ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
Մ.ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ ԱՆՆԱ ԳՐԻԳՈՐԻ

ԳԵՄԶԱՐԻ ԵՎ ԱԼԻՄՏԱՅԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ ՔԻՄԻԱԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԹՈՔԻ ՈՉ ՄԱՆՐԲՋՋԱՅԻՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

ԺԴ.00.08 - «Ուռուցքաբանություն» մասնագիտությամբ

բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2015

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. ГЕРАЦИ

ТАДЕВОСЯН АННА ГРИГОРЬЕВНА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМЗАРА И АЛИМТЫ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.08 - «Онкология»

Ереван – 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԱՆ Վ.Ա.Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի գիտական խորհրդի նիստում 2014թ.:

Գիտական ղեկավար՝ բ.գ.դ., պրոֆ. Է.Գ. Հայրապետյան
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ բ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Գ. Սարգսյան
բ.գ.դ. Գ.Խ. Բադալյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ <<Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ>> ՓԲԸ:

Պաշտպանությունը կայանալու է 2015 թ. դեկտեմբերի 21-ին՝ ժամը 15^{00}-ին, Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ գործող ԲՈՀ-ի 061 «Մանկաբարձության, գինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք.Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքվել է նոյեմբերի 19-ին 2015 թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտքարտուղար,
բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆ. ***Տ.Գ. Ավագյան***

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Национального центра онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА в 2014г.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Л.Г. Айрапетян
Официальные оппоненты: д.м.н., проф. Р.Г. Саргсян
д.м.н . Г.Х. Бадалян

Ведущая организация: <<Институт Хирургии Микаелян>> АОЗТ

Защита диссертации состоится 21 декабря 2015г. в 15^{00} часов, на заседании специализированного совета ВАК 061 по “Акушерству, гинекологии и онкологии” при ЕГМУ им. М.Гераци (РА, 0025, г.Ереван, Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М.Гераци.
Автореферат разослан 19 ноября 2015 г.

Ученый секретарь специализированного
совета, доктор медицинских наук, проф. ***Т.Г. Авакян***

Թեմայի արդիականությունը

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:

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 զուգակցումը և ներարկվող դոզաների օպտիմալացումը: 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:

Հետազոտության նպատակը

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:

<u>Ուսումնասիրության խնդիրներն են</u>

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:

<u>Աշխատանքի գիտական նորույթը</u>

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 , 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:

Ատենախոսության փորձաքննությունը

Ատենախոսական թեզի նախապաշտպանությունը տեղի է ունեցել 24.07.2015թ. Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոնի Գիտական խորհրդի նիստում:

Հրապարակումներ

Ատենախոսության նյութերը հրապարակվել են 6 գիտական աշխատանքներում, որոնցից 2-ը՝ միջազգային:

Ատենախոսության ծավալն ու կառուցվածքը:

Ատենախոսությունը շարադրված է համակարգչային 126 էջի վրա: Այն բաղկացած է նախաբանից, գրականության տեսությունից, մեթոդներից, սեփական հետազոտության տվյալներից, դրանց քննարկումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկներից և գրականության ցանկից: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 149 սկզբնաղբյուրներ:

Աշխատանքը պարունակում է 31 աղյուսակներ և պատկերազարդված է 11 գծապատկերներով:

Աշխատանքի բովանդակությունը

Հետազոտման նյութը

Հետազոտության մեջ ներառվել են 248 հիվանդներ, որոնք բուժվել են ՀՀ ԱՆ ՈՒԱԿ 2008 թ. մինչև 2013թ. ըստ CemCis(100); EP(100) և AlCis (48) սխեմաների.: Բոլոր հիվանդներն ունեցել են տեղային տարածված կամ դիսիմինացված (ցրված) ուռուցքային պրոցես : Նրանց տարիքային խումբը տատանվել է 31 մինչև 75 տարեկանը՝ միջինում կազմելով 55.8 : Հիվանդների 42.3% եղել են 51-60 խմբում , իսկ 31-40 տարեկան անձանց թիվը կազմել է 5.6%: 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% - ադենոկարցինոմա, 2.4% մոտ խոշորբջջային քաղցկեղ և 7.3% -ի մոտ եղել են այլ ձևեր:

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:
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:

Հետազոտության մեթոդները

Իրականացվել է հիվանդ այցելուների անամնեստիկ տվյալների մանրակրկիտ հավաքում, բոլոր հիվանդները ենթարկվել են կլինիկոռենտգենաբանական և լաբարատոր հետազոտության և նրանց բոլորի մոտ ախտորոշումը հաստատվել է հյուսվածքաբանական քննության արդյունքներով: 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:

Հիվանդների բուժման մեթոդիկան

Քիմիապրեպարատների ընտրության հարցի լուծման համար, մենք առաջնորդվել ենք ԹՈՄՔ դեպքում օգտագործվող այս կամ այն պրեպարատի: Բուժում ստացել են ԹՈՄՔ - ի III և IV փուլերում գտնվող 248 հիվանդ - գեմզար+ցիսպլատին (100), էթոպոզիդ+ցիսպլատին՝ հսկիչ խումբ (100) և ալիմտա+ցիսպլատին (48) համակցություններով: Ուսումնասիրվել են որոշ ցիտոկինների և քեմոկինների խտության աստիճանները միաժամանակ անգիոգեն և ապոպտոտիկ գործոնների հետ՝ ներառելով կոմպեսատոր իմուն պատասխանի մեջ ԹՈՄՔ-ով 37 հիվանդ: **Քիմիաթերապիայի արդյունքների գնահատումը** անց է կացվել ըստ ուռուցքային հիվանդների ստանդարտ չափորոշչի՝ 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

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,):

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:

Տարաբնույթ տեսակի կողմնակի ռեակցիաների արտահայտվածության աստիճանը և տոքսիկության գնահատականն անց է կացվել համաձայն ՀԱԿ և CTC NCIC տոքսիկության սանդղակի : 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:

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)

Վիճակագրական հետազոտությունը իրականացվել է IBM վրա՝

օգտագործելով Windows Exel Microsoft ծրագրային միջոցները: Անց է կացվել վիճակագրական տեղեկատվության բազմագործոնային վերլուծություն՝ հաշվի առնելով հետյնալ 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 մակարդակները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման ըստ Pearcon-ի:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ և ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Աղյուսակ 1

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

Հյուսվածա-բանական ձև	Բուժման սխեմաներ Բացարձակ թիվ			Բուժման արդյունավետություն %						Ընդհանուր ապրելիություն (ամիս)		
	Cem Cis	EP	Al Cis	ԼՀ + ՄՀ			Կայունացում <50%			Խմբեր		
	I խ.	IIխ.	IIIխ	Iխ	II խ	IIIխ	Iխ	II խ.	III խ.	Iխ.	IIխ.	IIIխ
Տափակ - բջջային քաղցկեղ	54	62	11	22	29	6.3	28	22	12.5	16.2	14.9	11.4
Գեղձա-յին քաղցկեղ	30	30	37	7	12	27.1	13	16	43.6	14.0	10.2	15.9
Խոշոր-բջջային 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):

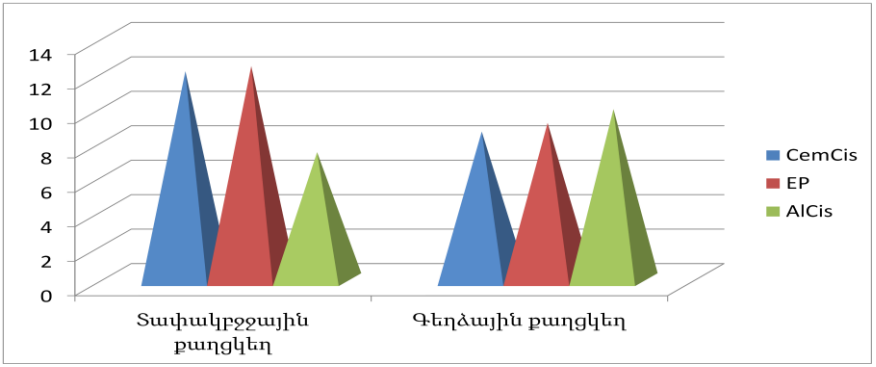
CemCis և EP սխեմաներով բուժման արդյունավետությունը նկատելիորեն ցածր է եղել գեղձային քաղցկեղի դեպքում (7% և 12% ԼՀ+ՄՀ) և (13% և 16% Կայունացումով), համեմատած AlCis սխեմայով բուժման ցուցանիշներին, որոնք կազմել են 27.1% (ԼՀ+ՄՀ) և 43.6% (Կայունացում), իսկ ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները կազմել են ՝ 14ամիս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

Գծապատկեր 1

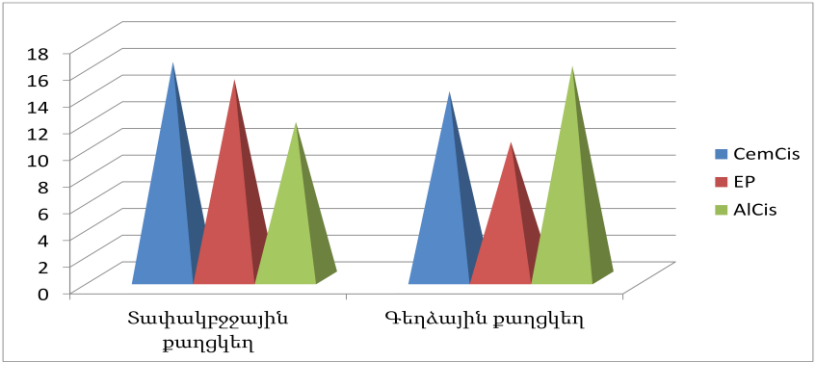
Մինչ հիվանդության խորացման միջին տևողության համեմատական գնահատականը ՝ կախված ուռուցքի հյուսվածքաբանական ձևից



Բոլոր երեք սխեմայով բուժման հեռավոր արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ մինչ հիվանդության խորացումը միջին տևողությունը տափակբջջային քաղցկեղի դեպքում կազմել է 12.1 ամիս CemCis համակցության ժամանակ , 12.4 ամիս EP համակցության ժամանակ և 7.4 ամիս AlCis , իսկ գեղձային քաղցկեղի դեպքում այդ ցուցանիշները կազմել են 8.6ամիս, 9.1ամիս և 9.9 ամիս համապատասխանաբար:

Գծապատկեր 2

Հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համեմատական գնահատականը՝ կախված ուռուցքի հյուսվածքաբանական ձևից



Ինչպես արդեն նշվեց CemCis սխեմայով բուժման դեպքում ընդհանուր ապրելիությունը քաղցկեղի տափակբջջային ձևի ժամանակ կազմել է 16.2 ամիս , EP սխեմայով բուժման դեպքում այն կազմել է 14.9 ամիս, իսկ AlCis սխեմայով՝ 11.4 ամիս, գեղձային քաղցկեղի ժամանակ այդ ցուցանիշները առավել բարձր են եղել AlCis համակցության դեպքում և կազմել են 15.9 ամիս, մինչդեռ CemCis և EP համակցության ժամանակ այն կազմել է 14.0 և 10.2ամիս:

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

Աղյուսակ 2

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

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 երևում է աղյուսակից 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:

Աղյուսակ 4

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:

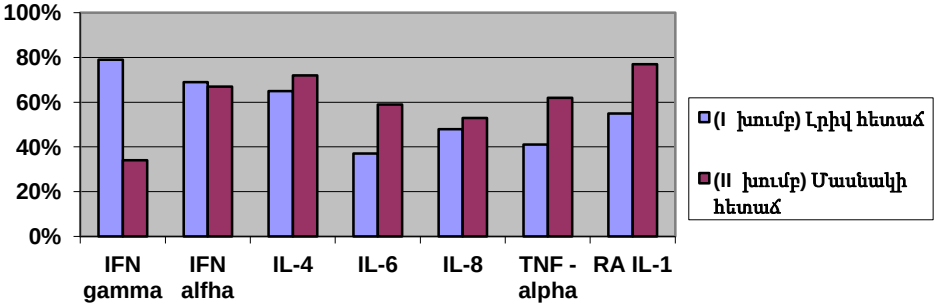
Ուռուցքաբանության ոլորտում՝ կլինիկական հետազոտությունների զարգացմանը զուգընթաց, բացահայտվում են նոր տվյալներ չարորակ նորագոյացությունների առաջացման մեխանիզմների , աճի և զարգացման , ինչպես նաև անցկացվող քիմիաթերապիայի նկատմամբ բջջային կայունության վերաբերյալ:

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) ինչպես նաև անգիոգեն և ապոպտոտիկ գործոնների (VEGF; P53 և CD95) խտության աստիճանները ՝ 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:

Համաձայն ստացված արդյունքների, ուսումնասիրված ցիտոկինների սկզբնական մակարդակները գերազանցել են նորման, բացառությամբ ԻԼ-6-ի առաջին խմբի հիվանդների մոտ և ԻՆՖ-գամմա՝ երկրորդ խմբի հիվանդների մոտ:

Գծապատկեր 3

Հիվանդների խմբավորումը, կապված ցիտոկինների բարձր շիճուկային մակարդակից



Աղյուսակ 5

Ցիտոկինների շիճուկային մակարդակը՝ կախված քիմիաթերապիայի արդյունավետությունից

Ուսումն. Ցուցա-նիշներ (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	Բուժումի ց հետո		
ԻՖՆ-գամա	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
ՈՒՆԳ-ալֆա	3.7±0.5	2.2±0.4	8.5±2.8	8.2±1.7	0.7±0.2	<0.5
բաԻԼ-1	424.8±34.7	329±27.1	1155±204	1441±181	96.2±30.7	<1000

Ուսումնասիրված ցիտոկինների շիճուկային մակարդակների համեմատական գնահատականը ցույց տվեց , 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 ՈՒՆԳ-ալֆա-ի մակարդակը նշանակալիորեն բարձր էր մասնակի հետաճով հիվանդների խմբում և շարունակում էր մնալ բարձր ուսումնասիրման վերջում, իսկ լրիվ հետաճով 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 շիճուկային միջին մակարդակը լրիվ հետաճով հիվանդների բուժման վերջում չէր փոփոխվում, սակայն մասնակի հետաճով

հիվանդների մոտ բարձրանում էր 80% դեպքերում(85.0±11.7) և վիճակագրորեն հավաստի իջնում էր ուսումնասիրման վերջում (44.0+13.2)։

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև նույն հիվանդների կոմպենսատոր իմունային պատասխանում ներառնված որոշակի անգիոգեն ու ապոպտոտիկ գործոնների (VEGH, p53 և CD95) շիճուկային մակարդակները :

Աղյուսակ 6

Անգիոգեն և ապոպտոտիկ գործոնների շիճուկային մակարդակները ԹՈՄՔ-ով 37 հիվանդների մոտ

Ուսումնասիրված բիոմարկերներ	Լրիվ հետաճով (I խումբ) հիվանդներ		Մասնակի հետաճով (II խումբ) հիվանդներ		Բարձր ցուցանիշ ներով հիվանդ ների %
	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։

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։

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։

Ուսումնասիրված ցիտոկինների արդյունքների ընդհանրացումը թույլ կտա քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների մոտ առաջարկել բիոմարկերներ, որոնք ունեն ախտորոշիչ ու կանխատեսնող նշանակություն հիվանդության կրկնողության, մետասթազավորման, բարդությունների զարգացման հնարավորության վերաբերյալ: Իր հերթին մոլեկուլյար-գենետիկ չափորոշիչների համալիր օգտագործումը թույլ կտա մեծացնել ԹՈՄՔ հիվանդների բուժման արդյունքների անհատական կանխատեսնող ճշգրտությունը և օպտիմալացնել այդ հիվանդների բուժման մարտավարությունը:

Եզրահանգումներ

1. ԹՈՄՔ 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. ԹՈՄՔ 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 բաԻԼ-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:

Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցանկը

1. Айрапетян Л.Г., Тадевосян А.Г. Алимта при лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III и IV стадиях// VIII с’ъезд онкологов и радиологов стран СНГ и евразии N 3 , Россия, Казань, 16-18 сентября 2014 года. с 336
2. Тадевосян А. Г. Сравнительная характеристика лечения больных немелкоклеточным раком легкого в III и IV стадиях комбинацией гемзар/цисплатин и алимта/цисплатин// Вопросы теоретической и клинической медицин, Ереван, 2015 , часть 18, N1 с 18-22
3. Թադևոսյան Ա.Գ. Թոքի ոչ մանրբջջային քաղցկեղով հիվանդների III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի արդյունավետության, տոքսիկության,հիվանդների կյանքի որակի և ապրելիության համեմատական գնահատականը// Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր, Երևան, 2015, h. 18 N 1 (97), էջ 49-52
4. Тер - Погосян З. Р., Айрапетян Л.Г., Тадевосян А.Г., Каралян З. А., Биомаркеры в мониторинге химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого// Ֆարմա գիտագործնական գրախոսվող հանդես ,Երևան,2015, N 10, էջ 84-91
5. Թադևոսյան Ա.Գ. ԹՈՄՔ III և IV փուլերում գտնվող հիվանդների քիմիաթերապիայի ընդհանուր տոքսիկությունը և կյանքի որակը երեք համակցություններով բուժման ժամանակ//Հայաստանի 4-րդ միջազգային բժշկական համագումար,Երևան, Հուլիս 2-4, 2015թ. էջ-208
6. Тадевосян А.Г., Айрапетян Л.Г. Гемцитабин и этопозид в комбинации с препаратами платины при лечении больных немелкоклеточным раком легкого в III и IV стадиях// Բժշկություն, գիտություն և կրթություն գիտատեղեկատվական հանդես N19 , Երևան , 2015թ.,էջ 32-37

Анна Григорьевна Тадевосян

Сравнительная характеристика гемзара и пеметрекседа при НМРЛ

Р Е З Ю М Е

Данное исследование, выполненное в отделении химиотерапии НЦО МЗ РА, посвящено изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения 248 больных НМРЛ в III-IV стадиях комбинациями гемзар или алимта с цисплатином и сравнение этих схем с комбинацией этопозид и цисплатин. Оценена эффективность, токсичность трех комбинаций, время до прогрессирования, общая выживаемость и качество жизни. У 37 больных оценена значимость некоторых биомаркеров-цитокинов и молекулярно-генетических маркеров VEGF, P53, CD-95 и аппоптоза, как факторов прогноза и при мониторинге химиотерапии. Результаты лечения оценивались согласно стандартизированным критериям ВОЗ, а оценка токсичности – согласно рекомендациям ВОЗ и шкале токсичности CTC NCIC и качество жизни по шкале EORTC QLQ-C30 version 2,0. Материал был подвергнут статистической обработке на IVM с использованием программных средств Windows Exel Microsoft и по Pearson. Лечение 248 больных НМРЛ в III и IV стадиях проведена по трем комбинациям-гемзар и цисплатин (Iгруппа-100больных), этопозид и цисплатин (II-группа-100больных), алимта и цисплатин (III-группа-48 больных) при различных морфологических формах.

Установлено, что комбинация гемзар и цисплатин является весьма активной при распространенном НМРЛ. Частота полной и частичной регрессий опухоли составляла 30%, а стабилизация процесса-55%, чаще при лечении во II-линии, причем 22% и 28% при плоскослеточном раке и 7% и 13% при аденокарциноме соответственно, при минимальной токсичности. Объективные эффекты схемы алимта и цисплатин зарегистрированы у 33%, стабилизация у 56,3% больных (I-III линии), чаще при аденокарциноме (27,1% и 43,8%), чем при плоскоклеточном раке (6,3% и 12,5% соответственно), при низкой токсичности лечения ($P<0,05$). Общая выживаемость больных, леченных с эффектом и стабилизацией процесса в I группе составляла 15,1мес., а в III группе -13,7мес. При оценке эффекта в зависимости от морфологической структуры общая выживаемость составляла 16,2мес. и 11,4мес (при плоскослеточном раке) и 14,0мес. и 15,9 мес.(при аденокарциноме), т.е. продолжительность жизни больных в I группе при плоскоклеточном раке (16,2мес) почти одинакова у больных III-группы (15,9мес) при аденокарциноме. Комбинация этопозид и цисплатин (контрольная группа) продемонстрировала также высокую эффективность (45%) и стабилизация процесса (40%), чаще при плоскоклеточной

форме (29,0%), чем при аденокарциноме (12,0%). Также высокие показатели связаны с тем, что 26% пациентов были оперированы (в IIIA и IIIB стадиях) и лечение получали в адъювантном режиме. Из них 11% - получили также радиотерапию, что повысило несомненно эффективность. Общая выживаемость во II группе (EP) также высока и составляла 14,9мес. при плоскоклеточном раке и несколько ниже (10,2мес) при аденокарциноме.

Корреляционный анализ (по характеру взаимосвязи различных параметров) оценки результатов лечения показал отрицательную взаимосвязь между признаками " стадия заболевания", "распространенность процесса" и "выживаемость".

При изучении сывороточных уровней цитокинов установлено повышение их у большинства больных, леченных в I и II группах, отмечено также снижение продукции ИФН –гамма у больных, леченных с полной регрессией опухолевого процесса. Высокие концентрации CD95 отмечены у 91% больных с прогрессированием заболевания и сопровождались повышенным уровнем P53, VEGF. Все это позволило прогнозировать течение заболевания, проводить мониторинг химиотерапии и резистентность к ней.

Anna Tadevosyan

Comparative characteristics of Gemzar and pemetrexed in NSCLC

SUMMARY

This study, performed in the department of chemotherapy SCO , HM of RA, is dedicated to the study of immediate and long-term results of treatment of 248 patients with NSCLC in stages III-IV in combination of Gemzar or Alimta with cisplatin and in comparison of these schemes with a combination of cisplatin and etoposide. Evaluating the efficacy, toxicity, time-period of progression, overall survival and quality of life of the three combinations. In case of 37 patients the significance of certain biomarkers, cytokines and molecular genetic markers VEGF, P53, CD- 95 and appoptoza were evaluated as prognostic factors and in monitoring chemotherapy. The treatment results were evaluated according to standardized criteria of WHO, toxicity assessment - as recommended by WHO and the scale and toxicity of CTC NCIC was evaluated by the quality of life on a scale of EORTC QLQ-C30 version 2,0.

The material was subjected to statistical processing on IVM using software Windows and Microsoft Exel Pearson. Treatment of 248 patients with NSCLC in stage III and IV was held in three combinations: gemzar and cisplatin (I group – 100 patients), etoposide and cisplatin (II group - 100 patients), alimta and cisplatin (III group, 48 patients) in different morphological forms.

It was found out that the combination of gemzar and cisplatin is very active in advanced NSCLC. The frequency of complete and partial tumor regression was 30% from which 22% in squamous cell carcinoma and 7% adenocarcinoma. Often in the treatment of II line, the stabilization of the process was 55% from which 28% in squamous cell carcinoma and 13% in adenocarcinoma.

Objective effects scheme of alimta and cisplatin were recorded in 33%. In case of 56.3% of patients complete and partial tumor regression was envisaged (I-III line). The effect was often better in adenocarcinoma (27.1% and 43.8%) than in squamous cell carcinoma (6.3% and 12.5%, respectively), with low toxicity treatment ($P < 0.05$). The overall survival of patients treated with gemzar and cisplatin, in the I group was 15,1 months, and in group III (treated with alimta and cisplatin) the result was 13,7months.

While assessing the overall survival depending on the morphological structure with the use gemzar and cisplatin, the result was 16,2 months in squamous cell carcinoma and 14,0 months in adenocarcinoma. The result of the use of alimta and cisplatin was 11,4 months in squamous cell carcinoma and 15.9 months in adenocarcinoma.

Accordingly, the life expectancy of patients in I group with squamous cell carcinoma (16,2 months) is almost the same than in III group in case of patients with adenocarcinoma (15,9 months). The combination of etoposide and cisplatin (control group) also showed high efficiency (45%), the stabilization process was 40%, most often in the form of squamous cell carcinoma (29.0%) than in adenocarcinoma (12.0 %).

Such high rates were also connected with the fact that 26 % of patients had been operated before in stages IIIA and IIIB, and, subsequently, were treated with adjuvant chemotherapy. 11 % of these patiets had also received radiotherapy, which undoubtedly increased the efficiency. The overall survival in group II (EP) is high was well and amounted to 14,9 months in squamous cell cancer, meanwhile it was low (10,2 months) in adenocarcinoma.

The evaluation of correlation analysis (by the nature of the coloboration of various parameters), showed a negative ratio of " the stage of the disease ", " prevalence of the process " and "survival ." Increase of cytokines was found in the majority of patients treated in I and II groups during the study of serum levels of cytokines, and also decrease of IFN gamma production was established among patients with complete regress.

High concentrations of CD95 was observed in 91% of patients with disease progression and it was accompanied with an increased level of P53 , VEGF.

All the above mentioned made it possible to forecast the course of the disease, to conduct monitoring of chemotherapy and the resistance thereto.