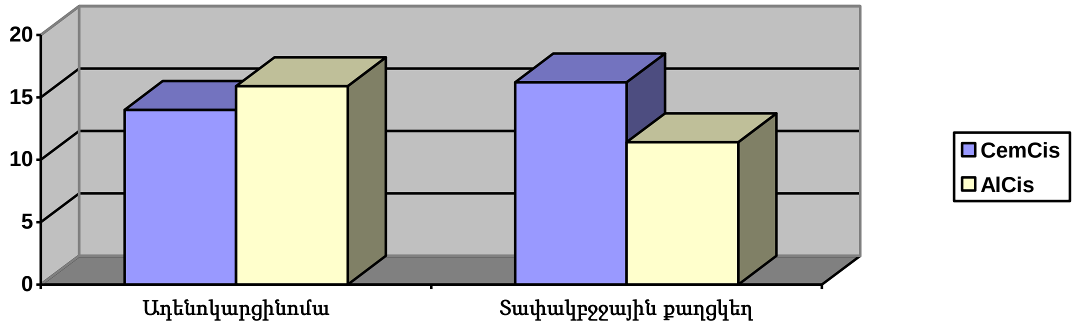
Գծապատկեր N9

Մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողության համեմատական գնահատականը GemCis և AlCis համակցություններով բուժման դեպքում՝ կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից



Գծապատկեր N10

Հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համեմատական գնահատականը GemCis և AlCis համակցություններով բուժման դեպքում՝ կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից



GemCis և AlCis համակցությամբ քիմիաթերապիայի համեմատական տոքսիկությունը ներկայացվել է աղյուսակ 3.7 և 3.14-ում:

Ինչպես նշվեց նախորդ ենթաբաժիններում ՝ GemCis սխեմայով100 հիվանդների մոտ անց է կացվել քիմիաթերապիայի 727 կուրս, իսկ AlCis սխեմայով 48 հիվանդների՝ 310 :

GemCis (I խումբ) սխեմայով բուժման ժամանակ արյունաբանական բարդություններ (տե՛ս աղյուսակ 7)՝ լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա, անեմիա, եղել են չափավոր՝ I աստիճանի, 1.7 % ; 1.7 % և 5.2 % համապատասխանաբար: III աստիճանի

լեյկոպենիա դիտվել է միայն հիվանդների 2 %-ի մոտ (հաշվարկները կատարվել են ըստ կուրսերի քանակի) և պահանջվել են համապատասխան շտկումներ (աղյուսակ 3.14):

AlCis (III խումբ) սխեմայով բուժման ժամանակ I աստիճանի լեյկոպենիան, թրոմբոցիտոպենիան և անեմիան գրեթե նույնն են եղել 1.9, 2.3% և 4.5 % համապատասխանաբար, իսկ II աստիճանը ավելի նվազ դեպքերում (0.6 %, 0.3% և 0.6 % համապատասխանաբար): III խմբում բուժման ժամանակ սրտխառնոցը, փսխումը փոքր ինչ ավելի հաճախ են եղել և կազմել են 11.3 % ու 7.7 % համապատասխանաբար, համեմատած I խմբի հետ (7.7 % և 6.1%), ինչը, հավանաբար, կապված է II և III գծերում պլատինի պրեպարատների հաճախակի օգտագործման հետ: III խմբում II աստիճանի բարդություններ նշվել են բուժման 6 (1.9 %) և 5 (1.6 %) կուրսերի դեպքում և չեն պահանջել շտկումներ, բացառությամբ անտիէմետիկների: Փորլուծությունը բավականին հաճախ է դիտվել (5.2 %) Գեմզարով համակցության ժամանակ, քան Ալիմտայով (1.3 %): Հազ, արյունախխում նշվել է ավելի հաճախ III խմբում – 8.1 % (I աստիճան) և 1.3 % (II աստիճան), համեմատած I խմբի հետ 4.6 % (I աստիճան) և 0.6 % (II աստիճան) համապատասխանաբար:

Երկու խմբերում էլ կարդիոտոքսիկությունը և անոթային փոփոխությունները գրանցվել են գրեթե նույն հաճախականությամբ՝ 8.0 % ու 6.2 % I աստիճանի, և 14.2 % ու 13.3% II աստիճանի III և I խմբերում համապատասխանաբար: Ընդհանուր կենսաքիմիական փոփոխությունները AlCis սխեմայով բուժման ժամանակ նկատվել են փոքր ինչ ավելի 16.1%, քան GemCis սխեմայի դեպքում՝ 15.7%: Ալերգիկ ռեակցիաները, այդ թվում բրոնխոսպազմը և ցանը երկու խմբերում եղել են աննշան 2.5 % (III խմբում) և 4 % (I խմբում): Ցիստիտի նշաններ I խմբում դիտվել են 2.9 % դեպքերում և ընդհանրապես չեն դիտվել III խմբում: AlCis սխեմայով բուժման ժամանակ մազաթափություն չի արձանագրվել , իսկ GemCis սխեմայով բուժման ժամանակ եղել է 1.2 % դեպքերում, ի տարբերություն հսկիչ խմբի հիվանդների, որոնք բուժվել են EP սխեմայով (II խումբ): Այս խմբում մազաթափությունը , հիմնականում II աստիճանի, եղել է հիվանդներից 95-ի մոտ:

Աղյուսակ 3.14

ԹՌՄՔ-ով հիվանդների քիմիաթերապիայի տոքսիկությունը AlCis համակցությունով բուժման դեպքում (I–ին խումբ)

Տոքսիկության սանդղակ	Iաստիճան	II աստիճան	III աստիճան
Հեմատոլոգիական ցուցանիշներ	Ընդ. 38(12.3%±0.22)		
Լեյկոպենիա	6(1.9%)	2(0.6%)	0
Թրոմբոցիտոպենիա	7(2.3%)	1(0.3%)	0
Անեմիա	14(4.5%)	2(0.6%)	2(0.6%)
Ֆեբրիլ նեյտրոպենիա	4(1.3%)	0	0
Ստամոքս-աղիքային բարդություններ	Ընդ.90(29.0%±0.34)		
Ջկրտոց, Անորեքսիա	10(3.2%)	3(1.0%)	0
Փորլուծություն	4(1.3%)	0	0
Սրտխառնոց	35(11.3%)	6(1.9%)	3(1.0%)
Փսխում	24(7.7%)	5(1.6%)	0
Ստոմատիտ	0	0	0
Թոքային համակարգի բարդություններ	Ընդ. 29(9.35%±0.8)		
Հազ, հևոց	25(8.1%)	4(1.3%)	0
Կարդիոտոքսիկություն	Ընդ. 44(14.2%±0.27)		
ԷՍԳ փոփոխություններ	15(4.8%)	12(3.9%)	3(1.0%)
ՁՃ տատանումներ	8(2.6%)	3(1.0%)	1(0.3%)
Անոթային բարդություններ	2(0.6%)	0	0
Կենսաքիմիական ցուցանիշներ	Ընդ. 50(16.1%±0.35)		
ԱԼՏ, ԱՍՏ Y-ԳԳՏՊ	5(1.6%)	5(1.6%)	0
Մնացորդային ազոտ, կրեատինին	6(1.9%)	2(0.6%)	0
ԼԴՀ հիմնային Ֆոսֆատազա	25(8.1%)	6(1.9%)	1(0.3%)
Միզասեռական համակարգի ցուցանիշներ	Ընդ. 0		

Ցիստիտ և այլն	0	0	0
Ալերգիկ ռեակցիաներ	Ընդ.8(2.6%±0.14)		
Ցան, քոր	3(1.0%)	2(0.6%)	0
Բրոնխոսպազմ	2(0.6%)	1(0.3%)	0
Նյարդաբանական ցուցանիշ	Ընդ. 7(2.3%± 0.39)		
Անքնություն	6(1.9%)	1(0.3%)	0
Ընդհանուր թուլություն	Ընդ. 44(14.2%±0.90)		
	36(11.6%)	6(1.9%)	2(0.6%)
Մազաթափություն	Ընդ.0		
	0	0	0
Ընդհանուր կուրսերի թիվը	310		

p<0.01

Այսպիսով, երկու համակցություններն էլ արդյունավետ են ԹՈՄՔ հիվանդների բուժման գործում, ընդ որում GemCis սխեման ավելի արդյունավետ է տափակբջջային քաղցկեղի, իսկ AlCis սխեման՝ գեղձային քաղցկեղի դեպքում: Բուժման արդյունավետության և ընդհանուր ապրելիության համեմատական գնահատման ժամանակ բացահայտվել է, որ ԼՀ+ՄՀ , ուռուցքային պրոցեսի կայունացումը և հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները GemCis սխեմայի կիրառման դեպքում կազմել է 7 % ; 28 % ու 14 ամիս գեղձային քաղցկեղի և 22 % ; 28 % ու 16.2 ամիս՝ տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում համապատասխանաբար : AlCis սխեմայով բուժման դեպքում ԼՀ+ՄՀ և պրոցեսի կայունացումը ու հիվանդների ապրելիությունը բարձր է եղել գեղձային քաղցկեղի դեպքում և կազմել է 27.1 %, 43 % ու 15.9 ամիս: Տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում այդ ցուցանիշները կազմել են `6.3 % , 12.5 % և 11.4 ամիս համապատասխանաբար: GemCis սխեմայով բուժումից հետո հիվանդները ապրել են մեկ տարուց ավելին՝ միջինում 14 ու 16.2 ամիս և 15.9 ու 11.4 ամիս՝ AlCis սխեմայով բուժումից հետո:

Անհրաժեշտ է նշել, որ երկու խմբերում էլ (143) հիվանդների ընդհանուր վիճակը և կյանքի որակը քիմիաթերապիայի ընթացքում և քիմիաթերապիայից հետո չի վատացել: Միայն 5 հիվանդների մոտ է ընդհանուր վիճակը գնահատվել 40-50 % (գնահատական 3), որի պատճառով մինչ քիմիաթերապիայի սկիզբը անց են կացվել

համապատասխան սիմպտոմատիկ միջամտություններ՝ սրտային, թոքային, լյարդային և այլ ցուցանիշները վերականգնելու նպատակով ։

3.3 ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի արդյունավետության, տոքսիկության,հիվանդների կյանքի որակի և ապրելիության համեմատական գնահատականը երեք համակցություններով։

Այս գլխում անց է կացվել III և IV փուլերում գտնվող 248 հիվանդների բուժման արդյունավետության և ապրելիության ցուցանիշների համեմատական վերլուծություն , կապված քիմիապրեպարատների համակցության հետ (Գեմզար, Էթոպոզիդ և Ալիմտա համակցված Ցիսպլատինի հետ), գնահատվել են նաև տոքսիկության ևհիվանդների կյանքի որակի տարբերությունները (աղյուսակ 3.15) ։

Աղյուսակ 3.15

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների բուժման արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության համեմատական գնահատականը (248)

Հյուսվածքաբանական ձև	Բուժման սխեմաներ Բացարձակ թիվ			Բուժման արդյունավետություն %						Ընդհանուր ապրելիություն (ամիս)		
	CemCis	EP	AlCis	ԼՀ + ՄՀ			Կայունացում<50%			Խմբեր		
	I խ.	IIխ.	IIIխ.	Iխ.	IIխ.	IIIխ.	Iխ.	IIխ.	IIIխ.	Iխ.	IIխ.	IIIխ.
Տափակբջջային քաղցկեղ	54	62	11	22%	29%	6.3%	28%	22 %	12.5 %	16.2	14.9	11.4
Գեղձային քաղցկեղ	30	30	37	7%	12%	27.1 %	13%	16 %	43.6 %	14.0	10.2	15.9
Խոշորբբջջային քաղցկեղ	6	-	-	1%	-	-	5%	-	-	20.1	-	-
Այլ ձևեր	10	8	-	-	4%	-	9%	2%	-	9.9	13.5	-

$P<0.05$

Բուժման արդյունավետության վերլուծության ժամանակ հաստատվել է CemCis համակցության առավելությունը AlCis –ի նկատմամբ մոտ 3 անգամ ։ Քաղցկեղի տափակբջջային ձևի դեպքում գրանցվել է՝ 22% (ԼՀ+ՄՀ) և 28%(Կայունացում), իսկ

AlCis համակցությունով բուժված հիվանդների խմբի մոտ՝ 6.3%(ԼՀ+ՄՀ) և 12.5% (Կայունացում):

Նմանատիպ միտում դիտվել է հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների վերլուծության ժամանակ: Առաջին խմբում այն կազմել ՝ 16.2 ամիս , III խմբում՝ 11.4 ամիս : Երկրորդ խմբի հիվանդների բուժման արդյունավետության համեմատության ժամանակ արտահայտված տարբերություններ չի արձանագրվել 29%(ԼՀ +ՄՀ) և 22%(Կայունացում) , իսկ ապրելիությունը կազմել է ավելի քան 1 տարի (14.9 ամիս): Այս իրավիճակը կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ հիվանդների 26%-ը (II խումբ) մինչ քիմիաթերապիան վիրահատված են եղել (IIIA և IIIB փուլեր) և օժանդակ քիմիաթերապիայից հետո ստացել են նաև ճառագայթային բուժում: II և III խմբերի համեմատության ժամանակ տափակբջջային ձևի դեպքում բուժման արդյունավետությունը EP սխեմայով կազմել է 29% (ԼՀ+ՄՀ) և 22%(Կայունացում), մինչդեռ AlCis սխեմայի կիրառման դեպքում ցուցանիշները գերազանցել են մոտ 4 անգամ՝ կազմելով 6.3% (ԼՀ+ՄՀ) և 12.5%(Կայունացում), ուստի ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 14.9 ամիս(EP) ի դեմս 11.4ամսվա(AlCis):

CemCis և EP սխեմաներով բուժման արդյունավետությունը նկատելիորեն ցածր է եղել գեղձային քաղցկեղի դեպքում (7% և 12% ԼՀ+ՄՀ) և (13% և 16% Կայունացումով), համեմատած AlCis սխեմայով բուժման ցուցանիշներին, որոնք կազմել են 27.1% (ԼՀ+ՄՀ) և 43.6% (Կայունացում), իսկ ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները կազմել են ՝ 14ամիս(I խումբ)ընդդեմ 15.9 ամսվա(III խումբ):

EP համակցությունով բուժման ժամանակ 4% դեպքերում գրանցվել է ուռուցքի լրիվ ու մասնակի հետաճ և կայունացում եղել է 2% դեպքերում՝ ուռուցքի այլ ձևերի ժամանակ : Այս հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 13.5 ամիս:

CemCis համակցությունը (I խումբ) արդյունավետ է եղել քաղցկեղի խոշորբջջային (1.0%) և այլ ձևերի ժամանակ (9%) և այս հիվանդների ապրելիությունը կազմել է 20.1ամիս և 9.9ամիս համապատասխանաբար, ինչը կապված է ուռուցքի հյուսվածքաբանական այս ձևերի կլինիկական դանդաղ ընթացքի հետ:

Այսպիսով, Ալիմտայով համակցության արդյունավետությունը և հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները առավել բարձր են գեղձային քաղցկեղի դեպքում, իսկ

Գեմզարով ու Էթոպոզիդով համակցություններինը՝ տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում:

Մեր կողմից վերլուծվել են նաև երեք համակցություններով անարդյունավետ բուժման տվյալները , երբ արդյունավետություն չի դիտվել կամ գրանցվել է հիվանդության խորացում (Աղյուսակ 3.16):

Աղյուսակ 3.16

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների անարդյունավետ բուժման արդյունքները երեք համակցություններով

Հյուսվածքաբանական ձև	Բացարձակ թիվ %		Միջին ժամանակը մինչ հիվանդության խորացումը (ամիս)	Ընդհանուր ապրելիություն (ամիս)
Տափակբջջային քաղցկեղ	17	6.9%	3.8ամիս	6.0ամիս
Գեղձային քաղցկեղ	15	6.0%	3.6ամիս	6.6ամիս
Խոշորբջջային ձև	1	0.4%	6.0ամիս	10.0ամիս
Այլ ձևեր	2	0.8%	2.5ամիս	5.0ամիս
Ընդամենը	35	14.1%	-	-

Հիվանդների ընդհանուր կազմում (248) բուժումն անարդյունավետ է եղել 6.9% տափակբջջային քաղցկեղի, 6.0% գեղձային քաղցկեղի, 0.4% խոշորբջջային քաղցկեղի և 0.8% այլ ձևերի դեպքում (ընդհանուր 14.1%): Ժամանակահատվածը՝ մինչ հիվանդության խորացումը , տափակբջջային և գեղձային քաղցկեղի դեպքում գրեթե միանման է եղել (3.8ամիս և 3.6ամիս) համապատասխանաբար, իսկ հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է ՝ 6.0ամիս և 6.6ամիս : Խոշորբջջային քաղցկեղի դեպքում միջին ժամանակը մինչ հիվանդության խորացումը կազմել է 6.0 ամիս, իսկ հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը՝ 10 ամիս,: Այս ցուցանիշները մոտ երկու անգամ ցածր են եղել քաղցկեղի այլ ձևերի դեպքում և կազմել են 2.5ամիս և 5 ամիս համապատասխանաբար, ինչը կապված է եղել ուռուցքային պրոցեսի տարածվածությամբ շրջակա օրգան-համակարգեր:

Մեր կողմից վերլուծվել են նաև երեք համակցություններով բուժված հիվանդների ընդհանուր վիճակի և կյանքի որակի փոփոխությունները՝ մինչ քիմիաթերապիան և դրանից հետո (աղյուսակ 3.17):

Աղյուսակ 3.17

ԹՈՄՔ-ով հիվանդների ընդհանուր վիճակի փոփոխությունները բուժման ժամանակ ըստ Կարնովսկու և ՀԱԿ-ի

Հիվանդների ընդհանուր վիճակը ըստ Կարնովսկու և ՀԱԿ-ի	Բացարձակ թիվը մինչ քիմիաթերապիան (%)	Բացարձակ թիվը քիմիաթերապիայից հետո(%)
Գնահատական 0 (100%)	13 (5.2%)	9 (3.6%)
Գնահատական 1 (80-90%)	127 (51.2%)	11 (4.4%)
Գնահատական 2 (60-70%)	101 (40.8%)	23 (9.4%)
Գնահատական 3 (40-50%)	7 (2.8%)	6 (2.4%)
Գնահատական 4 (< 40%)	0	0
Ընդամենը	248 (100%)	49 (19.8%)

Ինչպես երևումէ աղյուսակ 3.17-ից երեք համակցություններով բուժման ժամանակ հիվանդների ընդհանուր վիճակը և կյանքի որակը փոփոխվել են աննշան ու բոլոր կողմնակի երևույթները վերականգնվել են քիմիաթերապիայից հետո: Միայն Կարնովսկու սանդղակով 40-50% գնահատված հիվանդների մոտ բուժումը սկսելուց առաջ կատարվել են վերականգնողական միջամտություններ՝ կապված սիրտանոթային փոփոխությունների , ինտոքսիկացիայի երևույթների, արյունախխման, ցավերի և այլնի հետ: Այս հիվանդներից 6-ի մոտ (4-ը I խմբից և 2-ը՝ II) քիմիաթերապիայի 2 կուրսից հետո արդյունք չի գրանցվել, սակայն նկատվել է ընդհանուր վիճակի վատացում , որի պատճառով հետագա բուժումը դադարեցվել է : Նրանց կյանքի միջին տևողությունը կազմել է 3-5 ամիս:

Երեք համակցություններով բուժման տոքսիկության երևույթները ներկայացված է աղյուսակ 3.18-ում:

Աղյուսակ 3.18

ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի ընդհանուր տոքսիկությունը երեք համակցություններով բուժման ժամանակ

Տոքսիկություն	Բուժման սխեմաները և կուրսերի քանակը		
	CemCis I խ. (727կուրս)	EP II խ. (681կուրս)	AlCis III խ. (310 կուրս)

Արյունաբանական	14.3% ±1.65	8.5% ±1.4	12.3% ±1.0
Աղեստամոքսային	30.3% ±2.7	22.6% ±2.1	29.0% ±1.7
Թոքային (հազ , հևոց, արյունախխում)	5.5% ±2.05	8.5% ±2.7	9.4% ±1.8
Սիրտանոթային	13.3% ±1.69	9.5% ±1.15	14.2% ±1.09
Կենսաքիմիական ցուցանիշների փոփոխություններ	15.7% ±1.52	9.3% ±1.6	16.1% ±1.4
Ալերգիկ	4.0% ±1.34	9.8% ±2.2	2.6% ±0.48
Ընդհանուր թուլություն	10.3% ±2.2	11.6% ±2.7	14.2% ±2.04
Մազաթափություն	1.2%% ±1.2	14% ±3.7	0%

Արյունաբանական բարդություններ I և II աստիճանի (III աստիճանի աննշան) առավել շատ գրանցվել են I և III խմբերում (14.3% և 12.3 % համապատասխանաբար): Սրտխառնոց, փսխում և փորլուծություն հաճախ դիտվել են I խմբում(30.3%), և փոքր ինչ քիչ II ու III խմբերում (29.0% և 22.6%):

Սիրտանոթային բարդություններ (ԷՍԳ-ի փոփոխություններ, զարկերակային ճնշման տատանումներ) դիտվել են երեք համակցություններում բոլոր 3 խմբերում ՝ 13.3%; 9.5% և 14.2% դեպքերում համապատասխանաբար: Կենսաքիմիական ցուցանիշների փոփոխությունները՝ ԱԼՏ,ԱՍՏ, հիմնային ֆոսֆատազա, նույնպես գրանցվել են երեք համակցություններում, սակայն քիչ արտահայտված EP համակցության ժամանակ: Ալերգիկ ռեակցիաներ, ինչպիսիք են ցանը և բրոնխոսպազմը, առավել հաճախ դիտվել են Էթոպոզիդի համակցությամբ բուժված հիվանդների խմբում: Ընդհանուր թուլություն և անորեքսիա գրանցվել են բոլոր խմբերում և կրել է վերականգնվող բնույթ, ինչպես և մյուս կողմնակի ռեակցիաները: Ընդհանուր կուրսերի քանակից ելնելով ՝CemCis սխեմայով բուժման ժամանակ մազաթափություն գրանցվել է 1.2%, EPսխեմայով՝ 14% դեպքերում(հիմնականում II աստիճանի), իսկ AlCis սխեմայով բուժման ժամանակ չի գրանցվել ոչ մի դեպքում: Հիվանդների ընդհանուր թվի (248) հաշվարկով EP սխեմայով բուժման ժամանակ

մազաթափություն դիտվել է 95(95%) հիվանդների մոտ, սակայն հիվանդների ընդհանուր թվի հաշվարկով՝ 39.6% ։

Այսպիսով, բոլոր երեք համակցությունների քիմիապրեպարատները արդյունավետ են ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների բուժման գործում, ընդ որում Գեմզարով և Էթոպոզիդով համակցությունները առավել արդյունավետ են քաղցկեղի տափակբջջային ձևի ժամանակ, իսկ Ալիմտայովը՝ գեղձային քաղցկեղի դեպքում: Գեմզարով և Ալիմտայով համակցությունների տոքսիկությունը փոքր ինչ բարձր է , քանի որ այդ հիվանդները բուժումը ստացել են քիմիաթերապիայի II և III գծերում՝ նախկինում բուժված այլ ցիտոստատիկներով:

ԳԼՈՒԽ 4

Որոշ բիոմարկերների, ցիտոկինների և մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների՝ p53, CD95 և ապոպտոզի, նշանակությունը, որպես կանխատեսման և քիմիաթերապիայի մոնիթորինգի գործոններ ԹՈՄՔ դեպքում

Որոշ ցիտոկինների ու քեմոկինների (ԻԼ-4, 6, 8 և paԻԼ-1), ՖՆՕ-ալֆայի, I և II տիպի ինտերֆերոնների (ԻՖՆ-ալֆա, գամա) խտության աստիճանները՝ միաժամանակ անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների հետ (VEGF, p53-ի վայրի ձևը ու CD95), ներառված են ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող 37 հիվանդների կոմպլենսատոր իմուն պատասխանի կարգավորման մեջ , որոնք ստացել են պոլիքիմիաթերապիա Գեմզար+Ցիսպլատին և Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին սխեմաներով:

Հիվանդները, ըստ բուժման արդյունավետության, բաժանվել են երկու խմբի՝
I խումբ - լրիվ հետաճ, և II խումբ - մասնակի հետաճ:

Արյան շիճուկում ու կուլտուրալ հեղուկում ցիտոկինների շիճուկային, սպոնտան ու ինդուկցված մակարդակները գնահատվել են ԻՖԱ կոշտփուլային մեթոդով “Diaclone”, “Immunotech” (France) և «Վեկտոր-Բեստ» ՓԲԸ (Նովոսիբիրսկ) հավաքածուների միջոցով:

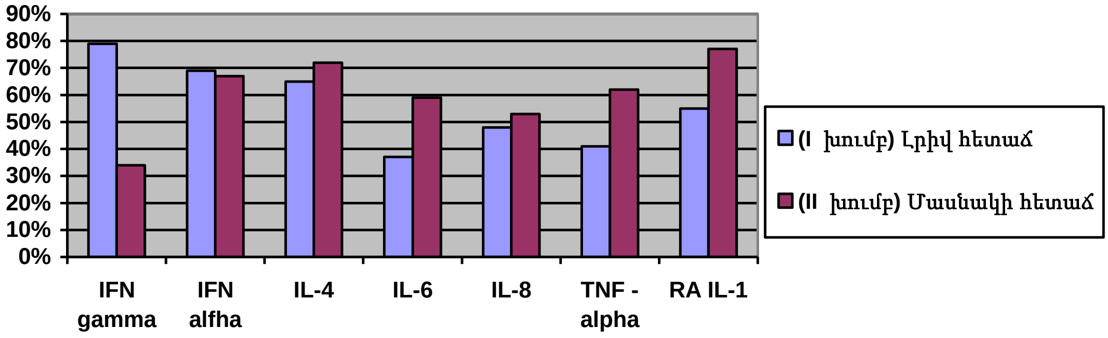
In vitro ԻՖՆ-գամայի արտադրության ունակության որոշման համար ծայրամասային արյունից առանձնացվել են լիմֆոցիտներ՝ 2մլն/մլ խտության աստիճանով, որոնք աճեցվել են RPMY-1640 միջավայրում `10% երինջի սաղմնային շիճուկով, և 10 մկգ/մլ չափաբաժնով ֆիտոգեմագգլյուտինինով (ՖԳԱ) 72 ժամվա ընթացքում: Ստացված սուպերնատանտները մինչ թեստավորումը պահվել են -20 ºC:

Ուսումնասիրված բիոմարկերների մակարդակները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման ըստ Pearson-ի:

Արդյունքները: Համաձայն ստացված արդյունքների, ուսումնասիրված ցիտոկինների սկզբնական մակարդակները հիվանդների մեծ մասի մոտ գերազանցել են նորման (72%), բացառությամբ ԻՖՆ-ալֆա, ՖՆՕ-ալֆա, ԻԼ-6 ու paԻԼ-1 առաջին խմբի հիվանդների մոտ և ԻԼ-4, ԻԼ-8՝ երկրորդ խմբում: Ստացված տվյալները ներկայացված են նկ. 1-ում:

Գծապատկեր 11

Հիվանդների խմբավորումը, կապված ցիտոկինների բարձր շիճուկային մակարդակից



Մեր կողմից ուսումնասիրվել են ցիտոկինների շիճուկային մակարդակները՝ կախված ԹՌՄՔ հիվանդների քիմիաթերապիայի արդյունավետությունից: Ստացված տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 4.1-ում:

Աղյուսակ 4.1

Ցիտոկինների շիճուկային մակարդակը՝ կախված քիմիաթերապիայի արդյունավետությունից

Ուսումնասիր-ված ցուցանիշներ (պգ/մլ)	Լրիվ հետաճով հիվանդներ՝(n=17) I խումբ,		Մասնակի հետաճով հիվանդներ ՝ (n=20) II խումբ,		Առողջ խումբ	N
	Մինչև բուժումը	Բուժումից հետո	Մինչև բուժումը	Բուժումից հետո		
ԻՖՆ-գամմա	83.2±15.6	48.9±13.2*	24.1±3.3	18.1±6.7	22.8±6.5	<25
ԻՖՆ-ալֆա	234±15.3	62.7±15.7**	324.0±5.7	225.0±5.9	19.6±4.1	50
ԻԼ-4	76.2±11.4	77.6±13.8	85.0±11.7	44.0±13.2	21.1±5.5	20
ԻԼ-6	6.3±1.1	5.5±1.3	24.9±4.3	18.7±5.1	4.3±1.5	<12.4
ԻԼ-8	5.4±0.9	6.6±1.7	14.2±3.6	16.5±4.8	0.6±0.1	<30
ՖՆՕ-ալֆա	3.7±0.5	2.2±0.4	8.5±2.8	8.2±1.7	0.7±0.2	<0.5
paԻԼ-1	424.8±34.7	329±27.1	1155±204	1441±181	96.2±30.7	<1000

$p<0.05^*$ - $p<0.01^{**}$

Ուսումնասիրված ցիտոկինների շիճուկային մակարդակների համեմատական գնահատականը ցույց տվեց (աղյուսակ 4.1), որ I խմբի հիվանդների մոտ ԻՖՆ-ալֆայի խտության աստիճանը բուժման ավարտին նվազում է , իսկ II խմբի հիվանդների մոտ այն մնում է բարձր, ինչը վիճակագրորեն հավաստի է և կազմում է 234±15.3 և 62.7±15.7 պգ/մլ համապատասխանաբար: Շիճուկային ՖՆՕ-ի մակարդակը նշանակալիորեն բարձր էր մասնակի հետաձով հիվանդների խմբում և շարունակում էր մնալ բարձր ուսումնասիրման վերջում, իսկ լրիվ հետաձով հիվանդների մոտ այն իջնում էր:Տվյալները վիճակագրորեն հավաստի են և կազմում են ՝ 8.5±2.8 և 8.2±1.7 պգ/մլ համապատասխանաբար: ռաԻԼ-1 շիճուկային մակարդակը բարձր էր II խմբի 70% հիվանդների մոտ (1155+204 պգ/մլ), և բուժման ավարտին դիտվել է այդ ցուցանիշի բարձրացման միտում: Ինչ վերաբերում է երկու խմբի հիվանդների ԻԼ-6 և ԻԼ-8 ցուցանիշներին , ապա նրանց շիճուկային խտության աստիճանները ի սկզբանե բարձր են եղել և բուժման ընթացքում փոփոխությունների չեն ենթարկվել , սակայն II խմբի հիվանդների մոտ այն առավել բարձր է եղել :

ԻԼ-4 միջին մակարդակը լրիվ հետաձով հիվանդների բուժման վերջում չէր փոփոխվում, սակայն մասնակի հետաձով հիվանդների մոտ բարձրանում էր 80% դեպքերում(85.0±11.7) և վիճակագրորեն հավաստի իջնում էր ուսումնասիրման վերջում (44.0+13.2): Երկու խմբերում էլ ԻԼ-6 և ԻԼ-8 ցուցանիշների նկատելի փոփոխություններ չեն դիտվել : Ինչ վերաբերում է paԻԼ-1, ապա նրա մակարդակը միտում ուներ բարձրանալ բուժման ավարտին :

Համաձայն ստացված տվյալների, երկրորդ խմբի հիվանդների մեծ մասի մոտ բուժումից հետո շիճուկային ցիտոկինների մակարդակները փոփոխությունների գրեթե չեն ենթարկվել (բացառությամբ հակաբորբոքային ցիտոկինների՝ ԻԼ-4 և paԻԼ-1), լրիվ հետաձով հիվանդների խմբում նկատվել է ուսումնասիրված ցուցանիշների իջեցման միտում: Ինչ վերաբերում է բուժումից առաջ և հետո ցիտոկինների ՖԳԱ-ինդուկցված արտադրությանը (աղյուսակ 4.2), ապա երկու խմբի հիվանդների մոտ կարևոր ցուցանիշն է հանդիսացել ԻՖՆ-գաման, ընդ որում նրա մակարդակը բուժումից հետո իջնում էր միայն I խմբի հիվանդների մոտ (համարյա 1.7 անգամ):

In vitro ԻՖՆ-գամայի գերարտադրությունը դիտվել է լրիվ հետաձով հիվանդների մեծ մասի մոտ՝ 67%, և իջել է բուժման վերջում,որը վիճակագրորեն հավաստի է , ի

տարբերություն մասնակի հետաձով հիվանդների՝ 61%, որոնց մոտ դիտվել է այս ցուցանիշի աննշան իջեցման միտում:

Աղյուսակ4. 2

ԹՌՄՔ հիվանդների մոտ բուժման ֆոնի In vitro ԻՖՆ-գամայի արտադրությունը

In vitro ինդուկցիա	Լրիվ հետաձով (I խումբ) հիվանդներ		Մասնակի հետաձով (IIխումբ) հիվանդներ		Բարձր ցուցանիշներով հիվանդների %
IFN gamma (pg/ml)	Մինչև բուժումը	Բուժումից հետո	Մինչև բուժումը	Բուժումից հետո	67%- I խումբ 61 %- II խումբ
	47.3±11.2	18.5±7.2*	34.3±9.1	28.1±7.9	

p<0.05*

Հաշվի առնելով ստացված արդյունքները, մենք անհրաժեշտ համարեցինք արդյունավետության կանխատեսման հետագա անհատականացումը և ուսումնասիրեցինք լրացուցիչ մոլեկուլյար-գենետիկ գործոնները համասեռ կլինիկո-մորֆոլոգիական խմբում: Ուսումնասիրվել են նույն հիվանդների կոմպենսատոր իմունային պատասխանում ներառնված որոշակի անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների (VEGH, p53 և CD95) շիճուկային մակարդակները (աղյուսակ 4.3):

Աղյուսակ 4.3

Ուսումնասիրված բիոմարկերներ	Լրիվ հետաձով (I խումբ) հիվանդներ		Մասնակի հետաձով (II խումբ) հիվանդներ		Բարձր ցուցանիշներով հիվանդների %
	Մինչև բուժումը	Բուժումից հետո	Մինչև բուժումը	Բուժումից հետո	
P53 U/ml	25.3±4.2	19.7±6.4*	13.9±5.1	12.1±6.9	14
CD95 պգ/մլ	479±42.2	360±54.1	810±47.6	785±54.9	91
VEGF պտգ/մլ	123,6±23,9	115,2±27,1	203,6±19,2	189,7±20,2	27

p<0.05*

p53 շիճուկային մակարդակը պոլիքիմիաթերապիայի ընթացքում բարձր է եղել 14% հիվանդների մոտ (7.2 մինչև 61.4 U/ml), միջին արժեքը 25.3±4.2 U/ml)։ CD95 շիճուկային խտության աստիճանը բարձր է եղել գործնականում բոլոր հիվանդների մոտ (91%), տատանումների սահմանները կազմել են 216 մինչև 1100 pg/mL։ Առավել բարձր խտության աստիճաններ (>600 pg/mL) նշվել են ուռուցքային պրոցեսի խորացումով հիվանդների մոտ, ընդ որում 10%-ի մոտ, դրանք ուղեկցվել են p53 բարձր մակարդակներով։

VEGF շիճուկային խտության աստիճանի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ այդ մարկերի շիճուկային բարձր մակարդակը , բուժման արդյունքը, ինչպես նաև պրոցեսի տարածվածությունը միմյանցից կախված չեն։ VEGF խտության աստիճանը I և II խմբի հիվանդների մոտ կազմել է՝ 123,6±23,9 պկգ/մլ և 203,6±19,2 պկգ/մլ , աննշան իջնելով ուսումնասիրության (բուժման) վերջում ՝ 115,2±27,1 և 189,7±20,2 պկգ/մլ համապատասխանաբար։

Ուսումնասիրված բիոմարկերների մակարդակները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման ըստ Pearson-ի։ Կորելյացիոն անալիզների օգնությամբ քիմիաթերապիայի ընթացքում անց է կացվել շիճուկային ու in vitro ինդուկցված ցիտոկինների , ինչպես նաև ուսումնասիրված անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների համեմատություն (աղյուսակ 4.4)։

Աղյուսակ 4.4

Ցիտոկինների շիճուկային ու ինդուկցված խտության աստիճանների հարաբերակցությունը

		IFN gamma	IFN alpha	IL-4	IL-6	IL-8	TNF-alpha	RA IL-1	IFN gamma2	P53 U/ml	CD95 пкг/мл	VEGF пкг/мл
IFN gamma	Pearson Correlation	1.00	-0.25	0.41	-0.81	-0.92	-0.77	-0.84	0.55	0.99*	-0.75	-0.82
	Sig. (2-tailed)		0.75	0.59	0.19	0.08	0.23	0.16	0.45	0.01	0.25	0.18
IFN alpha	Pearson Correlation	-0.25	1.00	0.06	0.77	0.54	0.79	0.62	0.65	-0.32	0.81	0.76
	Sig. (2-tailed)	0.75		0.94	0.23	0.46	0.21	0.38	0.35	0.68	0.19	0.24
IL-4	Pearson Correlation	0.41	0.06	1.00	-0.14	-0.54	-0.36	-0.58	0.19	0.46	-0.35	-0.28
	Sig. (2-tailed)	0.59	0.94		0.86	0.46	0.64	0.42	0.81	0.54	0.65	0.72
IL-6	Pearson Correlation	-0.81	0.77	-0.14	1.00	0.90	0.96*	0.88	0.01	-0.84	0.96*	0.99*
	Sig. (2-tailed)	0.19	0.23	0.86		0.10	0.04	0.12	0.99	0.16	0.04	0.01
IL-8	Pearson Correlation	-0.92	0.54	-0.54	0.90	1.00	0.94	0.99*	-0.20	-0.95*	0.93	0.94
	Sig. (2-tailed)	0.08	0.46	0.46	0.10		0.06	0.01	0.80	0.05	0.07	0.06
TNF-alpha	Pearson Correlation	-0.77	0.79	-0.36	0.96*	0.94	1.00	0.96*	0.12	-0.82	1.00	0.99*
	Sig. (2-tailed)	0.23	0.21	0.64	0.04	0.06		0.04	0.88	0.18	0.00	0.01
RA IL-1	Pearson Correlation	-0.84	0.62	-0.58	0.88	0.99*	0.96*	1.00	-0.05	-0.89	0.96*	0.94
	Sig. (2-tailed)	0.16	0.38	0.42	0.12	0.01	0.04		0.95	0.11	0.04	0.06
IFN gamma2	Pearson Correlation	0.55	0.65	0.19	0.01	-0.20	0.12	-0.05	1.00	0.47	0.14	0.02
	Sig. (2-tailed)	0.45	0.35	0.81	0.99	0.80	0.88	0.95		0.53	0.86	0.98
P53 U/ml	Pearson Correlation	0.99*	-0.32	0.46	-0.84	-0.95*	-0.82	-0.89	0.47	1.00	-0.80	-0.86
	Sig. (2-tailed)	0.01	0.68	0.54	0.16	0.05	0.18	0.11	0.53		0.20	0.14
CD95 пкг/мл	Pearson Correlation	-0.75	0.81	-0.35	0.96*	0.93	1.00	0.96*	0.14	-0.80	1.00	0.99*
	Sig. (2-tailed)	0.25	0.19	0.65	0.04	0.07	0.00	0.04	0.86	0.20		0.01
VEGF пкг/мл	Pearson Correlation	-0.82	0.76	-0.28	0.99*	0.94	0.99*	0.94	0.02	-0.86	0.99*	1.00
	Sig. (2-tailed)	0.18	0.24	0.72	0.01	0.06	0.01	0.06	0.98	0.14	0.01	

* Correlation is significant at the 0.05-0.01 level (2-tailed)

Ստացված արդյունքների համաձայն (վիճակագրորեն հավաստի, p<0.01) ուսումնասիրված բիոմարկերների շիճուկային մակարդակների միջև դրական

հարաբերակցություն դիտվել է γ-ԻՖՆ և p53, ԻԼ-6 և VEGF, ԻԼ-8, paԻԼ-1 և p53, CD95 և VEGF, ՖՆՕ և VEGF միջև: ԻՖՆ-ալֆա և ԻԼ-4 չեն հարաբերակցվել ուսումնասիրված ցուցանիշներից ոչ մեկի հետ: Երկու խմբերում էլ դրական հարաբերակցություն չի նշվել in vitro ինդուկցված ԻՖՆ-գամայի միջև:

Այսպիսով, ուսումնասիրված ցիտոկինների շիճուկային մակարդակները մինչև բուժումը երկու խմբերի հիվանդների մոտ գերազանցել են նորման, բացառությամբ ԻԼ-6-ի I խմբի հիվանդների մոտ, և ԻՖՆ-գամա՝ II խմբի : Երկու խմբի հիվանդերի մոտ մինչև բուժումը հայտնաբերվել է ՖԳԱ-ի աճ, ԻՖՆ-գամա ինդուկցված արտադրություն, ընդ որում լրիվ հետաճով հիվանդների մոտ ԻՖՆ-գամայի in vitro արտադրության սկզբնական բարձր մակարդակը բուժման վերջում նշանակալիորեն իջնում էր: ԻԼ-6 և ԻԼ-8 ցուցանիշները I խմբի հիվանդների մոտ առանձնահատուկ փոփոխությունների չեն ենթարկվել բուժման ընթացքում, դրանց մակարդակը II խմբի հիվանդների մոտ (մասնակի հետաճ) նշանակալիորեն բարձր է եղել, ինչը փոխկապակցվում է զրականության վատ կանխատեսումների մասին տվյալների հետ:CD95 բարձր խտության աստիճաններ դիտվել են ուռուցքային պրոցեսի խորացումով հիվանդների մոտ (91%) և ուղեկցվել են p53 բարձր մակարդակով: Լաբորատոր մոնիթորինգի տեսանկյունից հետագա ուսումնասիրության համար ըստ հետազոտման արդյունքների առավել հեռանկարային բիոմարկերներ են γ-ԻՖՆ, p53 և VEGF, որոնք փոխկապակցված են ինչպես միմյանց հետ, այնպես էլ ուսումնասիրված մեդիատորներից մեծ մասի : II տեսակի ԻԼ-4 մեդիատորի մակարդակի իջեցումը, հնարավոր է հանդիսանում է ոչ բարենպաստ կանխատեսնող գործոն:

Ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ շիճուկային մակարդակների խախտումները և ուսումնասիրված մեդիատորների in vitro արտադրությունը առավելապես դիտվում է նրանցից մեծ մասի գերարտադրության ժամանակ: Բորբոքային ցիտոկինների բարձր սկզբնական մակարդակը և բուժման վերջում դրանց արտահայտված իջեցումը լրիվ հետաճով հիվանդների շիճուկներում, հնարավոր է, վկայում է իմունային պատասխանի ուղղվածության փոխանցման մասին՝ Th-1 ի սկզբանէ դոմինանտ բջջային տիպից հումորայնին, ինչը, հաշվի առնելով իմունիտետի հումորալ օղակի ոչ պակաս կարևորությունը, պետք է գնահատել որպես բարենպաստ կանխատեսնող ցուցանիշ: Ինչ վերաբերում է մասնակի հետաճով հիվանդներին, ապա

բուժման վերջում չիջնող ցիտոկինների բարձր մակարդակները կարող են հանդիսանալ բացասական կանխատեսնող հատկանիշ՝ անկանոն շիճուկային ԻՖՆ-ալֆայի համանմանությամբ: Նրանց խտության աստիճանների նշանակալի փոփոխությունների բացակայությունը նույնպես կարող է վկայել հակաուռուցքային իմունիտետի ռեսուրսների աղքատացման, և որպես հետևանք, իմունային համակարգի առեակտիվության մասին:

Այսպիսով, ցիտոկինային հավասարակշռությունը՝ արտահայտելով իմունային պատասխանի ուղղվածությունը բուժման ընթացքում, կարող է հանդիսանալ դինամիկ լաբորատոր վերահսկողության լրացուցիչ չափորոշիչ՝ ինչպես իմունախտորոշման, այնպես էլ անցկացվող իմունաթերապիայի մոնիթորինգի համար: Ստացված արդյունքների ընդհանրացումը թույլ կտա քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների մոտ առաջարկել բիոմարկերներ, որոնք ունեն ախտորոշիչ ու կանխատեսնող նշանակություն հիվանդության կրկնողության, մետաստազավորման, բարդությունների զարգացման հնարավորության վերաբերյալ, ինչպես նաև իմունախտորոշման տարբերակված մոտեցման համար: Իր հերթին մոլեկուլյար-գենետիկ չափորոշիչների համալիր օգտագործումը թույլ կտա մեծացնել ԹՈՄՔ հիվանդների բուժման արդյունքների անհատական կանխատեսնող ճշգրտությունը և օպտիմալացնել այդ հիվանդների բուժման մարտավարությունը:

Ամփոփում

Քիմիաթերապիան՝ չարորակ նորագոյացությունների համալիր բուժման հիմնական եղանակներից մեկն է: Հիվանդացության աճի հետ կապված հակաուռուցքային պայքարը ձեռք է բերել ոչ միայն բժշկական , այլ նաև սոցիալական և տնտեսական նշանակություն:

Վերջին 15-20 տարիներին զգալի առաջընթաց է դիտվել մի շարք չարորակ նորագոյացությունների դեղորայքային բուժման ոլորտում ,այդ թվում նաև թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի: Առաջին հերթին դա կապված է այնպիսի դեղամիջոցների սինթեզմամբ , ինչպիսիք են ՝ պլատինային ածանցյալները, Էթոպոզիդը, Տաքսանները, Վինոռելբինը, Գեմցիտաբինը, Ալիմտան, Տարսեվան, Իռեսսան , Կրիզոտինիբը և այլն: Մոնոկլոնալ հակամարմինների, հակաանգիոգեն դեղամիջոցների ակտիվ ուսումնասիրությունը թույլ է տալիս ակընկալել քիմիաթերապիայի հաջող զարգացում, հատկապես ԹՈՄՔ-ի բուժման գործում:Սակայն այս խնդրում կարևոր է դեղորայքային կայունության առաջացման մեխանիզմների և այն հաղթահարելու ուղիների ուսումնասիրությունը:

Այս խնդրի լուծման հնարավոր ուղին հակաուռուցքային նոր դեղամիջոցների սինթեզումն է, ինչպես նաև արդեն գործածվող ցիտոստատիկների զուգակցման և ներարկվող դոզաների օպտիմալացումն է: Մյուս կարևոր ուղին մի շարք ցիտոկինների, լիմֆոկինների խտության աստիճանների որոշումն է անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների հետ ,որոնք ներառված են ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների կոմպենսատոր իմուն պատասխանի կարգավորման մեջ: Այս մոտեցումը թույլ է տալիս որոշել ուռուցքի ագրեսիվության աստիճանը , անհատականացնել քիմիաթերապիայի սխեման , ինչպես նաև ունենալ հիվանդների ապրելիության որոշ կանխատեսնող գործոններ:

Այս հարցերի ուսումնասիրությանն է նվիրված մեր հետազոտությունը, որը իրականացվել է ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ քիմիաթերապիայի բաժանմունքում, որի նպատակն էր բարելավել ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող 248 հիվանդների քիմիաթերապիայի անմիջական և հեռավոր արդյունքները: Հիվանդների բուժումն անց է կացվել Գեմզարով

կամ Ալիմտայով՝ համակցված Ցիսպլատինի հետ, համեմատելով այն Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցության արդյունքների հետ: Գնահատել ենք երեք համակցությունների արդյունավետությունը, տոքսիկությունը , մինչ հիվանդության խորացումը միջին ժամանակահատվածը, հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը և կյանքի որակը:

ԹՈՄՔ 37 հիվանդների մոտ, որոնք բուժումը ստացել են Գեմզար +Ցիսպլատին և Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին սխեմաներով , գնահատվել են մի շարք ցիտոկինների, մոլեկուլյար գենետիկ մարկերների VEGF; p53; CD95 և ապոպտոզի նշանակությունը, որպես կանխատեսնող և քիմիաթերապիայի մոնիթորինգի գործոններ:

Ուռուցքային պրոցեսի տարածվածության աստիճանը որոշելու, ինչպես նաև ուռուցքի դինամիկան օբյեկտիվ գնահատելու նպատակով `մինչ քիմիաթերապիան, քիմիաթերապիայի ընթացքում և դրանից հետո հիվանդները ենթարկվել են մանրակրկիտ կլինիկառադիոլոգիական և լաբորատոր հետազոտության: Բուժումն անց է կացվել հյուսվածաբանական քննության արդյունքների հաստատումից հետո:

Հետազոտության մեջ չեն ընդգրկվել սիրտ-անոթային, լյարդ-երիկամային անբավարարությամբ, ուռուցքային կախեքսիայով և արտահայտված պարանեոպլաստիկ ախտանիշներով հիվանդները:

Քիմիաթերապիայի արդյունքների գնահատումը անց է կացվել ըստ ՀԱԿ-ի կողմից մշակված ուռուցքային հիվանդների ստանդարտ չափորոշիչների , իսկ տարաբնույթ կողմնակի ռեակցիաների արտահայտվածության աստիճանը և տոքսիկության գնահատական՝ համաձայն ՀԱԿ և CTC NCIC կողմից մշակված տոքսիկության սանդղակի: Ինչպես տոքսիկությունը, այնպես էլ բուժման արդյունավետությունը գնահատվել են քիմիաթերապիայի ոչ պակաս 2 կուրս անցկացնելուց հետո: Հիվանդների կյանքի որակը գնահատվել է ընդհանուր վիճակի փոփոխմամբ, տոքսիկության նշանների նվազմամբ, ակտիվության առաջացմամբ, ախորժակի, քնի կանոնավորմամբ, շնչառության լավացմամբ, ցավերի նվազմամբ և այլն (EORTC QLQ-C30 version 2.0):

Բուժման ընթացքում և ավարտին հիվանդների 3 խմբերում անց են կացվել դինամիկ հետազոտություններ ՝ բուժման անմիջական ու հեռավոր արդյունքների, մինչ

հիվանդության խորացումը ժամանակահատվածի տևողության և ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների որոշման համար:

Բուժման սխեմաներից յուրաքանչյուր սխեմայի արդյունավետությունը որոշվել է քիմիաթերապիայի կուրսերի ավարտից 3-4 շաբաթ անց՝ կրկնակի ընդունվելիս: Բուժման արդյունքները գնահատվել են ԹՈՄՔ 248 հիվանդների մոտ:

Քիմիաթերապիայի ավարտից հետո հիվանդների ընդհանուր վիճակը գնահատելու նպատակով կանոնավոր կերպով անց է կացվել հսկիչ զննում կամ հետազոտություն, հաշվի առնելով օնկոդիսպանսերներ կամ ըստ բնակության վայրի պոլիկլինիկաներ հղած հարցումների պատասխանները:

Մեզ անհայտ պատճառներից մահացած հիվանդները մեկնաբանվել են որպես մահացած օնկոլոգիական հիվանդությունից:

Հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների հաշվարկը անց է կացվել դինամիկ (ակտուրիալ) մեթոդով:

Ստացված տվյալների մշակման նպատակով կազմվել է կոդիֆիկատոր, որը ներառել է 40 գործոն և առաջադրված խնդիրներից յուրաքանչյուրի լուծման ընթացքում ձևավորվել են խմբեր տվյալների վիճակագրական մշակման համար:

Նյութը ենթարկվել է վիճակագրական մշակման IBM վրա՝ օգտագործելով Windows Exel Microsoft ծրագրային միջոցները: Անց է կացվել վիճակագրական տեղեկատվության բազմագործոնային վերլուծություն՝ հաշվի առնելով հետյևալ գործոնները՝

ա) ուռուցքի հետաճի աստիճանը երեք համակցումներով բուժումից հետո:

բ) տոքսիկությունը ու բուժման ընթացքում ծագած բարդությունները, դրանց արտահայտվածության աստիճանն ու տևողությունը:

գ) հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված բուժման սխեմայից, տարբեր զուգակցումների արդյունավետությունից, հիվանդության փուլից, ուռուցքի հյուսվածքաբանական ձևից:

Ստացված տվյալների վստահելիությունը գնահատվել է նշանակելի մակարդակը՝ 95% (P<0.05) գերազանցելու դեպքում, իսկ տարբեր տոկոսներով ապրելիության

վստահելիությունը ըստ Ստյուդենտի (x2) չափորոշչի: Երեք զուգակցումներով բուժման արդյունքների գնահատման ժամանակ հայտնաբերվել է բացասական կամ դրական փոխկապակցվածություն «հիվանդության փուլ» կամ «բուժման սխեմա» և «ապրելիություն» նշանների միջև ($P<0.05$), ինչը համապատասխանում է սպասվածին, այսինքն մահացության տոկոսը կախված է հիվանդության փուլից և այլ գործոններից: Ցուցանիշների հաճախականության միջին արժեքի սխալմունքը (±m) որոշվել է ստանդարտ գործընթացով՝ օգտագործելով բինոմինալ բաշխումը: Ուսումնասիրված բիոմարկերների մակարդակը ենթարկվել է վիճակագրական մշակման ըստ Pearson.

Քիմիապրեպարատների ընտրության խնդրում մենք առաջնորդվել ենք ԹՈՄՔ դեպքում օգտագործվող պրեպարատների ցանկով : Բոլոր դեղամիջոցների չափաբաժինները հաշվարկվել են մարմնի մակերեսի համար (մգ/մ^2):

ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող 248 հիվանդներից 100-ի մոտ բուժումն անց է կացվել Գեմզար+Ցիսպլատին սխեմայով, 48-ի մոտ Ալիմտա+Ցիսպլատին և ևս 100-ի մոտ էթոպոդիզ+Ցիսպլատին սխեմայով, որը ծառայել է որպես հսկիչ խումբ: 37 հիվանդների մոտ, որոնք բուժումը ստացել են Գեմզար+Ցիսպլատին և Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցությամբ, գնահատվել են որոշ ցիտոկինների, լիմֆոկինների ու մոլեկուլյար-գենետիկ մարկերների նշանակությունը՝ հիվանդության կանխորոշման և քիմիաթերապիայի մոնիթորինգի նպատակով:

Բոլոր հիվանդներն ունեցել են տեղային տարածված կամ դիսեմինացված ուռուցքային պրոցես : Նրանց տարիքը տատանվել է 31 -75-ի սահմաններում՝ միջինում կազմելով 55.8 տարեկան: Հիվանդների 42.3% եղել են 51-60 տարիքային խմբում , իսկ 31-40 անձանց թիվը կազմել է 5.6%:

Տղամարդկանց և կանանց փոխհարաբերությունը կազմել է 5.2:1 (83.5% և 16.5%):

248 հիվանդներից շուրջ 86% եղել են ծխող , չծխողների թիվը կազմել է 14% : Հիվանդների 51.2% մոտ եղել է տափակբջջային, 39.1% - գեղձային, 2.4% մոտ խոշորբջջային քաղցկեղ և 7.3% -ի մոտ եղել են այլ ձևեր:

IIIA և IIIB փուլերում գտնվող հիվանդներից 18.9%-ը (47) եղել են վիրահատված և ստացել են օժանդակ քիմիաթերապիա և քիմիաճառագայթային բուժում(11 հիվանդ) :

Հիվանդների 72.6% ստացել են 1-ին, 24.6% 2-րդ գծի և միայն 2.8%՝ 3-րդ գծի քիմիաթերապիա: Ըստ Կարնովսկու սանդղակի և ՀԱԿ-ի չափորոշիչների՝ ընդհանուր վիճակի գնահատման ժամանակ, հիվանդների 5.2 % ունեցել են 0 գնահատական (100%), հիվանդների ավելի քան 51.2% ունեցել են 1 գնահատական(80-90%), 40.8%՝ 2 գնահատական(60-70%), իսկ 2.8 %՝ 3(40-50%):Այն հիվանդները, որոնց ընդհանուր վիճակը գնահատվել է 40%-ից ցածր չեն ընդգրկվել հետազոտության մեջ և ստացել են միայն սիմպտոմատիկ բուժում: Մինչ հիվանդության խորացումը միջին տևողության ու ապրելիության վերլուծության համար՝ որպես հաշվարկման սկիզբ ընդունվել է բուժման սկիզբը, իսկ վիրահատված հիվանդների մոտ՝ վիրահատության ամսաթիվը:

Հիվանդների բոլոր խմբերում Գեմզար+Ցիսպլատին (I խումբ), Ալիմտա+Ցիսպլատին (III խումբ) և էթոպոզիդ+Ցիսպլատին (II - հսկիչ խումբ) գնահատվել է բուժման արդյունավետությունը , մինչ հիվանդության խորացումը միջին ժամանակահատվածը, ընդհանուր ապրելիությունը, տոքսիկությունը և կյանքի որակը՝ իրականացնելով համեմատական բնութագիր:

Քիմիաթերապիայի արդյունավետության վերլուծության ժամանակ հաստատվել է CemCis համակցության առավելությունը քաղցկեղի տափակբջջային ձևի դեպքում՝ 22% -ի մոտ գրանցվել է լրիվ կամ մասնակի հետաճ, 28%-ի մոտ ուռուցքային պրոցեսի կայունացում : AlCis համակցության դեպքում այդ ցուցանիշները կազմել են՝ 6.3% (ԼՀ+ՄՀ) և 12.5% (Կայունացում), համապատասխանաբար: Ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները I խմբում կազմել են 16.2ամիս և 11.4ամիս III խմբում: Հսկիչ (երկրորդ) խմբում (Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին) հիվանդների բուժման արդյունավետության արտահայտված տարբերություններ չեն արձանագրվել՝ 29%(ԼՀ +ՄՀ) և 22% (Կայունացում) , իսկ ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 14.9 ամիս: Սակայն տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ: GemCis և EP համակցությունների համեմատական միանման արդյունքները կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ հիվանդների 26%-ը (II խումբ) մինչ քիմիաթերապիան վիրահատված են եղել և քիմիաթերապիան ստացել են օժանդակ ռեժիմով(I գծում) , իսկ 11 հիվանդ ստացել են քիմիաճառագայթային բուժում, որը բարելավել է նրանց տեղային սիմպտոմատիկան,

կյանքի որակը և տևողությունը : III խմբի հիվանդների բուժման արդյունքները տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում, որոնք քիմիաթերապիան ստացել են II և անգամ III գծում , ցածր են եղել մոտ 4 անգամ, իսկ ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 16.2 ամիս(CemCis) ի դեմս 14.9ամսվա(EP):

Երեք համակցությունների արդյունավետության համեմատական գնահատման ժամանակ հաստատվել է AlCis սխեմայի առավելությունը գեղձային քաղցկեղի դեպքում՝ կազմելով՝ 27.1%(ԼՀ+ՄՀ) և 43.6% (Կայունացում) , համեմատած GemCis և EP սխեմաների հետ, որտեղ օբյեկտիվ արդյունք գրանցվել է 7% և 12% ու 13% և 16% համապատասխանաբար: Գնահատվել է նաև հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները՝ 14ամիս (I-ին խումբ) , 10.2ամիս (II խումբ) ընդդեմ 15.9 ամսվա (III խումբ): Այսպիսով ապրելիության ցուցանիշները AlCis սխեմայով բուժման ժամանակ բարձր են:

CemCis համակցությունը (I-ին խումբ) արդյունավետ է եղել քաղցկեղի խոշորբջջային և այլ ձևերի ժամանակ և այս հիվանդների ապրելիությունը կազմել է 20.1ամիս և 9.9ամիս համապատասխանաբար, ինչը մեր կարծիքով, կապված է ուռուցքի հյուսվածաբանական այս ձևի կլինիկական դանդաղ ընթացքի, ուղեկցող պնևմոնիտների բացակայության և այլ գործոնների հետ: Հիվանդների հսկիչ խմբում,որոնք բուժումը ստացել են EP համակցությամբ , օբյեկտիվ արդյունք գրանցվել է 4% դեպքերում և կայունացում 2% դեպքերում՝ ուռուցքի այլ ձևերի ժամանակ : Այս հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 13.5 ամիս:

Այսպիսով , երեք համակցություններով բուժման արդյունքների վերլուծությունը վկայում է AlCis համակցության արդյունավետության մասին թոքի գեղձային քաղցկեղի ժամանակ,իսկ GemCis և EP համակցությանը՝ տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում: Այդուհանդերձ գրանցվել է կյանքի տևողության բարձրացում 1-ից մինչև 2 տարի, իսկ որոշ դեպքերում (վիրահատված և քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների մոտ) ՝ առանց ուռուցքի կրկնության և ընդհանուր ապրելիություն մինչև 4-5 տարի:

Երեք համակցություններով բուժման ժամանակ արդյունք չի գրանցվել կամ գրանցվել է հիվանդության առաջադիմում 14.1% հիվանդների մոտ, և նրանց կյանքի

տևողությունը կազմել է 5-10 ամիս: Ուռուցքային պրոցեսի այլ օրգաններ և հյուսվածքներ տարածվածության պատճառով՝ մինչ 10 ամիս ապրել են խոշորբջջային քաղցկեղով հիվանդների 1%-ը, իսկ ուռուցքի այլ ձևերի ժամանակ 2.5 – 5 ամիս:

Ըստ Կարնովսկու սանդղակի և ՀԱԿ-ի չափորոշիչների ընդհանուր վիճակի գնահատման ժամանակ 19.8% հիվանդների մոտ գրանցվել է կյանքի որակի բարելավում, միայն 2.4% հիվանդների մոտ է գրանցվել ընդհանուր վիճակի վատացում մինչև 40%(գնահատական 3), որի պատճառով հետագա բուժումը դադարեցվել է:

Ընդհանուր 248 հիվանդներին անց է կացվել քիմիաթերապիայի 1718 կուրս և տոքսիկությունը գնահատվել է յուրաքանչյուր կուրսից հետո: Անհրաժեշտ է նշել, որ հիվանդները բուժումը հիմնականում լավ են տարել, հատկապես AlCis համակցության ժամանակ:

Երեք խմբերում էլ գրանցվել է արյան ցուցանիշների փոփոխություններ՝ 8.5%-14.3% դեպքերում, հիմնականում I և II աստիճանի : Աղե-ստամոքսային բարդություններ՝ սրտխառնոց, փսխում և փորլուծություն, հաճախ դիտվել են I խմբում(30.3%), և փոքր ինչ քիչ II ու III խմբերում (22.6% և 29.0%): Սիրտ-անոթային բարդություններ և շնչառական ցուցանիշների փոփոխություններ գրանցվել են բոլոր խմբերում,սակայն քիչ արտահայտված EP համակցության ժամանակ: Ալերգիկ ռեակցիաներ, մաշկային ցան և բրոնխոսպազմ առավել հաճախ դիտվել են EP համակցության ժամանակ և կազմել են 9.8%: Մազաթափությունը այս համակցության ժամանակ նույնպես առավել արտահայտված է եղել ՝ 14.0% (100 -ից 95 հիվանդների մոտ) , ի դեմս CemCis համակցության՝ 1.2% : Ալիմտայով բուժում ստացած հիվանդներից ոչ մեկի մոտ մազաթափություն չի գրանցվել:

Այսպիսով, քիմիապրեպարատների բոլոր երեք համակցությունները արդյունավետ են ԹՈՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների բուժման գործում, ընդ որում Գեմզարով և Էթոպոզիդով համակցությունները առավել արդյունավետ են քաղցկեղի տափակբջջային ձևի ժամանակ, իսկ Ալիմտայով՝ գեղձային քաղցկեղի դեպքում:

ԹՌՄՔ-ի III և IV փուլերում գտնվող 37 հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են քիմիաթերապիա Գեմզար+Ցիսպլատին և Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին սխեմաներով , ուսումնասիրված են որոշ ցիտոկինների ու քեմոկինների (ԻԼ-4, 6, 8 և paԻԼ-1), ՖՆՕ-ալֆայի, I և II տիպի ինտերֆերոնների (ԻՖՆ-ալֆա, գամա) խտության աստիճանները՝ անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների հետ (VEGF, p53-ի վայրի ձևը ու CD95): Ուսումնասիրված ցիտոկինների սկզբնական մակարդակները հիվանդների մեծ մասի մոտ գերազանցել են նորման , բացառությամբ ԻՖՆ-ալֆա, ՖՆՕ-ալֆա, ԻԼ-6 ու paԻԼ-1 առաջին խմբի հիվանդների մոտ և ԻԼ-4, ԻԼ-8՝ երկրորդ խմբում: Նշված երկու խմբերի հիվանդերի մոտ մինչև բուժումը հայտնաբերվել է ՖԳԱ-ի աճ, ԻՖՆ-գամա ինդուկցված արտադրություն, ընդ որում լրիվ հետաճով հիվանդների մոտ ԻՖՆ-գամայի in vitro արտադրության սկզբնական բարձր մակարդակը բուժման վերջում նշանակալիորեն իջել էր: CD95 բարձր խտության աստիճաններ դիտվել են ուռուցքային պրոցեսի խորացումով հիվանդների մոտ (91%) և ուղեկցվել են p53 մակարդակի բարձրացումով: Լաբորատոր մոնիթորինգի տեսանկյունից հետագա ուսումնասիրության համար ըստ հետազոտման արդյունքների առավել հեռանկարային բիոմարկերներ են γ-ԻՖՆ, p53 և VEGF, որոնք փոխկապակցված են ինչպես միմյանց հետ, այնպես էլ ուսումնասիրված մեդիատորներից մեծ մասի : II տեսակի ԻԼ-4 մեդիատորի մակարդակի իջեցումը, հնարավոր է հանդիսանում է ոչ բարենպաստ կանխատեսնող գործոն:

Թոքի քաղցկեղի հետաճի աստիճանի ուսումնասիրությունները ՝ կապված կլինիկական գործոնների և նեոպլաստիկ պրոցեսի չափորոշչի հետ, ցույց տվեցին, որ առավել նշանակալի, վիճակագրորեն հավաստի ցուցանիշներ են հանդիսանում՝ հիվանդության փուլը, տեղային տարածված կամ դիսեմինացված պրոցեսը, հիվանդի տարիքը, շրջանային կամ հեռավոր ավշային հանգույցների ու մետաստազների առկայությունը , պլևրիտների, պնևմոնիտների առկայությունը, ինչպես նաև ուռուցքի հյուսվածաբանական կառուցվածքը: Կանխատեսնող , կարևոր գործոն էր հանդիսանում հիվանդի ընդհանուր վիճակը:

ԹՌՄՔ հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների ուսումնասիրությունները ՝ կախված տարբեր գործոնների հետ, ցույց տվեցին, որ այն ուղղակիորեն կապված է

հիվանդության փուլից, ուռուցքային պրոցեսի տարածվածությունից, հյուսվածաբանական ձևից, ներքին օրգաններում և ոսկրերում մետաստազների առկայությունից ու հիվանդների ընդհանուր վիճակից:

Վերը նշված բիոմարկերների էքսպրեսիան նույնպես կարող է հանդիսանալ հիվանդության և քիմիաթերապիայի արդյունավետության կանխատեսնող գործոն: Տվյալ հետազոտության արդյունքների վերլուծության շնորհիվ հնարավորություն է ընձեռնվում հաղթահարել տարածված չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների բազմակի դեղորայքային և բնական հակաուռուցքային կայունության առաջացումը:

Եզրահանգումներ

1. ԹՌՄՔ տարածված ձևերի ժամանակ Գեմզար+Ցիսպլատին համակցությունը բավականին արդյունավետ է՝ ուռուցքի լրիվ և մասնակի հետաճի հաճախականությունը կազմում է 30% , իսկ ուռուցքային պրոցեսի կայունացումը՝ 55% : Տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում այդ համակցության արդյունավետությունը կազմում է 22%(ԼՀ+ՄՀ) և 28%(Կայունացում), իսկ գեղձային քաղցկեղի դեպքում՝ 7%(ԼՀ+ՄՀ) և 28%(Կայունացում), համապատասխանաբար:
2. ԹՌՄՔ տարածված ձևերի ժամանակ Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցությունը արդյունավետ է 33.3% դեպքերում (ուռուցքային պրոցեսի կայունացում՝56.3%) : Նշված համակցությունը առավել արդյունավետ է քաղցկեղի գեղձային ձևի ժամանակ և կազմում է 27.1%(ԼՀ+ՄՀ) և 43.8%(Կայունացում), ի տարբերություն տափակբջջայինի 6.3% ու 12.5% համապատասխանաբար: ($p<0.05$):
3. Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը Գեմզար+Ցիսպլատին համակցության դեպքում կազմել է 15.1 ամիս, իսկ Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցության ժամանակ՝ 13.7 ամիս: Տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 16.2 (CemCis) ու 11.4(AlCis) ամիս, իսկ գեղձային քաղցկեղի դեպքում ՝ 14 (CemCis) ու 15.9 (AlCis)ամիս:
4. Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին(հսկիչ խումբ) համակցությունը նույնպես ցուցաբերել է բարձր արդյունավետություն (ուռուցքի լրիվ և մասնակի հետաճ-45%, կայունացում՝ 40%), հատկապես տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում (29% և 22% համապատասխանաբար):Հսկիչ խմբում հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը բարձր է եղել տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում ՝14.9ամիս, գեղձային քաղցկեղի դեպքում՝ 10.2 ամիս, քաղցկեղի այլ ձևերի ժամանակ 13.5 ամիս:
5. Բուժման արդյունքների կորելացիոն ցուցանիշների վերլուծությունը ցուցաբերեց բացասական փոխկապակցվածություն <հիվանդության փուլի> , <ուռուցքային պրոցեսի տարածվածության> և <ապրելիության> միջև:

6. Ուսումնասիրված ցիտոկինների շիճուկային մակարդակները մինչ բուժումը գերազանցել են նորման ,հայտնաբերվել է ՖԳԱ-ի աճ, ԻՖՆ-գամա ինդուկցված արտադրություն, ընդ որում լրիվ հետաճով հիվանդների մոտ բուժման վերջում նշանակալիորեն իջնում է: CD95 բարձր խտության աստիճաններ դիտվել են ուռուցքային պրոցեսի խորացումով հիվանդների մոտ (91%) և ուղեկցվել են p53 բարձր մակարդակով:
7. Լաբորատոր մոնիթորինգի տեսանկյունից առավել նպատակահարմար բիոմարկերներ են γ-ԻՖՆ, p53 և VEGF, որոնք փոխկապակցված են ինչպես միմյանց այնպես էլ ուսումնասիրված մեդիատորներից մեծ մասի հետ :

Գործնական առաջարկներ

1. ԹՈՄՔ III և IV փուլերի դեպքում քիմիաթերապիան առավել արդյունավետ է Գեմզար+Ցիսպլատին համակցության դեպքում, որը ապահովում է ուռուցքային պրոցեսի հետաճ և հիվանդների ընդհանուր ապրելիություն մինչև 2 տարի: Նշված համակցությունը ավելի արդյունավետ է վիրահատված հիվանդների մոտ :
2. Թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղի գեղձային ձևի դեպքում առավել արդյունավետ է Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցությունը, որը նպաստում է հիվանդների ապրելիության մեծացմանը 1-2 տարի:
3. Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցության արդյունավետությունը չի զիջում վերը նշված համակցությունների արդյունքներին: Այսպիսով, ընդհանուր ապրելիությունը EP համակցության դեպքում կազմել է 12.8ամիս, մի փոքր ավելի բարձր է եղել CemCis համակցության ժամանակ՝ 15.1 ամիս, և գրեթե միանման է եղել AlCis համակցության դեպքում՝ 13.7ամիս:
4. Ալիմտա+Ցիսպլատին համակցությունը առավել նպատակահարմար է օգտագործել ոչ տափակբջջային քաղցկեղի, իսկ Գեմզար+Ցիսպլատին ու Էթոպոզիդ+Ցիսպլատին համակցությունը՝ տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում:
5. Ուսումնասիրված ցիտոկինների ու քեմոկինների (ԻԼ-4, 6, 8 և paԻԼ-1), անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների (VEGF, p53-ի ու CD95) լրացուցիչ տվյալները թույլ են տալիս կանխորոշել հիվանդության ընթացքը, անց կացնել քիմիաթերապիայի և նրա նկատմամբ կայունության առաջացման մոնիթորինգ:

Գրականության Ցանկ

1. Հ.Գալստյան, Լ. Հայրապետյան, Կլինիկական ուռուցքաբանություն: Երևան 2006թ., էջ 295:
2. Айрапетян Л.Г., и соав. результаты лечения рака легкого в Армении. III съезд онкологов и радиологов СНГ, ч II Минск, 25-28 мая 2004, с.87
3. Березкин Д. П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. (методические рекомендации). II–Л.,1983-26с.
4. Березкин Д. П. Метод расчета показателей наблюдений и скорректированной Выживаемости онкологических больных. II Вопр. Онкологии. 1982- N11,с.12-19.
5. Галстян А.М.,Базикян Г.К. Заболеваемость населения Армении злокачественними новообразованиями в 2000-2009 гг. IV съезд онкологов и радиологов СНГ, 1-4 октября 2010, г. Душамбе.
6. Гарин А.М. Новые антиметаболиты // Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред. В.А. Горбуновой. - 1998. – С.41 – 46.
7. Гемцитабин б Гемцитабин б клинической практике: Под редакцией проф, М.Б. Бычков: А.Ф. Маренич; А.В. Голубев. Москва АРТИНФО Паблишинг 2002 ст. 40.
8. Гершанович М.Л. Осложнения при химиотерапии злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1982.
9. Давыдов М.И, Аксель Е.М. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохна РАМН, т.22, N3 (прил.1),2011 Чиссов В.И. и др.
10. Давыдов М.И. , Полоцкий Б. Е. В кн <<Рак легкого>> Москва, Радикс, 1994,-206с. Двойрин В.В. ; Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность населения ЦНГ 1995г. // М.,-1996,-286с.
11. Зейдлиц А.А. Наров Ю.Э. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов при раке легкого. Выпуск № 6 / 2013,с.23-29
12. Злокачественные новообразования в СССР (1989-1990гг.) под редакцией Н.Н. Трапезникова, В.В. Двойрина-М ; 1991, 192с.

13. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. и др. Иммунологические аспекты использования цитокинов в онкологии. // Медицинская иммунология, 2001. Т. 3. - № 2. - С. 269.
14. Кадагидзе З.Г. Цитокины. Практическая онкология, 2003. Т.4, № 3. - С. 131-139.
15. Лактионов К. К., Полоцкий Б. Е., Юдин Д. И. Биологические факторы прогноза и их клиническое применение при немелкоклеточном раке легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Выпуск № 1 / том 14 / 2003
16. Летягин В.П. //Вестник ВОНЦ АМН СССР. М. 1990 N1, с 40-42.
17. Мамедов Ф.Ф. Токсичность паклитексела, доцетаксела, гемцитабина и томудекса в режиме монотерапии и в двухкомпонентных комбинациях на их основе: Дис. д-ра мед. наук. – М. 2001.
18. Славина Е.Г., Черткова А.И., Джгамадзе Н.Т., и соавт. Модуляция цитотоксического действия противоопухолевых лекарств in vitro интерфероном: связь с гиперэкспрессией генов mdr-1 и Ьс-2. // Аллергол. и иммун. 2000.- Т. 1.-№2. -С. 170-171.
19. Славина Е.Г., Черткова А.И., Короткова О.В. и др. Модуляция интерфероном-а цитотоксичности и индукции апоптоза доксорубицином и 5-фторурацилом. // Иммунология, 2005. Т. 26. - № 1. - С. 16-19.
20. Статистический ежегодный сборник. <<Злокачественные образования в России в 2011 году(заболеваемость и смертность), город Москва, 2013 год.
21. Переводчикова Н.И. Химиотерапия злокачественных опухолей. М. Медицина,2012с
22. Практическая онкология: избранные лекции- под редакцией Ц.А. Тюляндина и Б.М. Моицеенко.// (Центр ТОММ) Санкт-Петербург 2004 .Глава 5. Н.И. Переводчикова ст. 291; 294 - Химиотерапия распространенных форм НМРЛ.
23. Чижиков В.В. Соматические и наследственные молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с развитием немелкоклеточного рака легкого // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Москва, 2001.

24. Aapro M.S., Martin C., Hatty S. Gencitabine – a safety review // Anticancer Drugs. – 1998. – Vol. 9 N3. – P. 191-201.
25. Abbas A.K.,Lichtman A.H. Les bases d'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier SAS, 2005, 299.
26. Abbruzzese J. L, Pazdur R. Ajani J. et al. // Ibig. - 1991. -Vol. 10 - P 456a.
27. Abbruzzese J.L. Phase I stage with the novel nucleoside analog gemcitabine // Semin Oncol. - 1992. - Vol. 23. Suppi. 10. – P. 25-31.
28. Abbruzzese J. L, Grunewald R., Weeks E. A. et al. //J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9 - P. 491-498.
29. Abratt R. P., Bezwoda W. R., Falkson G. et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in NSCLC: Phase II study // J. Clin. Oncol - 1994 - Vol 12 - P.1535-1540.
30. Abratt R. P., Bezwoda W. R., Goedhals L. et al. Weekly gemcitabine with monthly cisplatin – effective chemotherapy for advanced NSCLC // J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14. - P. 744-749.
31. Adjei A.A., Erlichman E., Sloan J.A. et al. A phase I and pharmacologic study of sequence of gemcitabine and multitargeted antifolate agent (MTA) in latients with advanced solid tumors J. Clin. Oncol. 2000; 18:1748-57.
32. Alexander H.R., Feldman A.L. Tumor necrosis factor: basic principles and clinical application in systemic and regional cancer treatment. In: Steven A., Rosenberg M.D., eds. Biologic Therapy of Cancer. Philadelphia: Lippincott, 2000:174-193.
33. Albain K.S., Crowley J.J., Le Blanc M. et al. Survival determinats in extensive stage non-small cell lung cancer . The Southwest Oncology Group experience / / J. Clin. Oncol.- 1991.- Vol. 9.- O. 1618-1626.
34. Anderson H., Cottier B., Nicolson M. et al. Phase III study of gemcitabine vs. best supportive care (BSC) in advanced NSCLC // Ibid. - P. 9a.
35. Andreson H., Hopwood P., Stephens P.J. et ai. Gemcitabine Plus Best Supportive Care vs Best Supportive Care in Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer - A Randomized

Trial with Quality of Life as the Primary Outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Br. J. Cancer, 2000, 447-453.

36. Anderson H., Lund B., Bach F. et al. Single-Agent Activity of Weekly Gemcitabine in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study. J. Clin. Oncol., 1994, 12, 1821-1826.
37. Anderson H., Lung B., Bach P. et al. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced NSCLC; phase II study. // J. Clin. Oncol - 1994 – Vol. 9, - P. 1821-1826.
38. Begbie S. D., Hui R., Levi J. A. et al. Initial experience with gemcitabine for NSCLC in Australia // Proc. ASCO. - Vol. 14. - P. 378. 1995.
39. Belani C., Natale R.,Lee J., et al. . Randomized phase III trial comparing Cisplatin/etopozide versus carboplatin / paclitaxel in advance and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) Proc. ASCO, 1998, 455a (abstr. 1751).
40. Berardi R., Porfiri E., Massidda B. et al. Gemcitabine and cisplatin vs gemcitabine alone in stage IV NSCLC. Phase III study. //Ibid – P 347a. - Abstr. 1385.
41. Bhatia S., Ansari Ng. R., Bufill J. et al. A phase II study of paclitaxel and gemcitabine in patients with advanced NSCLC // Ibid. – P. 532a. - abstr; 201
42. Blay J.-Y.. Multiple roles of endogenous cytokines in human cancer. Biologie de tumeurs, 2001, 250.
43. Bonomi P., Kim K., CHang A., et al phase III trial comparing etopozide, Cisplatin versus taxol with cisplatin - G-CSF versus taxol- cisplatin in advanced non-small cell lung cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Trial. Proc. ASCO, 1996, 15;382(abstr. 1145).
44. Bonomi P., Kim K., Jonson D. Phase III experience with paclitaxel in non-small cell lung cancer. North American experience / / Taxanes in lung cancer therapy /Eds. D. Johnson and J. Klastersky, NY: Marcel Dekker, 1998.- 81 p.
45. Borison H.L, McCarthy L.E. Neuropharmacology of chemotherapy induced emesis // Drugs. - 1983. - Vol. 25. suppl.1. – P. 8-17.

46. Cagini L., Monacelli M., Giustozzi G. et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small-cell lung cancer // J. Surg. Oncol. – 2000. – Vol. 74 (1). – P. 53-60.
47. Cardenal F., Lopez-Cabrerizo M. P.. Anton A. et al. Randomized phase III study of gemcitabine – cisplatin vs. etoposid – cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17, N1. - P. 12-18.
48. Cardenal F., Rosell R., Anton A. et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. etoposide in advanced NSCLC patients // - ASCO. - 1997. - Vol., 16. - P. 458.
49. Casper E. S., Green M. R., Brown D.P. et al.// lbid.- P. 440a.
50. Celio L., Sternberg C.N., Labianca R. et al Pemetrexed in combinnation with oxaliplatin as a first-line therapy for advanced gastric cancer multi-institutional phase II study // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20. P. 1062-1067.
51. Ceppi P., Volante M., Saviozzi S. et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase // Cancer. 2006. Vol. 107. N7. P. 1589-1596.
52. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer. Ann. Oncol. 2002;13:737-41.
53. Clarke S. Millward M.y Findlay M. et al. Activity of the multi-targeted antifolate MTA (LY231514) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Ann. Oncol. 1998. Vol. 9. P. 86.
54. Clarke S, Underhill C, White S., et al. Phase II study of pemetrexed and vinorelbine in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann. Oncol. 2002; 13 (5): 149.
55. Cohen M.H., Cortazar P., Justice R., Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) // Oncologist. 2010. Vol. 15. N 12. P. 1352-1358.

56. Crino L, Scaliotti G., Marangolo M. et al. Cisplatin – gemcitabine combination in advanced NSCLC: a phase II study // Ibid. - 1997. - Vol. 15. - P. 297-303.
57. Cullen M.H., Billingham L.J.,Woodroffe C.M., et al Mitomycin,Ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. J. Clin. Oncol., 1999 17:3188-3194.
58. D`Addario G, et Metastatic non-small-cell lung cancer:ESMO Clinical Practice Guidellnes for diagnosis, treatment and folow-up. Ann Oncol.2010;21(suppl 5):v116-v119.
59. Daugaard G., Abildgaard U. Evaluation of nephrotoxicity secondarary to cytostatic agents // Clin. Rev. Oncol. Hemahol. - 1995. - Vol. 13. – P. 215-240.
60. Deangelis L.M., Posner J.B. Neurologic complications // Cancer Medicine. Eds J.F, Holland et al. - 1997. – P. 3117-3139.
61. Einhorn L. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in NSCLC // Semin. Oncol. - 1997. - Vol. 24. - Suppl. 8. - P. 5824-5826.
62. ESMO E-Learning:Treatment of Advanced NSCLC…-Oncology PRO. Am J Geriatr Gardiol 2003;12:9-13; Muhlberg W, et al. IFST Trial: Study scheme.NSCLC.Stage III-IV. Age 70-89 years.PS 0-2.
63. Ettinger D.S., Monnerat C, Kelly K., et al. Phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: importance of survival over response. Proc. Am. Clin. Oncol. 2002;21:1243.
64. Fossella F.V, De Vore R. Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel vs. vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J. Clin. Oncol. 2000;18:2354-62.
65. Fosseila F. V., Lippman S.,Pang A. Et al.,//Pros. ASCO. - 1993. - Vol. 12. - P. 362a.
66. Fossella F. Pereire J.R., von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs. vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 study group. J. Clin Oncol. .2003;21:3016-24.

67. Fuhrmann-Benzarein E.M., Rubbia-Brandt L.M. - Elevated levels of angiogenic cytokine in the plasma of cancer. Intern. J. Cancer, 2000, 85, 40-45

68. Fukao T., Matsuda S., Koyasu Sh. Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN-γ production by dendritic cells. The J. of Immunol., 1999, 164, 1, 64-72.

69. Fukuoka M., Takoda M., Yokoyama A. et al. Phase II studies of Gemcitabine for Non-Small Cell Lung Cancer in Japan. Semin. Oncol., 1997, 24, suppi. 7, 42-46.

70. Fukuoka M., Negoro S., KugoS. et al. Late phase II study of gemcitabine in patients with NSCLC // Jpn. J. Cancer Chemother. - 1996 – Vol. 23 – P. 1825-1832.

71. Fuxius S., Unger C, Mross K. Pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine // Oncology 1999. - Vol. 22. – P. 146-149.

72. Gatzemeier U,, Shepherd F.A., Le Chevalier T. et al. Activity of Gemcitabine in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentre, Extended Phase II Study. £ur. J. Cancer, 1996, 32A, 243-248.

73. Georgoulias V, et al. Docetaxel Plus Cisplatin versus Docetaxel plus Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary Analysis of Multicenter Randomized Phase II Trial. Proc. ASCO, 1999, 18, abstr. 1778.

74. Georgoulias V., Kourousis E., Kokolyris S. et al. Second-line treatment with paclitaxel and gemcitabine in patients with NSCLC who failed,cisplatin-based chemotherapy // Proc. ASCO. - 1998. - Vol. 17. - P. 468a. - Abstr. 1800.

75. Giaccone G., Postmus P., Debruyne C., et al Final results of an EORTC phase III study of paclitaxel vs teniposide, in combination with cisplatin in advanced NSCLC. Proc. ASCO, 1997, 16;460a(abstr. 1653).

76. Ginsberg R.J., Wokes E.E., Raben A. non-small cell lung cancer //Cancer Principles and Practice of Oncology./ Ads V.T.H. De Vita et al.- 5- th Ed. Philadelphia, 1997.-P. 858-911.

77. Hanna N., Shepherd F.A., F.V. et al. Tandomizd phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy// J.Clin. Oncol. Vol. 22. N9. P.1589-1597.

78. Hansen H. Is there any impact of new drugs on the outcome of lung cancer . 23th ESMO Educational book, 1998.- P. 27-31.
79. Hashimoto H., Ozeki Y., Sato M. et al. Significance of thymidylate synthase gene expression level in patients with adenocarcinoma of the lung // Cancer. 2006. Vol. 106. N 7. P. 1595-1601.
80. Horiike A., Tanaka H., Sakatani T. et al. An evaluation of plasma homocysteine-levels and the hematological toxicity of pemetrexed even with folate supplementation // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. N 15. Suppl. Abstract 2594.
81. Hildebrand J.G. Neurological complications // Handbook of supportive care in cancer Ed J. Klastersky et al. - 1995. – P. 309-334.
82. Jemal A.,Bray F.,Center M.M.,Ferlay J.,Ward E.,Forman G.Global cacer statistics.// CACancer J Vlin.- 2011 Mar-Apr ; Vol.61(N2).- P.69-90.
83. Jones R.B. Respiratory complications // In Cancer Medicine Eds J.F. Holland et al. - 1997. – P 3217-3224.
84. Kalomenidis I., Orphanidou D., Papamichalis G. et al. Combined expression of p53, Bcl-2, and p21WAF-1 proteins in lung cancer and premalignant lesions: association with clinical characteristics // Lung. – 2001 – Vol. 179 (5). – P. 265-78.
85. Kaye S.B. Gemcitabin: current status of phase I and II trials // J. Clin. Oncol. 1994. - Vol. 12, N8. – P. 1527-1531.
86. Kelly K., et al paclitaxel and carboplatin NSCLC (Non-small cell lung cancer): Paclitaxel in 500mls Sodium Chloride 0.9% over 3 hours via non – PVC.
87. Kelly K., Crowley J, Bunn P.À. et al. Randomized phase III trial of pachtaxe! plus carboplatin vs. vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial J Clin Oncol. 2001;19:3210-18.
88. Kelly K. Future Directions for new cytotoxic agents in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer . ASCO 2000. Educational Book. 357-367.

89. Kpsmidis P. A., Bacoyiannis C, Mylonakis N. et al. A randomizedphase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs. paclitaxel plus gemcitabine in advanced NSCLC // Ibid. - 2000. - Vol. 19. - P. 488a. - abstr. 1908.
90. Landis S.,Murray T. Cancer statistics. J.Clin.1999;49:124
91. Lembersky B.C., Posner M.C. Gastrointestinal toxicities // Current Cancer Therapeutics Eds. J.M. Kirkwood et al. - 1996. — P. 326-330.
92. Louvet C, Andre Ò., Gamelin E. et al Phase II study of biweekly permetrexed plus irinotecan as second-line therapy for metastatic color cancer // J. Oncol. 2010. Article ID 785934.
93. Manegold C, Bergman B., Chemaissani A. et al. Single-Agent Gemcitabine Versus Cisplatin-Eioposide: Early Results of Randomized Phase II Study in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Ann. Oncol., 1997, 8, 525-529.
94. Manegoid C. Treatment of elderly patients with non-small-cell lung cancer // Oncology. - 2001. - Vol. 15 Suppl. 6. – P. 46-51.
95. Manegold C, Von Pawel J, Pirker R, et al. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with MTA and cisplatin: a multicenter phase II trial. Ann. Oncol. 2000;11:435-40.
96. Ma C.X., Steen P., Rowland K.M., Niedringhaus R.D. et al. A phase II trial of a combination of pemetrexed and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer: an NCCTG study // Ann. Oncol. 2 Vol. 17. N2. P. 226-231.
97. Martin C, Pollera C.F. Gemcitabine: safety profile unaffected by starting dose // lnt. J. CIin. Pharm. Res. - 1996. - Vol. 16, N1. - P. 9-18.
98. Marinls F: De, Nelli-F. Migliorino M. Phase trial of gemcitabine administered every, other week in combination with cisplatin in advanced NSCLC: The feasibility of a new schedule//
99. Menard D.B., Gisselbrecht C., Marty M. et al. Antineoplastic agents and the liver // Gastroenterology. - 1980. - Vol. 78. – P. 142.

100. Mitchel E.P. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents // Semin Oncol. - 1992. - Vol. 19. – P. 566-579.

101. Monnier A., Douillard J., Lerouge D. et al. Results of phase II study .with taxol and gemzar in metastatic NSCLC // Ibid. — P, 516a. - Abstr. 2021.

102. NCCN Guidelines Version 3.2014 Table of Contents. Non-Small Cell Ling Cancer. NCCN Guidelines Index. NSCLC Table of Contents. 16 apr.2014 year.

103. NCL. Non-small-sell lung cancer treatment (PDQr).ACS.Cancer Facts and flgures: Lung cancer rates by race and ethnicity. Howlader M, et al. SEER cancer statistics review. 2012. CDC.

104. Nelson K.A., Walsh D., Sheehan F.A. The Cancer anorexia-cachexia syndrom // J/ Clin. Oncol. – 1994 – Vol. 12. – P. 213-215.

105. Niyikiza C, Baker S.D., Seitz D.E. et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy // Mol. Cancer Ther. 2002. Vol. 1. N 7. P. 545-552.

106. Non-Small Cell Lung Cancer Collabarative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated on individual patients from 52 randomized clinical trials / /Brit. Med. J.- 1995.- Vol. 311.(7010). – P. 899-909.

107. Oettle H., Richards D., Ramanathan R.K. et al A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unre able or metastatic pancreatic cancer // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16. 4 P. 1639-1645.

108. Ohnuma T. Anorexia and cachexia. // Cancer Medicine Eds J.F. Holland et al. – 1997. – P. 3091-3110.

109. Oriss T.B., McCarthy S.A., Campana M. A.K., Morel P. A. Evidence of positive cross regulation on Th1 by Th2 and antigen-presenting cells: effects on Th1 induced by IL-4 and IL-12. The J. of Immunol., 1999, 162, 4, 1999-2008

110. Paz-Ares L.G., De Marinis F, Dediu M. et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pern) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC

immediately following induction treatment with pern plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. N 18. Suppl. Abstract CRA7510.

111. Palmisano V., Errante D., Bianco A. et al. Treatment of advanced and metastatic NSCLC with a new schedule of gemcitabine plus cisplatin // Ibid.

112. Perrin G.Q., Johnson H.M., Subramanian P.S. Mechanism of interleukin-10 inhibition of T-helper cell activation by superantigen at the level of the cell cycle. Blood, 1999, 93, 1, 208-217 .

113. Perng R. P., Chen Y.M., Ming-Liu M. et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small cell lung cancer in a phase II randomized study. // J. CIin. Oncol - 1997 - Vol 15. – P. 2097-2102.

114. Perry M.C. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity // Semin Oncol. - 1992.-Vol. 19. – P. 551.

115. Pinkel D. The use of body surface area a criteria of drug dosage in cancer . Chemotherapy. Cancer Tes.,- 1858.- Vol. 18., p. 853-856.

116. Rapp E, Pater J, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced NSCLC—report of Canagia Multicenter Randomized Trial. J Clin Oncol. 1988; 6:633-639.

117. Rinaldi DA, Kuhn JG, Burris HA, et al. A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. Cancer Chemother Pharmacol44:372-80, 1999.

118. Rieselbach R.E., Garnic M.B. Renal diseases induced by antineoplastic agents // Diseases of the Kidney Eds. R.W. Schrier, C.W. Gottschalk. - 1993. – P. 1165-1186.

119. Roszkowsky K. On behalf of Taxol 308 Study Group Taxotere(Docetaxel) versus best supportive care (BSC) in chemotherapy naïve patients with unresectable non-small cell lung cancer(NSCLC): final results of the phase III study. Taxotere in the treatment of NSCLC. International Clinical Update meeting.- NY, 2000.- 8 p.

120. Ruffie P. Pulmonary toxicity of antineoplastic agents // Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology Eds. Cvitkovic et al. - 1993. – P. 453-459.

121. Rusthoven J.J., Eisenhauer E., Butts C. et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. N 4. P. 1194-1199.

122. Sandler A., Ettinger J.S. Phase III Study of cisplatin with or without gemcitabine in patients with advanced NSCLC // Oncologist. - 1999. - Vol. 4. -P. 241-251.

123. Sandler A., Nemunaitis J., Deham C., et al Phase III study of cisplatin with or without gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Proc. ASCO, 1998, 14:454a(abstr. 1747).

124. Scagllotti G. et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology:a review of two phase III studies.Oncologist.2009;14:253-263.

125. Scagliotti G, De Marinis F., Rinaldi M,et al. Randomized phase III trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2002;20:4285-91

126. Scaglioti G, Kortisik C, Castellano D et al. Phase II randomized study of pemetrexed plus cisplatin or oxaliplatin as front-line as chemotherapy in patients with locally advanced or non-small cell lung cancer. Proc. Am. Clin. Oncol. 2003;23:2513

127. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F. et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies // Oncologist. 2009. Vol. 14. N 3. P. 253-263.

128. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. N 21. P. 3543-3551.

129. Schwartsman G., Dekker A.W., Vernoff J. Complication of cytotoxic therapy // Oxford Textbook of Oncology. - 1995. – Vol. 2. – P. 2307-2327

130. Shepherd F. A., Cormiez Y., Burkes R. et al. Phase II trial, of gemcitabine and weekly cisplatin for advanced NSCLC // Ibid. - P. 5827-5830.

131. Shepherd FA, Dancey J., Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel vs. best supportive care in patients with non-small cell lung cancer preciously treated with platinum-based chemotherapy. J.Clin. Oncol. 2000: 18: 2025-103.

132. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer (Phila) 2001;92:595-600.

133. Smith I. E., Chemoterapy of advanced stage non SCLC. Impact on quality of life and symptom control / / Lung Cancer.-1997.-Vol.18(suppl. 2). 67 p.

134. Smit E.F., Mattson K., von Pawel J. et al. ALIMTA (pemetrexed diso-dium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. N 3. P. 455-460.

135. Socinski M.A., Smit E.F.} Lorigan P. et al Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung canc. J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. N 28. P. 4787-4792.

136. Socinski M.A., Weissman C, Hart L.L. et al Randomized phase II of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in treated extensive-stage small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2 Vol. 24. N 30. P. 4840-4847.

137. Sehouli J., Alvarez A.M., Manouchehrpour S. et al A phase II tri pemetrexed in combination with carboplatin in patients with recu ovarian or primary peritoneal cancer// Gynecol. Oncol. 2012 Vol. N 2. P. 205-209.

138. Steward W. P., Dunlop D. J., Dabouis et al. Phase l/lI study of gemcitabine and cisplatin in treatment of advanced NSCLC // Semin. Oncol. - 1996. - Vol. 23. - P. 43-47.

139. Tonato M. In: Gemcitabine. Novel Combination of Efficacy and Tolerability. Proc. Eur. Conf. Clin. Oncol. 7 Satellite Symposium, Jerusalem, Israel, November, 1993, 14-16.

140. Tonato M., Roila F., Del Favero A. Management of nausea and vomiting // Handbook of Supportive Care in Cancer Eds / Klastersky et al. – 1995. – P. 99-123.

141. Travis WD, et al, eds, Patology and Genetics of Tumours of the Pleura, Thymus and Heart. lyon: IARC Press: 2004

142. Treat J., Rodriguez G., Miller R., et al. An intergrated pdase I/II analysis of Tirazone(tirapazamine)+Cisplatin: safety and efficacy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, Proc. ASCO, 1998, 17:472a(abstr. 1815).

143. Vansteenkiste J„ Vandebroek J., Nackaerts K. et al. Gemcitabine Monotherapy Versus Cisplatin-Based Chemotherapy in Symptomatic Advanced NSCLC: A Prospective Randomized Comparison of Symptom Control. Lung Cancer, 2000, 29, suppi. 1, 48.

144. Vogeizang N et al. Long-term survival update from the randomized phase III study of Pemetrexed in plus Cisplatin vs. cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. XI WCLC, Barcelona, 2005; abs. 435.

145. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. N 14. P. 2636-2644.

146. Wozniak A.J.,Crowley J.J.,Balcerzak S.P., et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer : A Southwest Oncology Group Study J.Clin. Oncol., 1998, 16;2459-2465.

147. Yoder LH. AN overview of lung cancer symptoms, pathophysiology, and treatment, Medsurg Nurs, 2006:15:231-234.

148. Yokoyama A., Nakai Y., Yoneda S. et al. Activity of Gemcitabine in the Treatment of Patients with *Non*-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Phase II Study. Anticancer Drugs, 1997, 8, 574-581.

149. Yokoyama A., Nakai Y., Yoneda S. et al. A late phase II study of gemcitabine in patients with NSCLC // Ibid. - P. 1681-1688.

ՀԱՎԵԼՎԱԾ

Հավելված 1

Կարնոֆսկու գործունակության սանդղակ

(Karnofsky performance scale)

	100%Գանգատներ չկան, չկան հիվանդության նշաններ	
	90 % Ի վիճակի է շարունակել նորմալ ակտիվությունը, առկա են հիվանդության նվազագույն նշաններ	
	80 % Նորմալ ակտիվությունը կատարվում է դժվարությամբ, առկա են հիվանդության որոշ նշաններ	
	70 %Սպասարկում է ինքն իրեն, ի վիճակի չէ շարունակել նորմալ ակտիվությունը, չի կարող աշխատել	
	60 %Պահանջում է պարբերական օգնություն , ի վիճակի չէ ինքն իրեն սպասարկել	
	50 % Պահանջում է զգալի ընդհանուր և բժշկական օգնություն	
	40 % Պահանջում է հատուկ բժշկական օգնություն	
	30 % Հաշմանդամության ծայրահեղ աստիճան	
	20 % Կարիք ունի օժանդակ բուժման	
	10 % Մահացող	

	Ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատումն ըստ Eastern Cooperative Oncology Group-ի սանդղակի (ECOG)	
	0 Լրիվ ակտիվ է, ի վիճակի է կատարել այն աշխատանքը, որը կատարել է մինչև հիվանդանալը՝ առանց սահմանափակումների:	
	I Կրում է դժվարություններ ֆիզիկական և լարված աշխատանք կատարելիս: Ի վիճակի է կատարել թեթև և նստակյաց աշխատանք:	
	II Լիովին սպասարկում է իրեն, ի վիճակի է աշխատել, օրվա մեծ մասն անցկացնում է անկողնում:	
	III Սպասարկում է իրեն սահմանափակումներով: Ժամանակի կեսից ավելին անցկացնում է անկողնում:	
	IV Լրիվ հաշմանդամություն: Ի վիճակի չէ իրեն սպասարկել, գամված է անկողնուն:	

Հավելված 2

Սոլիդ ուռուցքների բուժման արդյունավետության գնահատումը ըստ ՀԱԿ-ի չափանիշների

	ԼՀ – լրիվ հետաճ (ռեգրեսիա)՝ բոլոր ախտահարված օջախների անհայտացում 4 շաբաթ և ավելի տևողությամբ:	
	ՄՀ – մասնակի հետաճ՝ բոլոր կամ առանձին օջախների ≥50% չափով փոքրացում, մյուս օջախների առաջադիմման բացակայության պայմաններում:	
	ԿԱ - կայունացում (ստաբիլիզացիա)՝ ≤ 50% չափով օջախների փոքրացում, կամ 25% չափով մեծացում, նոր օջախների բացակայության դեպքում:	
	ԱՌ - առաջադիմում (պրոգրես)՝ 1 կամ մի քանի ուռուցքային օջախների չափերի մեծացում 25%-ից ավել, կամ նոր օջախների առաջացում:	

Quality of Life Scale/CANCER PATIENT/CANCER SURVIVOR

Directions: We are interested in knowing how your experience of having cancer affects your Quality of Life. Please answer all of the following questions based on your life at this time.

Please circle the number from 0 - 10 that best describe your experiences:

Physical Well Being

To what extent are the following a problem for you:

1. Fatigue
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

2. Appetite changes
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

3. Aches or pain
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

4. Sleep changes
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

5. Constipation
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

6. Nausea
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

7. Menstrual changes or fertility
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

8. Rate your overall physical health
extremely poor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 excellent

Psychological Well Being Items

9. How difficult is it for you to cope today as a result of your disease and treatment?

not at all
difficult 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very difficult

10. How good is your quality of life?
extremely poor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 excellent
11. How much happiness do you feel?
none at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

12. Do you feel like you are in control of things in your life?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 completely

13. How satisfying is your life?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 completely

14. How is your present ability to concentrate or to remember things?
extremely poor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 excellent

15. How useful do you feel?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extremely

16. Has your illness or treatment caused changes in your appearance?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extremely

17. Has your illness or treatment caused changes in your self concept (the way you see yourself)?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extremely

How distressing were the following aspects of your illness and treatment?

18. Initial diagnosis
not at all
distressing 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very distressing

19. Cancer treatments (i.e. chemotherapy, radiation, or surgery)
not at all
distressing 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very distressing

20. Time since my treatment was completed
not at all
distressing 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very distressing

21. How much anxiety do you have?

none at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

22. How much depression do you have?
none at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

To what extent are you fearful of:

23. Future diagnostic tests
no fear 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme fear

24. A second cancer
no fear 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme fear

25. Recurrence of your cancer
no fear 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme fear

26. Spreading (metastasis) of your cancer
no fear 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme fear

Social Concerns

27. How distressing has illness been for your family?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

28. Is the amount of support you receive from others sufficient to meet your needs?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

29. Is your continuing health care interfering with your personal relationships?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

30. Is your sexuality impacted by your illness?
not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

31. To what degree has your illness and treatment interfered with your employment?
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

32. To what degree has your illness and treatment interfered with your activities at home?
no problem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 severe problem

33. How much isolation do you feel is caused by your illness or treatment?
none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

34. How much financial burden have you incurred as a result of your illness and treatment?
none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

Social Concerns

35. How important to you is your participation in religious activities such as praying, going to church?
not at all
important 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very important

36. How important to you are other spiritual activities such as meditation?
not at all
important 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very important

37. How much has your spiritual life changed as a result of cancer diagnosis?
less important 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 more important

38. How much uncertainty do you feel about your future?
not at all
uncertain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very uncertain

39. To what extent has your illness made positive changes in your life?
none at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

40. Do you sense a purpose/mission for your life or a reason for being alive?
none at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a great deal

41. How hopeful do you feel?
not at all
hopeful 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very hopeful

City of Hope National Medical Center
1500 E. Duarte Road
Duarte, CA 91010
Ferrell, Grant, Hassey-Dow, 1995
NATIONAL MEDICAL CENTER AND
BECKMAN RESEARCH INSTITUTE

Հավելված 4

Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (**2011**).

Шкала токсичности (критерии CTC-NCIC)

Степень **Показатель**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Гематологическая					
лейкоциты	>4.0 x 10^9/л	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
тромбоциты	ВПН x 10^9/л	75.0 - норма	50.0 - 74.9	25.0 - 49.0	<25.0
гемоглобин г/100- мл г/л м моль/л	ВПН	10.0 – норма 100 - норма 6.2 - норма	8.0 - 10.0 80-100 4.95 - 6.2	6.5-7.9 65-79 4.0-4.9	<6.5 <65 <4.0
гранулоциты	> 2.0 x 10^9/л	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
лимфоциты	>2.0 x 10^9/л	1.5 -1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Другая	нет	легкая	средняя	тяжелая	угрожающая жизни
Кровопотеря					
кровопотеря (клинически)	нет	небольшая, не требующая переливания	значительная, 1-2 трансфузии	значительная, 3-4 трансфузии	массивная, >4 трансфузий
Инфекция					
инфекция	нет	легкая, не требует активного лечения	средняя, антибиотики внутрь	тяжелая, в/в антибиотики, противогриб-ковые, госпи-тализация	угрожающая жизни
фебрильная нейтропения гран. < 1.0 x 10^9 темп. > 38,5° С	отсутствует	-	-	Присутствует	-
Гастроинтестинальная					
анорексия	нет	слабая	умеренная	сильная	-
ухудшение аппетита	нет	незначитель ное	существенное	-	-
асцит (неопухолевый)	нет	слабый	умеренный	выраженный	неперено-симый
диарея	нет	2-3 эпизода стула, слабое увеличение	4-6 эпизодов или стул несколько раз ночью или	7-9 эпизодов, недержание, с-м мальаб-	> 10 раз в день или обильная кровяная

		отделяемого колостомы	умеренное увеличение отделяемого	сорбции, значительное увеличение водянистого отделяемого	диарея, обильный выход из колостомы, требующий парентеральное питание, обезвоживание
эзофагит / дисфагия	нет	не требующие лечения или безболезненные язвы при ЭГС	требующие лечения	Продолжающиеся > 14 дней, несмотря на лечение	потеря веса тела, обезвожитвание, требуется госпитализация
сухость рта/носа	нет	слабая	умеренная	сильная	-
Изжога	нет	слабая	умеренная	сильная	-
фистула (пищевода, тонкой и толстой кишки)	нет	-	-	требуется вмешательство	требуется операция
желудочно-кишечное кровотечение	нет	слабое, не требует переливания	обильное, переливание 1-2 дозы на каждый эпизод	обильное, 3-4 дозы на эпизод	массивное, > 4 доз на эпизод
тошнота	нет	ест умеренное количество пищи	количество пищи значительно уменьшено, но ест	практически не ест	-
рвота	нет	1 раз в сутки	2-5 раз	6-10 раз	> 10 раз или требуется регидратация
тонкокишечная непроходимость	нет	-	периодически	требует вмешательства	требует операции
боль в животе	нет	не требует лечения	контролируется анальгетиками	контролируется наркотиками	неконтролируемая боль
стоматит	нет	безболезненные язвы, гиперемия или слабое воспаление	болезненная гиперемия, отек или язвы, но питание возможно	требующие лечение гиперемия, отек или язвы, питание возможно	некроз слизистой, требуется энтерапьная или парентеральная поддержка, обезвоживание
гастрит	нет	купируется антацидами	требует активного	не контролиру-	перфорация или

			консервативного лечения	ется консер-вативно	кровотечение
проктит	нет	перианальный зуд, геморрой	тенезмы или изъязвления, купируемые медикаментозно	тенезмы или изъязвления, не купируемые меди-каментозно	некроз слизис-той, геморрагия и другие угрожающие жизни случаи
нарушение вкуса	нет	слабое	умеренное	сильное	-
Другая	нет	слабое	умеренное	сильное	угрожающее жизни
Печеночная					
щелочная фосфатаза	ВПН	<2.5хвН	2.6-5.0хвН	5.1 -20.0 х вН	> 20.0 х вН
АЛТ	ВПН	<2.5хвН	2.6 - 5.0 х вН	5.1 -20.0 х вН	> 20.0 х вН
АСТ	ВПН	<2.5хвН	2.6 - 5.0 х вН	5.1 -20.0 х вН	> 20.0 х вН
билирубин	ВПН	-	< 1.5 х вН	1.5-3.0х вН	> 3.0 х вН
ЛДГ	ВПН	<2.5хвН	2.6 - 5.0 х вН	5.1 -20.0 х вН	> 20.0 х вН
клиника	нет	-	>	прекома	печеночная кома
другие	нет	слабые	умеренные	сильные	угрожающие жизни
Мочеполовой системы					
изменения мочевого пузыря	нет	легкая атрофия эпителия или незначительная телеанги-оэктазии	распростра-ненная телеангио-эктазии	субтотальная телеангиоэкта - зии, петехии или сокраще-ние емкости < 15 мл	некроз, фиброз или сокращение емкости пузыря < 100 мл
креатинин	ВПН	<1.5х вН	1.5-3.0х вН	3.1 -б.Ох вН	>6.0х вН
цистит (небак-териальный)	нет	слабые симтомы	симптомы, под дающиеся лечению	неустраня-емые симптомы	тяжелый, угро-жающий жизни
фистула (ваги-нальная, везико -вагинальная)	Нет	-	-	требуется вмешательство	требуется операция
учащенное моче	нет	испускание частота моче-испускания или никтурия в 2 раза выше нормы	частота мочеис-пускания или никтурия < ежечасного	чаще, чем 1 раз в час	-
гематурия	нет	только микро	без сгустков	макрогемату-	требуется

		макрогемат-урия		рия со сгустками	переливание
недержание мочи	нет	слабое	умеренное	выраженное	-
боль в мочеполовых органах (дизурия, дисменорея)	нет	не требует лечения	контролируется ненаркотическими анальгетиками	контролируется наркотическими анальгетиками	неконтролируемая боль
протеинурия	без изменений в сравнении с исходной	1+ или < 0.3г/% или < 3 г/л	2-3 + или 0.3 - 1.0 г/% или 3 - 10 г/л	4 + или > 1.0 г/% или > 10 г/л	нефротический синдром
вагинит (вагинальные выделения неинфекционные)	нет	слабые, не требующие лечения	умеренные, поддающиеся лечению	сильные, не поддающиеся лечению	угрожающие жизни
другие	отсутствуют	слабые	умеренные	-	-