ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԹԱԹՈՒԼ ՇՈՊԵՆԻ ՍԱՂԱԹԵԼՅԱՆ

ՊՐՈԳՆՈՍՏԻԿ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՍԿՐԱՅԻՆ ՄԵՏԱՍԹԱԶՆԵՐԻ ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

ԺԴ.00.08. Ուռուցքաբանություն մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Գիտական ղեկավար՝ բ.գ.դ. Ս. Կ Քարամյան

ԵՐԵՎԱՆ 2016

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ ... 3
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ ... 4
Հետազոտության նպատակը ... 8
Հիմնական խնդիրները ... 9
Թեմայի գիտական նորույթը ... 9
Գործնական նշանակությունը ... 10
Աշխատանքի տեսակը և կառուցվածքը ... 10
ԳԼՈՒԽ I. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ... 11
1.1. Ոսկրային մետաստազների տարածվածությունը ... 11
1.2. Ոսկրային մետաստազների առաջացման մեխանիզմները և տեսակները ... 12
1.3. Կլինիկական և ախտորոշման եղանակները ... 14
1.4. Բուժական մոտեցումները ... 17
1.5. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժումը ... 20
1.6. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության վրա ազդող գործոնները ... 25
1.7. Ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոնները ... 27
1.8. Պրոգնոստիկ սանդղակներ ... 34
ԳԼՈՒԽ II. ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ԵՎ ԿԻՐԱՌՎԱԾ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ... 39
2.1. Հետազոտման մեջ ընդգրկված հիվանդների կլինիկական բնութագիրը ... 40
2.2. Հետազոտության վիճակագրական մեթոդները ... 52
ԳԼՈՒԽ III. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ... 54
3.1. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը ... 54
3.2. Ընդհանուր ապրելիության վերլուծությունը ... 74

3.2.1. Ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների միագործոն վերլուծություն 74
3.2.2. Ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բազմագործոն վերլուծություն և պրոգնոստիկ սանդղակի մշակում 94
3.3. Ընդհանուր ապրելիության կապը ճառագայթային բուժման բաժնևորման և անմիջական հակացավային էֆեկտի հետ 101
3.4. Ոսկրային մետաստազների պալիատիվ ճառագայթային բուժման մոտեցումները՝ առաջարկված պրոգնոստիկ սանդղակի հիման վրա 106
ԱՄՓՈՓՈՒՄ 111
ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ 122
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ 123
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ 124
Հավելված 139

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ԱՀԿ - Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն
ԱՆ - Առողջապահության նախարարություն
ԳՕԴ - Գումարային օջախային դոզա
ԿԱԴ - Կենսաբանական արդյունավետ դոզա
ՉԱՕ - Չհայտնաբերված առաջնային օջախ
ՌԹ - Ռադիոթերապիա
ՈՄԱ - Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարում
ՈՒԱԿ – Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն
DMBS - Dutch Bone Metastasis Study (Ոսկրային մետաստազների հոլանդական հետազոտություն)
ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (Արևելյան համագործակցային ուռուցքաբանական խումբ)
ESMO - European Society for Medical Oncology (Բժշկական ուռուցքաբանության եվրոպական ընկերակցություն)
IBMCWP - International Bone Metastases Consensus Working Party (Ոսկրային մետաստազների կոնսենսուսային միջազգային աշխատանքային խումբ)
NRS - Numerical Rating Scale (Ցավի գնահատման թվային սանդղակ)

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) տվյալների, 2012թ. աշխարհում գրանցվել է չարորակ ուռուցքներով հիվանդացության 14,1 միլիոն դեպք, և 8,2 միլիոն մարդ մահացել է քաղցկեղից: Ըստ նույն աղբյուրի, չարորակ ուռուցքներով հիվանդացությունը 2025թ. կկազմի շուրջ

19,3 միլիոն դեպք, որի շուրջ 56,8%-ը բաժին կընկնի զարգացող երկրներին [55]:

Հայաստանում ևս չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացությունը և մահացությունը ունեն աճի միտում. 2013թ. տվյալներով մեր երկրում չարորակ ուռուցքներով հիվանդացությունը կազմել է 241 նոր դեպք՝ յուրաքանչյուր 100000 բնակչի հաշվարկով, այն դեպքում, երբ 2000 թվականին այս ցուցանիշը կազմել է 169[2]:

Չնայած չարորակ ուռուցքների վաղ հայտնաբերման և ախտորոշման բնագավառում գրանցված լուրջ հաջողություններին [122], դեռևս բարձր է մնում այն դեպքերի տեսակարար կշիռը, երբ հիվանդության ախտորոշման պահին արդեն առկա են հեռակա մետաստազներ: Համաձայն Բժշկական ուռուցքաբանության եվրոպական ընկերակցության (ESMO) տվյալների կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների 5-10%-ը ախտորոշման պահին ունեն հեռակա մետաստազներ [29], իսկ կոլոռեկտալ քաղցկեղի դեպքում այս թիվը կազմում է 25% [163]: Ըստ ամերիկյան աղբյուրների, առաջնային մետաստատիկ թոքի քաղցկեղը կազմում է նոր ախտորոշված դեպքերի 57%-ը, իսկ շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ախտորոշման պահին հեռակա մետաստազներ հայտնաբերվում են ավելի քան 5% դեպքերում [77]: Մեր հանրապետությունում շուրջ 43-46% դեպքերում չարորակ նորագոյացությունները հայտնաբերվում են ուշ փուլերում [1], և հիվանդների զգալի մասը ունենում են հեռակա մետաստազներ:

Միաժամանակ, ըստ բազմաթիվ աղբյուրների, արմատական բուժում ստացած հիվանդների շուրջ 30-50%-ի մոտ հետագայում դիտվում է հիվանդության առաջընթաց՝ հեռակա մետաստազների զարգացման ձևով [29, 52, 163]: Նշվածի հետ համահունչ են A. Konski-ի [91] և P. Truntzer-ի [157] տվյալները, ըստ որոնց ուռուցքաբանական հիվանդների 50-60%-ի մոտ հիվանդության այս կամ այն փուլում զարգանում են հեռակա մետաստազներ:

Այս դեպքերում բուժումը սովորաբար կրում է ամոքիչ (պալիատիվ) բնույթ, այսինքն՝ նրա նպատակը ոչ թե հիվանդի առողջացումն է, այլ նրա կյանքի տևողության հնարավոր երկարաձգումը և կյանքի պատշաճ որակի պահպանումը [54, 141]:

Վերջինս, ինչպես հայտնի է, ներկայումս համարվում է այս հիվանդների բուժման արդյունքի գնահատման գլխավոր վերջնարդյունքներից (endpoint) մեկը, որը իր կարևորությամբ զիջում է միայն ընդհանուր ապրելիությանը [3, 80]:

Տարածուն ուռուցքային պրոցեսի առավել հաճախ դիտվող դրսևորումներից մեկը ոսկրերի մետասթատիկ ախտահարումն է (ՈՄԱ), որը տարբեր օրգանների մետասթատիկ ախտահարումների շարքում զբաղեցնում է երրորդ տեղը ՝ զիջելով միայն թոքերի և լյարդի ախտահարումներին [178]: Ըստ տարբեր հեղինակների, այն կլինիկորեն արտահայտվում է բոլոր ուռուցքաբանական հիվանդների 14-70%-ի մոտ, իսկ աուտոպսիոն տվյալներով՝ հանդիպում է կրծքագեղձի, շագանակագեղձի և թոքի քաղցկեղից մահացածների 70-85%-ի մոտ [78, 169]: Զգալի հաճախությամբ ՈՄԱ դիտվում է նաև երիկամների, վահանաձև գեղձի, միզապարկի քաղցկեղի և այլ ուռուցքների դեպքում [35], ինչպես նաև չբացահայտված առաջնային օջախից (3-5%)[148]: ՈՄԱ-ը 65-75% դեպքերում արտահայտվում է ցավով, ինչպես նաև հաճախ հանգեցնում է այնպիսի դրսևորումների և լուրջ բարդությունների, ինչպիսիք են ախտաբանական կոտրվածքները, ողնուղեղի և խոշոր նյարդաբների ճնշումը, հիպերկալցեմիան և արտահայտված ֆունկցիոնալ խանգարումները [15, 102]: Այս առումով, ՈՄԱ- ը հանդիսանում է մետասթատիկ ուռուցքներով հիվանդների կյանքի որակի վրա ազդող հիմնական գործոններից մեկը, սահմանափակելով նրանց կյանքի ֆիզիոլոգիական, ֆունկցիոնալ և սոցիալ-հոգեբանական հարմարավետությունը:

Վերջին 2 տասնամյակներում քիմիաթերապիայի և համակարգային հակաուռուցքային ներգործության այլ եղանակների բուռն զարգացման շնորհիվ դիտվում է քաղցկեղի մետասթատիկ ձևերով, այդ թվում՝ և ոսկրային մետասթազներով հիվանդների կյանքի տևողության զգալի մեծացում, որի հետ կապված մեծանում է նաև ամոքիչ բուժման կարիք ունեցող հիվանդների թիվը [32, 128, 155]:

Ճառագայթային բուժումը իր ուրույն տեղն ունի ՈՄԱ-ով հիվանդների ամոքիչ բուժման մեջ, հանդիսանալով ոսկրային մետասթազների տեղային բուժման առավել լայնորեն կիրառվող

եղանակը: Ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետությունը ոսկրային մետաստազների դեպքում հասնում է 66-90%-ի՝ տարբեր հեղինակների տվյալներով, ընդ որում, այս հիվանդների 25-50%-ի մոտ դիտվում է լիարժեք հակացավային էֆեկտ [54, 105, 108]: Կասեցնելով ոսկրի քայքայումը և նպաստելով ախտահարված ոսկրային կառուցվածքների վերականգնմանը [162], ճառագայթային բուժումը կանխում է նաև ոսկրային մետաստազների հետ կապված ծանր բարդությունների առաջացումը: Դեպքերի զգալի մասում, ռադիոթերապիան ապահովում է խանգարված ֆունկցիաների մասնակի կամ լրիվ վերականգնում, կամ կանխում է ֆունկցիոնալ խանգարումների հետագա խորացումը [145]: Տարբեր աղբյուրների համաձայն ՈՄԱ-ի կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժումը կազմում է տարբեր ռադիոթերապևտիկ կլինիկաների ծանրաբեռնվածության 10-40%-ը [58, 78]:

Մեր կլինիկայում ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում են ստանում տարեկան 70-120 հիվանդներ, ինչը կազմում է ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր թվի 6-11%-ը:

Վերջին տարիների մի քանի վերլուծություններ վկայում են նաև ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման բարձր տնտեսագիտական նպատակահարմարության մասին [19, 92, 164]:

Թեև ոսկրային մետաստազների բուժման դեպքում ամոքիչ ռադիոթերապիայի արդյունավետությունը կասկած չի հարուցում, այս հիմնախնդրին վերաբերվող բազմաթիվ առանցքային հարցեր մնում են վիճելի: Մասնավորապես, բազմաթիվ հակասություններ կան ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումների առումով, իսկ գիտական գրականության տվյալները ռադիոթերապիայի անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոնների վերաբերյալ՝ խիստ սակավ են [27, 115, 173, 176]: ՈՄԱ ամոքիչ ճառագայթային բուժման համար առաջարկված են ավելի քան 100 բաժնևորման ռեժիմներ, սակայն տարբեր կլինիկական իրադրություններում այս կամ այն բաժնևորման ռեժիմի կիրառման վերաբերյալ դեռևս չկա ընդհանուր մոտեցում [53, 81]: Յստակեցված չեն նաև ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման արդյունքի գնահատման չափանիշները [115]: Պատկերն ավելի է

խտանում, եթե հաշվի առնենք, որ մինչ այժմ գոյություն չունի ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ընդունված պրոգնոստիկ դասակարգում [112], թեև ըստ հետազոտողների մեծամասնության՝ այս հիվանդների բուժման եղանակների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի բուժման ակնկալվող արդյունավետության և հիվանդի ակնկալվող ապրելիության վրա, այսինքն՝ բուժման տակտիկան պետք է համապատասխանի սպասվող պրոգնոզին: Մինչդեռ, ոսկրային մետաստազներով հիվանդները պրոգնոստիկ տեսանկյունից ներկայացնում են խիստ անհամասեռ կլինիկական կոնտինգենտ, որոնց ապրելիությունը տատանվում է շաբաթներից մինչև տարիներ, իսկ նրանց ճառագայթային բուժման նպատակները կարող են լինել ցավի որոշ մեղմացումից մինչև ոսկրային օջախի լիարժեք տեղային վերահսկողություն:

Թերևս սա է վերջին 2-3 տասնամյակներում ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման հարցերին վերաբերվող հիմնարար և կլինիկական հետազոտությունների թվի կտրուկ աճի պատճառը: Այսպես, եթե ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման տարբեր բաժնևորման ռեժիմներ համեմատող ռանդոմիզացված հետազոտությունների թիվը մինչև 2003 թվականը եղել է 12 [151], ապա 2014թ. տվյալներով նման կլինիկական հետազոտությունների թիվը գերազանցել է 30-ը [81], ինչը մեկ անգամ ևս ընդգծում է ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման հիմնախնդիրների արդիականությունը:

Հետազոտության նպատակը

Ներկա հետազոտության նպատակը ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդների ճառագայթային բուժման մոտեցումների օպտիմալացումն է՝ ամոքիչ ռադիոթերապիայի արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության համար մի շարք հիմնական կլինիկական գործոնների պրոգնոստիկ նշանակության ուսումնասիրման և համալիր գնահատման միջոցով:

Հիմնական խնդիրները

1. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի ճառագայթային ուռուցքաբանության բաժանմունքում ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների կլինիկական տվյալների վերլուծություն:

2. Ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության համար մի շարք հիմնական կլինիկական գործոնների նշանակության վերլուծություն և գնահատում:

3. Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների ընդհանուր ապրելիության վրա ազդող կլինիկական գործոնների վերլուծություն և գնահատում:

4. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության և ընդհանուր ապրելիության միջև կապի ուսումնասիրում և գնահատում:

5. Կատարված վերլուծության հիման վրա ճառագայթային բուժման ակնկալվող անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության պրոգնոստիկ գործոնների համալիրի (պրոգնոստիկ մոդելի) մշակում:

6. Ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումների, օպտիմալ բաժնևորման ռեժիմների, գումարային օջախային դոզայի, ճառագայթման մեթոդիկայի ընտրության ալգորիթմի մշակում՝ առաջարկվող պրոգնոստիկ մոդելի հիման վրա:

Թեմայի գիտական նորույթը

Ժամանակակից գիտական գրականության մեջ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության վրա ազդող կլինիկական գործոնների մասին տվյալները սակավ են: Ոչ միանշանակ են նաև տվյալները հիվանդների ընդհանուր ապրելիության պրոգնոստիկ գործոնների վերաբերյալ: Մշակված պրոգնոստիկ մոդելը հնարավորություն է տալիս ճառագայթային բուժում ստացող ոսկրային հիվանդներին

խմբավորել ըստ ակնկալվող ապրելիության, ըստ էության՝ ծառայելով որպես այդ հիվանդների պրոգնոստիկ դասակարգման հիմք: Առաջարկվում է ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումների որոշման, բաժնևորման ռեժիմի, ճառագայթահարման մեթոդիկայի ընտրության նոր ալգորիթմային մոտեցում՝ հիմնված հիվանդների ակնկալվող ապրելիության և ռադիոթերապիայի ակնկալվող հակացավային էֆեկտի պրոգնոստիկ գնահատման վրա:

Գործնական նշանակությունը

Համապատասխան պրոգնոստիկ գործոնների վրա հիմնված ալգորիթմային մոտեցումը ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման վերաբերյալ որոշում կայացնելիս կնպաստի վերջինիս անհատականացմանը, ռիսկին և հիվանդության պրոգնոզին հարմարեցված (risk- and prognosis-adapted) բուժական մոտեցումների մշակմանը, հետևաբար՝ ամոքիչ բուժման որակի բարելավմանը: Ճառագայթային բուժման ցուցումների, օպտիմալ բաժնևորման եղանակի, ճառագայթահարման տեխնիկայի ընտրության համար ունիֆիկացված ալգորիթմի ներդրումը կարող է նպաստել նաև ռադիոթերապևտիկ սուղ ռեսուրսների օպտիմալ օգտագործմանը:

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը

Աշխատանքը բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսություն է: Կազմված է ներածությունից, երեք գլուխներից, ամփոփումից, եզրահանգումներից, գործնական առաջարկություններից, հավելվածից և գրականության ցանկից: Աշխատանքում ներկայացված են 1 նկար, 30 աղյուսակներ, և 39 գծապատկերներ: Գրականության ցանկում ընդգրկված են 178 աղբյուրներ:

ԳԼՈՒԽ I. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. *Ոսկրային մետաստազների տարածվածությունը*

Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարումը (ՈՄԱ) տարածուն ուռուցքային պրոցեսի առավել հաճախ դիտվող դրսևորումներից է, որն իր հաճախությամբ երրորդն է տարբեր օրգանների մետաստատիկ ախտահարումների շարքում, զիջելով միայն թոքերի և լյարդի ախտահարմանը [11, 26, 75]: Տարբեր հեղինակների տվյալներով այն կլինիկորեն դրսևորվում է ուռուցքաբանական հիվանդների 14-70%-ի մոտ, իսկ աուտոպսիոն տվյալներով՝ հանդիպում է կրծքագեղձի, շագանակագեղձի և թոքի քաղցկեղից մահացածների 70-85%-ի մոտ [8, 73, 78, 169] (Աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1.

Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման հաճախությունը տարբեր տեղակայման ուռուցքների դեպքում ըստ աուտոպսիոն տվյալների [8]

Ուռուցքի տեղակայումը	**Ոսկրային մետաստազների հաճախությունը (%)**
Կրծքագեղձ	47-85
Շագանակագեղձ	54-85
Թոքեր	32-64
Վահանագեղձ	28-60
Երիկամ	33-60
Արգանդի վզիկ	50
Միզապարկ	42
Լյարդ	16
Ձվարաններ	9
Կերակրափող	5-7
Ուղիղ աղի	8-13

Այն փաստը, որ կրծքագեղձի, թոքի և շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդացությունը կազմում է չարորակ ուռուցքներով հիվանդացության շուրջ 45%-ը աշխարհում, մեկ

անգամ ևս ընդգծում է ոսկրային մետաստազների հիմնախնդրի արդիականությունը ժամանակակից ուռուցքաբանության մեջ [13, 80]:

Ոսկրային մետաստազների տարածվածության մասին հստակ տվյալները բացակայում են: Օրինակ՝ ԱՄՆ-ում, համաձայն տարբեր աղբյուրների, տարեկան դիտվում են 280000-600000 ոսկրային մետաստազներով հիվանդներ, ինչը կազմում է այդ երկրում գրանցված առաջնային քաղցկեղային հիվանդների թվի 20-40%-ը [43, 76, 96, 111]: Միաժամանակ հաստատված է, որ կախված ՈՄԱ-ն պատճառ հանդիսացող չարորակ ուռուցքների տարածվածության պրոֆիլից, տարբեր երկրներում ոսկրային մետաստազների հանդիպման հաճախությունը տատանվում է լայն սահմաններում:

Վերջին 2 տասնամյակներում դիտվում է քաղցկեղի մետաստատիկ ձևերով, այդ թվում՝ և ոսկրային մետաստազներով հիվանդների կյանքի տևողության զգալի մեծացում: Օրինակ՝ համաձայն Giordano et al-ի 2004թ.-ի տվյալների, կրծքագեղձի մետաստատիկ քաղցկեղով հիվանդների մահվան ռիսկը նվազում է տարեկան 1-2%-ով [61]: Հետազոտողների հիմնական մասի կարծիքով այս երևույթի հիմքում ընկած քիմիաթերապիայի և համակարգային հակաուռուցքային ներգործության այլ եղանակների բուռն զարգացումը, ինչպես նաև մետաստազների վաղ հայտնաբերումը՝ ժամանակակից ախտորոշիչ մեթոդների և ալգորիթմների շնորհիվ [30, 96, 128]: Մետաստատիկ ուռուցքներով հիվանդների ապրելիության աճի հետ մեկտեղ մեծանում է նաև ամոքիչ բուժման կարիք ունեցող հիվանդների թիվը [35, 128, 155]: Այս հանգամանքը ևս վկայում է ոսկրային մետաստազներով հիվանդների բուժմանը վերաբերվող խնդիրների մեծ արդիականության մասին:

1.2. Ոսկրային մետաստազների առաջացման մեխանիզմները և տեսակները

Ոսկրային մետաստազների առաջացման նման հաճախությունը պայմանավորված է մի շարք գործոններով: Կարևոր գործոններից է կարմիր ոսկրածուծով հարուստ ոսկրային հյուսվածքի բարձր արյունամատակարարումը, որով մասնակիորեն կարելի է բացատրել մետաստատիկ օջախների առաջացումը հատկապես այս հատվածներում [110]: Բացի այդ, ուռուցքային բջիջները արտադրում են ադհեզիվ

մոլեկուլներ, որոնք ապահովում են նրանց ֆիքսումը ոսկրածուծի ստրոմալ բջիջներին և ոսկրային մատրիքսին: Վերջիններիս հետ փոխազդեցությունը խթանում է ուռուցքային բջիջների կողմից ոսկրի ռեզորբցիան գործարկող և անգիոգենիկ գործոնների արտադրությունը, որոնք նպաստում են ոսկրային հյուսվածքի լիզիսին և ուռուցքային հյուսվածքի աճին: Ոսկրի ռեզորբցիայի արդյունքում արտազատվում են մեծ քանակով աճի գործոններ, այդ թվում փոխարկող աճի գործոն (TGF-β), I և II տիպի ինսուլինանման աճի գործոն, ֆիբրոբլաստային աճի գործոն, թրոմբոցիտ կախյալ աճի գործոն, ոսկրաառաջացմանը մասնակցող պրոտեիններ, որոնք իրենց հերթին բարենպաստ միջավայր են ապահովում ուռուցքային բջիջների աճի և բազմացման համար: Այս, այսպես կոչված “սերմի և հողի հիպոթեզը”, առաջարկվել է Պեջետի կողմից 1889թ.՝ հետագայում հաստատվելով փորձարարական մոդելներով [132]:

Այսպիսով, ոսկրային մետաստազների առաջացումը ուռուցքային բջիջների և օրգանիզմի միջև փոխազդեցության բազմափուլ և բազմագործոն պրոցես է: Բջջային ինվազիան և միգրացիան, բջիջ-մատրիքս և բջիջ-բջիջ ադհեզիան, էնդոթելիալ բջիջների հետ փոխներգործությունը, աճի գործոնների արտադրությունը և ներգործությունը ուռուցքային բջիջների վրա, կարևոր գործոններ են մետաստազավորման պրոցեսում, իսկ առանցքային էֆեկտորներն են հանդիսանում ոսկրային հյուսվածքի բջջային կազմի հիմնական բաղադրիչները՝ **օստեոկլաստները և օստեոբլաստները** [31, 80, 140]:

Ոսկրային մետաստազները կարող են լինել **օստեոլիտիկ** կամ **օստեոբլաստիկ**: Ըստ էության, այս դասակարգումը ներկայացնում է ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման ժամանակ ոսկրային հյուսվածքի վերամոդելավորման խանգարումների ծայրագույն տարբերակները, սակայն հաճախ հիվանդների մոտ ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարումը կրում է **խառը** բնույթ՝ մեկ կամ մյուս բաղադրիչի գերակշռմամբ [18]: Այսպես, թեև կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում մետաստազները սովորաբար ունեն **օստեոլիտիկ բնույթ**, սակայն հիվանդների 15-20%-ի մոտ կարող է լինել օստեոբլաստիկ մետաստազների գերակշռում: Հենց օստեոբլաստիկ պրոցեսների առկայությունն է հնարավոր դարձնում մետաստատիկ օջախների

հայտնաբերումը ոսկրային համակարգի ռադիոնուկլիդային հետազոտության ժամանակ [42, 45]: Շագանակագեղձի քաղցկեղին բնորոշ են գերազանցապես օստեոբլաստիկ մեթաստազները, այնուամենայնիվ ախտահարված հյուսվածքում նկատվում է նաև ոսկրային հյուսվածքի ակտիվ ռեզորբցիա, որի վկայությունն է հանդիսանում ոսկրերի ռեզորբցիան արգելակող պրեպարատների արդյունավետությունը՝ ցավի մեղմացման և ախտաբանական կոտրվածքների կանխարգելման առումով [38, 63, 132]:

1.3. Կլինիկան և ախտորոշման եղանակները

Դեպքերի մեծամասնությունում ոսկրային մետաստազները լինում են բազմակի, իսկ մենահատ (սոլիտար) մետաստազներ հայտնաբերվում են ոչ ավել քան 10-30% դեպքերում [85, 143]: Մետաստատիկ օջախների 80%-ը տեղակայվում են առանցքային կմախքում՝ ողնաշարում և կոնքի ոսկրերում [54, 80]:

ՈՄԱ-ը կլինիկորեն արտահայտվում է ցավով, ինչպես նաև հաճախ հանգեցնում է այնպիսի դրսևորումների և լուրջ բարդությունների, ինչպիսիք են ախտաբանական կոտրվածքները, ողնուղեղի և խոշոր նյարդաբների ճնշումը և հիպերկալցեմիան, արտահայտված ֆունկցիոնալ խանգարումները [15, 40, 80]:

Ցավը ոսկրային մետաստազների ամենահաճախ հանդիպող կլինիկական ախտանիշն է, որը դիտվում է հիվանդների ավելի քան 75%-ի մոտ [54, 84]: Մյուս կողմից, ոսկրային մետաստազները հանդիսանում են ցավի ամենահաճախ դիտվող պատճառը՝ չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների մոտ [110]: Ընդունված է պայմանականորեն առանձնացնել ոսկրային ցավի 2 բաղադրիչ՝ “կենսաբանական ցավ” որը պայմանավորված է մեթաստատիկ օջախի միկրո-միջավայրում առկա փոփոխություններով և քիմիական ցավային ռեցեպտորների գրգռումով, և “մեխանիկական ցավ” մեխանիկական ցավային ռեցեպտորների գրգռմամբ՝ ուռուցքային զանգվածի կողմից ճնշման, ոսկրերի միկրո- և մակրոկոտրվածքների պատճառով [130, 162]: Կլինիկական տեսանկյունից աս ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ տարբերում են ցավի երկու տեսակ: Առաջինը շարունակական, անընդմեջ, սովորաբար բութ

բնույթի ցավ է, որը ժամանակի ընթացքում գնալով սաստկանում է: Երկրորդ տիպի ցավը առաջանում է շարժումների և դիրքի փոփոխությունների պատճառով, սովորաբար կրում է նոպայաձև և սուր բնույթ [123]:

Ախտաբանական կոտրվածքները որոշ դեպքերում կարող են լինել ոսկրի մետաստատիկ ախտահարման առաջին նշանը: Համաձայն Bocchi-ի (1998թ.) և Buggay-ի (2003թ.) տվյալների, ախտաբանական կոտրվածքների հաճախականությունը ՈՄԱ-ի ժամանակ կազմում է 9-29% [22, 25]: Առավել հաճախ ախտաբանական կոտրվածքների հանգեցնում են օստեոլիտիկ մետաստազները, չնայած, որ օստեոբլաստիկ մետաստազների դեպքում ևս տուժում է ոսկրի մեխանիկական ամրությունը, ինչը կարող է բերել ախտաբանական կոտրվածքների զարգացման: Տարբեր տեղակայման ուռուցքների շարքում ախտաբանական կոտրվածքների պատճառ ավելի հաճախ հանդիսանում է կրծքագեղձի մետաստատիկ քաղցկեղը: Չնայած ողների կոմպրեսիոն կոտրվածքները և կողերի կոտրվածքները ավելի հաճախ են հանդիպում [40], հիվանդների կյանքի որակի և ընդհանուր վիճակի վրա հատկապես բացասաբար են անդրադառնում երկար խողովակավոր ոսկրերի կոտրվածքները: Վերջիններս դիտվում են հիվանդների 10-20%-ի մոտ և առավել հաճախ ախտահարում են ազդրոսկրի պրոքսիմալ հատվածները, հաճախ պահանջելով այս կամ այն ծավալի վիրաբուժական միջամտություն [17, 84]: Ուշագրավ է, որ ախտաբանական կոտրվածքների զարգացման հավանականությունը մեծանում է ոսկրային մետաստազների առկայության տևողության մեծացման հետ, ուստի այս բարդությունը առավել հաճախ է հանդիպում այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն միայն ոսկրային մետաստազներ և ավելի երկարատև ապրելիություն [40]:

Ողնուղեղի ճնշման համախտանիշը ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարման ամենածանր բարդություններից մեկն է, որը զարգանում է ուռուցքաբանական հիվանդների 5-10%-ի մոտ [99]: Ողնուղեղի ճնշման պատճառ կարող են հանդիսանալ մետաստատիկ պրոցեսի անցումը էպիդուրալ տարածություն, ինչպես նաև ողների ախտաբանական կոտրվածքների դեպքում առաջ եկող ոսկրային բեկորների տեղաշարժը և հեմատոմայի զարգացումը: Համաձայն P.

Klimo-ի և M. Schmidt-ի տվյալների (2004թ.) առավել հաճախ ողնուղեղի ճնշումը զարգանում է ողնաշարի կրծքային հատվածի մակարդակում (70%), առավել հազվադեպ՝ գոտկային (20%) և պարանոցային (10%) [88]: Կլինիկական պատկերը բնորոշվում է շարժողական, զգայական և վեգետատիվ խանգարումների և ցավային համախտանիշերով: Ախտահարման հատվածում տեղակայված ցավը հիվանդների 95%-ի մոտ հանդիսանում է ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման առաջին ախտանիշը, որը նախորդում է արմատիկային (նեյրոպաթիկ) բնույթի ցավերին: Հիվանդների 70-95%-ի մոտ դիտվում է պրոգրեսիվ մկանային թուլություն: Զգացողական խանգարումներ (պարէսթեզիա, հիպէսթեզիա, անէսթեզիա) նշում են հիվանդների կեսից ավելին: Վեգետատիվ խանգարումները արտահայտվում են կոնքի օրգանների ֆունկցիաների սուր կամ աստիճանաբար ի հայտ եկող խանգարումների ձևով, և հանդիսանում են ողնուղեղի ճնշման համախտանիշի ուշ ախտանիշ և անբարենպաստ գործոն [9, 40]:

Հիպէրկալցեմիան ՈՄԱ առավել հաճախ հանդիպող նյութափոխանակային բարդությունն է, որը զարգանում է հիվանդների մինչև 10%-ի մոտ [54] և արտահայտվում է ընդհանուր (թուլություն, դյուրհոգնելիություն), նյարդահոգեկան (քնկոտություն, շշմածություն, ապակողմնորոշվածություն, անհանգիստ քուն, դյուրագրգռություն, դեպրեսիա, մկանային հիպոտոնիա, ստուպոր, կոմա), մարսողական (ախորժակի բացակայություն, սրտխառնոց, փսխում, փորկապություն, պեպտիկ խոցեր), սիրտանոթային (առիթմիաներ, հիպերտենզիա), երիկամային (պոլիուրիա, պոլիդիպսիա, դեհիդրատացիայի նշաններ) ախտանիշերի խայտաբղետ համադրությամբ [38]:

Ոսկրային մետաստազների ախտորոշման համար առանցքային դեր ունեն ռադիոլոգիական պատկերման եղանակները [6]:

Ոսկրային մետաստազների վաղ հայտնաբերման համար կիրառվում է ոսկրերի սցինտիգրաֆիան, որի հիմքում ընկած են մետաստատիկ օջախում առկա մետաբոլիկ փոփոխությունները, ուստի այն օժտված է բարձր զգայունությամբ և թույլ է տալիս հայտնաբերել ոսկրերի մետաստատիկ օջախները՝ մի քանի ամիս ավելի վաղ, քան ոսկրում ի հայտ կգան այլ ռադիոլոգիական հետազոտություններով հայտնաբերելի կառուցվածքային

փոփոխություններ [51, 136]: Սակայն կապված այս եղանակի համեմատաբար ցածր սպեցիֆիկության հետ, հեղինակների մեծ մասը նպատակահարմար են համարում ոսկրերի սցինտիգրաֆիայով հայտնաբերված փոփոխությունների հաստատման և գնահատման համար կիրառել այլ հետազոտություններ:

Առավել մատչելի և լայնորեն կիրառվող եղանակը ոսկրերի սովորական ռենտգենյան քննությունն է, որը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել սիմպտոմատիկ օջախները, գնահատել ախտաբանական կոտրվածքների ռիսկը` ըստ ոսկրի կեղևային շերտի ընդգրկման հաստության: Սակայն ռենտգենյան հետազոտությունը ունի ցածր զգայունություն (44-50%), որի պատճառով նրա կիրառումը որպես սկրինինգային եղանակ նպատակահարմար չէ [65]:

Ներկայումս ոսկրային մետաստազների ախտորոշման համար լայնորեն կիրառվում են համակարգչային շերտագրումը (ՀՇ) և մագնիսառեզոնանսային շերտագրումը (ՄՌՏ) [80, 98, 136]: Վերջիններս հնարավորություն են տալիս լիարժեքորեն բնութագրել հայտնաբերված մետաստատիկ օջախների բնույթը, չափերը, փափուկ հյուսվածքային բաղադրիչի առկայությունը, գնահատել ախտաբանական կոտրվածքի զարգացման ռիսկը [12]:

Վերջին տարիներին լայնորեն քննարկվում է նաև պոզիտրոն-էմիսիոնային շերտագրման (ՊԷՏ) դերը` ոսկրային մետաստազների ախտորոշման հարցում: Սակայն այս եղանակի կիրառումը դեռևս սահմանափակ է` կապված հետազոտման բարձր արժեքի, սահմանափակ հասանելիության և համեմատաբար ցածր սպեցիֆիկության հետ. առավել հեռանկարային է համարվում այսպես կոչված ՊԷՏ-ՀՇ-ն` պոզիտրոն-էմիսիոնային շերտագրության և համակարգչային շերտագրության համադրումը [98, 153]:

1.4. Բուժական մոտեցումները

Ինչպես ցանկացած հեռակա մետաստազների, այնպես էլ ոսկրային մետաստազների առկայության դեպքում հիվանդների բուժումը սովորաբար կրում է պալիատիվ բնույթ, այսինքն, սակավաթիվ բացառություններով` նպատակաուղղված է կյանքի պատշաճ որակի պահպանմանը և բարելավմանը [54, 106, 109, 141]: H. H. Yu-ն և համահեղինակները ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարումների

դեպքում առանձնացնում են բուժման հետևյալ նպատակները՝ **1. Ցավի առավելագույն հսկողություն**, **2. Ֆունկցիոնալ վիճակի պահպանում և վերականգնում**, **3. կմախքի մեխանիկական կայունության պահպանում և վերականգնում**; և **4. Ուռուցքի տեղային հսկողություն** [178]: Բուժման եղանակների ընտրությունը կախված է մի շարք գործոններից՝ ներառյալ ընդհանուր կլինիկական իրավիճակը, հիվանդի կյանքի սպասվող տևողությունը ու կյանքի որակը, և պահանջում է բազմադիսցիպլինար մոտեցում՝ պատշաճ ցավազրկմամբ, համակարգային ու տեղային բուժական եղանակների համակցմամբ:

Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման դեպքում համակարգային բուժման մոտեցումները զգալի չափով պայմանավորված են առաջնային ուռուցքի բնույթից և այս կամ այն դեղամիջոցների նկատմամբ նրա զգայունությունից [4, 5, 43, 100, 178]: Կարող են կիրառվել քիմիաթերապիա, հորմոնալ բուժում, իմունաթերապիա, նշանոցային դեղամիջոցներ, ինչպես նաև սպեցիֆիկ օստեոտրոպ պրեպարատներ՝ բիսֆոսֆոնատներ և դենոսումաբ: Քիմիաթերապիայի կիրառումը ցուցված է բարձր քիմիազգայունություն ունեցող ուռուցքային հիվանդությունների ոսկրային ախտահարումների դեպքում, ինչպիսիք են լիմֆոմաները, գերմինալ բջջային ուռուցքները, միելոմային հիվանդությունը, իսկ կրծքագեղձի և շագանակագեղձի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազների համակարգային բուժման մոտեցումներում իր ուրույն տեղն ունի հորմոնալ բուժումը [41, 42]:

Բիսֆոսֆոնատների ազդեցության հիմնական մեխանիզմը նրանց կողմից օստեոկլաստներում ֆարնեզիլդիֆոսֆատսինթազա ֆերմենտի ընկճումն է [57, 62, 70], որը բերում է օստեոկլաստների հասունացման ընկճման, հասուն օստեոկլաստների ապոպտոզի, ոսկրային հյուսվածքի տարրերին՝ ուռուցքային բջիջների ադհեզիայի ընկճման, բորբոքային ցիտոկինների արտադրության ընկճման [62, 97, 133]: Սրա արդյունքում ճնշվում է ոսկրային հյուսվածքի ռեզորբցիան և ակտիվանում են ռեմիներալիզացիայի գործընթացները: Մի շարք ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններով հաստատված է, որ բիսֆոսֆոնատային բուժումը սոլիդ ուռուցքների ոսկրային մետաստազների և

միելոմային հիվանդության ոսկրային ախտահարումների դեպքում թույլ է տալիս նվազեցնել կմախքի հետ կապված բարդությունների (*Skeletal Related Events- SRE*) հաճախությունը, հետաձգել վերջիններիս առաջացման ժամկետները, ինչպես նաև դրսևորում է չափավոր հակացավային էֆեկտ [39, 100, 101, 120, 134, 135, 171]:

Վերջին տարիներին ոսկրային մետաստազների բուժման համար տարածում է գտնում **դենոսումաբ** (Prolia, Xgeva) դեղամիջոցը, որը κB միջուկային գործոնի լիգանդի ռեցեպտորների ակտիվատորի (RANKL) հանդեպ մոնոկլոնալ հակամարմին է: Մի քանի երրորդ փուլի կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների համաձայն՝ վերջինս իր հակառեզորբտիվ ազդեցությամբ չի զիջում զոլեդրոնաթթվին և կարող է կիրառվել կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, թոքի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ոսկրային մետաստազների, ինչպես նաև միելոմային հիվանդության ոսկրային ախտահարումների բուժման համար [56, 69, 149]:

Ոսկրային մետաստազների տեղային բուժման հիմնական եղանակներն են տարբեր վիրահատական միջամտությունները և հեռահար ճառագայթային բուժումը:

Վիրահատական բուժման հիմնական նպատակներն են ցավի վերացումը, ֆունկցիոնալ ակտիվության պահպանումը և վերականգնումը, ինչպես նաև ուռուցքի զգալի զանգվածի հեռացումը (դեբալկինգ), որի պայմաններում զուգահեռ կիրառվող բուժման այլ եղանակների դեպքում մեծանում է պրոցեսի տեղային վերահսկողության հավանականությունը [144]: Երկար խողովակավոր ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարումների դեպքում վիրահատության ցուցում են հանդիսանում առկա կամ սպառնացող ախտաբանական կոտրվածքները [10]: Վերջին տասնամյակների ընթացքում հոդերի և խողովակավոր ոսկրերի դիաֆիզների անհատական էնդոպրոթեզավորման մեթոդները թույլ են տալիս սեղմ ժամկետներում վերականգնել վերջույթների ֆունկցիոնալ կայունությունը, բարելավում են հիվանդների ընդհանուր վիճակը, ինչը հաճախ հնարավորություն է տալիս շարունակել կոնսերվատիվ բուժումը օպտիմալ ծավալով [17, 178]: Ողերի կոմպրեսիոն կոտրվածքների կամ դրանց սպառնալիքի դեպքում այնպիսի վիրահատական միջամտությունները, ինչպիսիք են

տրանսդերմալ վերտեբրոպլաստիկան, կիֆոպլաստիկան, դեկոմպրեսիվ լամինէկտոմիան՝ համապատասխան ֆիկսացիայով կամ առանց վերջինիս, թույլ են տալիս արագ մեղմացնել ցավը, կանխել կամ վերացնել նյարդաբանական խանգարումները [154]:

Սակայն նույնիսկ նմանատիպ վիրահատությունների դեպքում սովորաբար խորհուրդ է տրվում անցկացնել հետվիրահատական ճառագայթային բուժում [170, 178]: Հարկ է նշել նաև, որ հիվանդի կարճատև (մինչև 6 ամիս) ակնկալվող ապրելիությունը, բազմաթիվ հեռակա մետաստազների առկայությունը, ընդհանուր ոչ բավարար սոմատիկ վիճակը զգալիորեն սահմանափակում են վիրաբուժական միջամտությունների կիրառելիությունը, և նման հիվանդների մոտ ավելի նախընտրելի է համարվում բուժման կոնսերվատիվ եղանակների ընտրությունը [28]:

1.5. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժումը

Ոսկրային մետաստազների բուժման համար իոնիզացնող ճառագայթների արդյունավետության մասին առաջին գիտական տվյալները ի հայտ են եկել ռենտգենյան ճառագայթման հայտնագործումից ամիսներ անց, իսկ 1925-34թթ. Մեյոյի կլինիկայում մեծ թվով հիվանդների մոտ կատարված կլինիկական հետազոտությունից հետո ճառագայթային բուժումը դարձել է ՈՄԱ-ի բուժման ստանդարտ մոտեցում [13, 102, 124]: Ներկայումս հեռահար ճառագայթային բուժումը ոսկրային մետաստազների տեղային բուժման առավել տարածված և ունիվերսալ եղանակն է [36, 115], իսկ վերջին տարիներին կատարված մի քանի վերլուծություններ վկայում են նաև ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման բարձր տնտեսագիտական նպատակահարմարության մասին [19, 92, 164]:

ՈՄԱ կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժումը կազմում է տարբեր ռադիոթերապևտիկ կլինիկաների ծանրաբեռնվածության 10-40%-ը [58], մեր կլինիկայում տարեկան ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում են ստանում 70-120 հիվանդներ (շուրջ 6-11%): Ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետությունը ոսկրային մետաստազների դեպքում հասնում է 66-90%-ի՝ տարբեր հեղինակների տվյալներով,

ընդ որում, այս հիվանդների 25-50%-ի մոտ դիտվում է լիարժեք ցավազրկող էֆեկտ[54, 67, 105, 108]:

Կասեցնելով ոսկրի հետագա քայքայումը և նպաստելով ախտահարված ոսկրային կառուցվածքների վերականգնմանը, ճառագայթային բուժումը կանխում է այնպիսի ծանր բարդությունների զարգացումը, ինչպիսիք են ախտաբանական կոտրվածքները, ողնուղեղի և պերիֆերիկ նյարդաբների ճնշումը [81]: Դեպքերի զգալի մասում, ռադիոթերապիան ապահովում է խանգարված ֆունկցիաների մասնակի կամ լրիվ վերականգնում, կամ կանխում է ֆունկցիոնալ խանգարումների հետագա խորացումը: Լայն դաշտերով ռադիոթերապիան և ռադիոնուկլիդային թերապիան դրսևորում են նաև որոշակի համակարգային ներգործություն` որոշ չափով կրճատելով ոսկրային մետաստազների նոր օջախների զարգացման հաճախությունը [7, 71, 119]:

Չնայած այն հանգամանքին, որ ոսկրային մետաստազների բուժման դեպքում ամոքիչ ռադիոթերապիայի արդյունավետությունը կասկած չի հարուցում, մի շարք առանցքային հարցեր, որոնք վերաբերվում են ճառագայթային բուժման ցուցումներին, ճառագայթահարման օպտիմալ դոզայի և բաժնևորման ընտրությանը, արդյունքի գնահատման չափանիշներին, որոշակի կանխատեսական գործոնների նշանակությանը` ճառագայթային բուժման օպտիմալ տակտիկայի որոշման հարցում, մնում են վիճելի:

Նշանակալի է այն փաստը, որ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման համար առաջարկված են բաժնևորման ավելի քան 100 տարբեր ռեժիմներ` միանգամյա 3 Գրեյից մինչև 60 Գրեյ` 30 սեանսների ընթացքում [53, 81], և օպտիմալ բաժնևորման հարցը տարբեր կլինիկական իրադրություններում մնում է չճշտված:

Ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ռադիոթերապիայի բաժնևորմանը վերաբերվող գրեթե բոլոր (ավելի քան 30) ռանդոմիզացված հետազոտությունները, վերջին 15 տարվա ընթացքում հրապարակված 4 մետաանալիզները խոսում են այն մասին, որ միանգամյա 8Գր դոզայով ճառագայթումը իր հակացավային ազդեցությամբ չի զիջում բաժնևորված սխեմաներին (3Գր x10, 4-5Գր x 4-6)[34, 36, 48, 49, 54, 81, 104, 151, 172, 177]: Միաժամանակ,

հետազոտողների մեծ մասը նշում է, որ միանգամյա ճառագայթումից հետո բազմակի անգամ ավելի հաճախ է լինում կրկնակի ճառագայթման անհրաժեշտություն, և որոշ չափով ավելի բարձր է լինում ախտաբանական կոտրվածքների հաճախությունը: Հետազոտությունների մեծ մասում խոսվում է նաև միանգամյա ճառագայթման առավելության մասին` միջոցների օպտիմալ տնօրինման, հիվանդի համար հարմարավետության առումով [78, 104, 151, 165, 167]:

Հիմնվելով այս տվյալների վրա, մի շարք հեղինակներ ներկայումս միանգամյա 8Գր դոզայով ճառագայթահարումը առաջարկում են ընտրել որպես ստանդարտ մոտեցում ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մեծամասնության ամոքիչ ճառագայթային բուժման համար [34, 53, 151, 165]:

Սակայն, ըստ վերջին տասնամյակում անցկացված մի քանի խոշոր միջազգային հարցումների, ռադիոթերապևտների միայն 11-42%-ն են նախընտրում միանգամյա բաժնևորումը առօրյա պրակտիկայում, և իրադրությունը այս ժամանակահատվածում էապես չի փոխվել: Այսպես` 30Գր-ը 10 ֆրակցիայով` հանդիսանում է ԱՄՆ-ում և Ասիայի երկրներում ամենատարածված ռեժիմը, Կանադայում և Ավստրալիայում ընդունված է 4Գր x5 ռեժիմը, և միայն արևմտյան Եվրոպայի որոշ երկրներում է միանգամյա 8Գր-ը հանդիսանում ստանդարտ մոտեցում [165]: Այս կամ այն բաժնևորման նախընտրելը մեծապես պայմանավորված է նաև այնպիսի գործոններով, ինչպիսիք են տվյալ կլինիկայում ընդունված մոտեցումները, տվյալ երկրում ճառագայթային ուռուցքաբանության ֆինանսավորման առանձնահատկությունները, ճառագայթային ուռուցքաբանների այս կամ այն երկրում կրթություն ստանալու հանգամանքը և այլն: Բացի դրանից, բժիշկների կողմից բաժնևորման եղանակի ընտրության վրա զգալի ազդեցություն ունեն նաև հիվանդի ընդհանուր վիճակը, ոսկրային մետաստազների տեղակայումը և քանակը, հիվանդի սպասվող ապրելիությունը և հիվանդության ու բուժման ելքը կանխորոշող այլ գործոններ [53]: Հետաքրքիր է, որ չնայած միանգամյա ճառագայթահարումը ավելի կարճատև է և հարմար հիվանդների համար, նրանց մեծամասնությունը ևս նախընտրում է բաժնևորված ճառագայթահարումը [23, 142, 152]:

Հարկ է նշել նաև, որ միանգամյա ճառագայթման ռեժիմներ համեմատող հետազոտություններում գնահատված չէ 8 Գրեյից բարձր միանվագ դոզաների կիրառման արդյունավետությունը [48]:

Ոսկրային մետաստազների ռադիոթերապիայում “դոզա-էֆեկտ” կախյալության առկայության վերաբերյալ հետազոտությունների տվյալները ևս բավականին հակասական են:

Անցած դարի 90-ականներին կատարված 2 ռանդոմիզացված հետազոտություններ, որոնք համեմատում էին միանգամյա ճառագայթահարման տարբեր ռեժիմների հակացավային ազդեցությունը ոսկրային մետաստազների դեպքում [74, 79], հայտնաբերել են ավելի մեծ դոզաների (8Գր) առավելությունը ավելի փոքր դոզաների նկատմամբ (4Գր, 6Գր): Լիարժեք հակացավային էֆեկտի համար հստակ “դոզա-էֆեկտ” կախյալության առկայության մասին են վկայում նաև Ben-Jozef et all-ի հետազոտության արդյունքները, ըստ որի 19,5Գր-ից ավել կենսաբանական արդյունավետ դոզայով (ԿԱԴ - BED) ճառագայթահարման ռեժիմները ցուցաբերում են ավելի լավ հակացավային ազդեցություն, քան ավելի ցածր (≤14,4Գր) ԿԱԴ-ով սխեմաները, և 90Գր-ից բարձր ԿԱԴ-ի դեպքում լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը կարող է հասնել 90%-ի [20]: Սակայն, ինչպես նշվեց, դոզայի բաժնևորման տարբեր բազմաֆրակցիոն ռեժիմներ համեմատող կլինիկական հետազոտությունների մեծ մասը նման հստակ “դոզա-էֆեկտ” կախյալություն հակացավային ազդեցության առումով չեն բացահայտել:

Մյուս կողմից, բուժման արդյունավետության գնահատման այլ չափանիշների ընտրության դեպքում, բարձր դոզայով բաժնևորված ռեժիմները ցուցաբերում են ավելի բարձր արդյունավետություն: Օրինակ, S. Koswig-ի և V.Budach-ի (1999թ.) տվյալներով, ամոքիչ ճառագայթային բուժումից հետո ոսկրային հյուսվածքի ռեկալցիֆիկացիան ավելի բարձր է բազմաֆրակցիոն ռեժիմների կիրառման դեպքում (173%՝ 3Գրx10 ռեժիմի դեպքում և 120%՝ մեկանգամյա 8Գր-ի դեպքում, p<0,0001) [93]:

Նույնը կարելի է ակնկալել, եթե որպես վերջնարդյունք (endpoint) դիտվի ուռուցքային պրոցեսի տեղային վերահսկումը, քանի որ, համաձայն ժամանակակից ռադիոկենսաբանության

սկզբունքների, վերջինիս բնորոշ է հստակ "դոզա-էֆեկտ" կախյալությունը: Սա նշանակում է, որ եթե ռադիոթերապիայի նպատակը լոկ ցավի մեղմացումը չէ, բայց նաև ուռուցքային պրոցեսի տեղային վերահսկումը, ոսկրի կայունացումը և ամրացումը, ապա ավելի բարձր գումարային դոզայով բաժնևորված ռեժիմները կարող են ապահովել ավելի լավ արդյունք:

Այսպես, համաձայն Rades et al-ի հետազոտության, որը ընդգրկել է ողնուղեղի ճնշման համախտանիշով ուղեկցվող ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ 1852 հիվանդների, ռադիոթերապիայի երկարատև կուրսերը ապահովում են ավելի լավ տեղային արդյունք, քան կարճատև կուրսերը, ուստի հեղինակները սպասվող երկարատև ապրելիությամբ հիվանդների բուժման համար ավելի նախընտրելի են համարում ավելի բարձր գումարային դոզայով բաժնևորված կուրսերի անցկացումը [127, 129]: Վերջիններիս առավելության մասին են խոսում նաև Niibe et al-ի հետազոտության արդյունքները, համաձայն որի, կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ մենահատ ոսկրային մետաստազների բուժման համար ավելի բարձր դոզայով ճառագայթահարումը կարող է ապահովել ավելի երկարատև ու կայուն արդյունք [116]: Ավելի բարձր գումարային դոզայով բաժնևորված ճառագայթային բուժումը գերադասելի է նաև ոսկրերի սպառնացող կամ կայացած ախտաբանական կոտրվածքների դեպքում` վիրահատական ֆիկսացիայից հետո կամ ինքնուրույն բուժման ձևով [66]:

Ուստի, ոսկրային մետաստազներով հիվանդի ճառագայթային բուժման մասին որոշում կայացնելիս անհրաժեշտ է անհատական մոտեցում` հաշվի առնելով առկա պրոգնոստիկ գործոնները, որոնք կանխորոշում են հիվանդի սպասվող ապրելիությունը և հաշվի են առնում բուժման անմիջական նպատակները և ակնկալվող արդյունավետությունը: Նման մոտեցում է առաջարկվում, օրինակ, Ճառագայթային Ուռուցքաբանության Գերմանական Ընկերության (DEGRO) 2009թ. հրապարակած գործնական ուղեցույցում, ըստ որի ճառագայթահարման միանգամյա կամ բաժնևորված տարբեր ռեժիմների (1 x 8Գրեյ, 5 x 4Գրեյ, 10 x 3Գրեյ, 15 x 2,5Գրեյ, 20 x 2Գրեյ) ընտրությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազների, ինչպես նաև ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշի

դեպքում պետք է կատարվի անհատականորեն՝ ելնելով *տարբեր բուժական իրավիճակներից և նպատակներից* [146]:

1.6. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության վրա ազդող գործոնները

Ինչպես արդեն նշվել է, ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետությունը ոսկրային մետաստազների դեպքում հասնում է 66-90%-ի՝ տարբեր հեղինակների տվյալներով, ընդ որում, այս հիվանդների 25-50%-ի մոտ դիտվում է լիարժեք ցավազրկող էֆեկտ [54, 67, 105, 108]: Միաժամանակ, հետազոտողների մեծ մասը գտնում է նաև, որ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցությունը չունի հստակ կախվածություն ճառագայթման դոզայից, և 8Գր միանգամյա ճառագայթման դեպքում “ընդհանուր” և “լիարժեք հակացավային էֆեկտ” դիտվում է գործնականում նույն հաճախությամբ, ինչպես մուլտիֆրակցիոն ռեժիմների դեպքում [34, 36, 48, 49, 54, 104, 151, 172, 177]: Սակայն, ժամանակակից գրականության մեջ խիստ սակավ են տվյալները ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետության վրա ազդող կլինիկական այլ գործոնների վերաբերյալ:

Մի շարք աղբյուրներ վկայում են այն մասին, որ ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական ցավազրկող էֆեկտը կախված է առաջնային ուռուցքի տեղակայումից: Մասնավորապես, ըստ B. Jeremic-ի և համահեղինակների տվյալների [79], ոսկրային մետաստազների միանվագ 4-8Գր դոզայով ճառագայթումից հետո ընդհանուր հակացավային էֆեկտը կազմել է կրծքագեղձի և շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ 72% և 74%, իսկ թոքի, երիկամի և ուղիղ աղու քաղցկեղով հիվանդների մոտ՝ համապատասխանաբար 61%, 60% և 54%: Տարբերությունը վիճակագրական հավաստիության չի հասել, ինչը ըստ հեղինակների, կապված է եղել խմբերում հիվանդների փոքր քանակի հետ: G. Arcangeli-ի և համահեղինակների հետազոտության տվյալներով [16] կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, թոքի քաղցկեղի և այլ ուռուցքների ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման արդյունքում ցավի մեղմացում դիտվել է համապատասխանաբար 85%, 90%, 51% և 61% դեպքերում, ընդ որում,

տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն հավաստի: Միաժամանակ, հավաստի տարբերություն է դիտվել նաև "լիարժեք հակազդային էֆեկտի" առումով: Ըստ Dutch Bone Metastasis Trial-ի արդյունքների, կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, թոքի քաղցկեղի և այլ ուռուցքների ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման դեպքում "ընդհանուր հակազդային էֆեկտը" կազմել է համապատասխանաբար 76%, 78%, 60% և 62%, ընդ որում, "լիարժեք էֆեկտ" դիտվել է 44%, 41%, 24% և 16% դեպքերում, սակայն հրապարակման մեջ բացակայում են վիճակագրական հավաստիության տեստավորման վերաբերյալ տվյալները [147]: Միաժամանակ, հեղինակները նշում են, որ բուժման արդյունքի կախվածություն ոսկրային մետաստազների տեղակայումից ևս չի դիտվել:

Տարիքի նշանակությունը ՈՄԱ ճառագայթային բուժման անմիջական հակազդային արդյունավետության համար ուսումնասիրվել է S. Campos-ի և համահեղինակների հետազոտությունում [27]: Հեղինակները հանգել են այն եզրակացության, որ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության համար տարիքը հավաստի դեր չունի: Միաժամանակ, այս հետազոտության տվյալներով ճառագայթային բուժման անմիջական հակազդային էֆեկտը հավաստիորեն կախված է եղել հիվանդների ընդհանուր վիճակից, և ըստ Կարնոֆսկու սանդղակի 60% և ցածր գնահատված հիվանդների մոտ այն կազմել է շուրջ 44%, իսկ 70% գնահատված հիվանդների մոտ՝ 57-68%:

Ճառագայթային բուժման անմիջական հակազդային էֆեկտի համար հիվանդների ընդհանուր վիճակի պրեդիկտիվ նշանակության մասին վկայում է նաև Arcangeli-ի և համահեղինակների հետազոտությունը [16], ըստ որի ավելի բարվոք վիճակում գտնվող հիվանդների մոտ (0-1՝ ըստ ECOG սանդղակի) շուրջ 1,8 անգամ ավելի հաճախ է դիտվել "լիարժեք հակազդային արդյունք", քան մյուս հիվանդների մոտ ($p<0,001$):

Ուշագրավ է, որ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետությունը ուսումնասիրող այլ աղբյուրներ չեն անդրադարձել նշված խնդրին:

Անցած դարի ութսունականներին հրատարակված մեկ աշխատանքի արդյունքների համաձայն, ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետությունը կախված է եղել նախքան բուժումը ցավի ուժգնությունից, և մեղմ ցավերի դեպքում “լիարժեք հակացավային էֆեկտ” դիտվել է ավելի մեծ հաճախությամբ, քան ինտենսիվ ցավերի դեպքում [156]: Ըստ նույն աղբյուրի, ճառագայթային բուժմանը նախորդող և ուղեկցող դեղորայքային բուժումը որևէ կերպ չի անդրադարձել հակացավային էֆեկտի զարգացման հաճախության վրա: Սակայն, այս առումով ևս, ավելի համոզիչ տվյալներ ժամանակակից գրականության մեջ գտնելու մեր փորձերը եղան անարդյունավետ:

ՈՄԱ ճառագայթային բուժման հակացավային էֆեկտի համար այլ կլինիկական գործոնների նշանակությանը անդրադարձող գիտական տվյալներ ևս մենք չկարողացանք գտնել մեզ հասանելի գրական աղբյուրներում:

Այսպիսով, շարադրվածը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության վրա ազդող կլինիկական գործոնները ոլորտի սակավ լուսաբանված խնդիրներից են, իսկ դրանց ուսումնասիրումը կարող է նպաստել հիվանդների ամոքիչ բուժման բարելավմանը:

1.7. *Ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոնները*

R. Coleman-ի բնորոշմամբ՝ “հիվանդների մեծամասնության մոտ ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարումը քրոնիկ վիճակ է, որի հիմքում ընկած ուռուցքային հիվանդությունների առաջընթացը կանխելու և դանդաղեցնելու համար կիրառվող բուժամիջոցների զինանոցը գնալով հարստանում է” [40]:

Չնայած տարբեր առաջնային ուռուցքների դեպքում բուժական մոտեցումների առանձնահատկություններին (օրինակ՝ հակաէստրոգենային բուժում և քիմիաթերապիա՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, հակաանդրոգենային բուժում՝ շագանակագեղձի քաղցկեղի դեպքում և այլն), հիվանդների այս ստվար խումբը պահանջում է որոշակի ընդհանուր բուժական

մոտեցումներ՝ տեղային (ճառագայթային, վիրահատական և այլն) և համակարգային (բիսֆոսֆոնատներ, կորտիկոստերոիդներ, հակացավային պրեպարատներ) եղանակների անհատական զուգակցմամբ: Այս մոտեցումները մեծապես կախված են բուժման ակնկալվող արդյունավետությունից և հիվանդի սպասվող ապրելիությունից: Վերջինս, ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ խիստ տարբեր է և կախված է բազմաթիվ գործոններից:

Ապրելիության վրա ազդող գործոններից թերևս կարևորագույնը առաջնային ուռուցքի տեղակայումն է (Աղյուսակ 2):

Կրծագեղձի և շագանակագեղձի քաղցկեղի դեպքում, ոսկրային մետաստազների հայտնաբերման պահից հիվանդների կյանքի միջին տևողությունը չափվում է տարիներով [40, 41], այն դեպքում, երբ թոքի և ստամոքսի մետաստատիկ քաղցկեղով հիվանդները միջինում ապրում են մի քանի ամիս [90, 118, 158]:

Աղյուսակ 2.

Ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը տարբեր առաջնային տեղակայման ուռուցքների դեպքում

Առաջնային ուռուցք	Ընդհանուր ապրելիության մեդիանան (ամիս)	Հղում
Կրծքագեղձի քաղցկեղ	55-65	[14, 94]
Թոքի քաղցկեղ (ոչ մանր բջջային)	4,8- 7,2	[90, 158]
Շագանակագեղձի քաղցկեղ	23-36	[114, 131]
Երիկամի քաղցկեղ	12-15,8	[59, 103, 139]
Վահանաձև գեղձի քաղցկեղ (տարբերակված)	67.3	[83]

Սակայն հաճախ հիվանդները ճառագայթային բուժում են ստանում ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումից ամիսներ և տարիներ հետո, ուստի, ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների մոտ առաջնային օջախից կախված ապրելիության ցուցանիշները տարբերվում են վերը նշվածից: Օրինակ, ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած 1171 հիվանդների ընդգրկող Dutch Bone Metastasis Study (DBMS) խոշոր հետազոտության արդյունքների համաձայն, կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, թոքի քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության մեդիանան կազմել է համապատասխանաբար 15,8 ամիս, 9,2 ամիս և 3,0

ամիս [167]: Մեկ այլ խոշոր (376 հիվանդ) հետազոտության տվյալներով, ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած կրծքագեղձի, շագանակագեղձի և թոքի քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության մեդիանան կազմել է 13 ամիս, 7 ամիս և 2 ամիս [138]: Հատկանշական է, որ տերմինալ (հոսպիսային) հիվանդների ընդգրկմամբ 19 հետազոտություններից միայն 2-ն են հաստատել ապրելիության կախվածությունը առաջնային ուռուցքի տեղակայումից [33]: Այսինքն՝ ապրելիության համար առաջնային ուռուցքի պրոգնոստիկ նշանակությունը փոխվում է՝ կախված նրանից, թե ո՞ր պահից է հաշվարկվում ապրելիությունը:

Այլ (արտաոսկրային) հեռակա մետաստազների առկայությունը համարվում է ապրելիության վրա ազդող մեկ այլ անկախ գործոն՝ համաձայն հետազոտությունների մեծ մասի արդյունքների: Օրինակ, ըստ R. Coleman-ի հետազոտության [46] մետաստատիկ կրծքագեղձի քաղցկեղով 367 հիվանդների մոտ ապրելիության մեդիանան կազմել է 2,1 տարի՝ միայն ոսկրային մեթաստազների առկայության դեպքում և 1,6 տարի՝ ոսկրային և վիսցերալ մետաստազների առկայության դեպքում: Komatsu-ի տվյալներով [90] ոսկրային մետաստազներով ուղեկցվող թոքի քաղցկեղով հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 7 ամիս՝ այլ հեռակա մետաստազների բացակայության, և 3-4 ամիս՝ վիսցերալ և ուղեղային մետաստազների առկայության դեպքում: DBMS հետազոտության մեջ ընդգրկված տարբեր առաջնային ուռուցքներից ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ 342 հիվանդների տվյալներով, վիսցերալ մետաստազների բացակայության դեպքում միջին ապրելիությունը կազմել է 12,3 ամիս (10,9-13,7), իսկ վիսցերալ մետաստազների առկայության դեպքում՝ 7,2 ամիս (5,5-8,8), p<0,001[166]:

Ոչ բոլոր հետազոտություններն են հաստատում մետաստատիկ ոսկրային օջախների քանակի պրոգնոստիկ նշանակությունը հիվանդների ակնկալվող ապրելիության համար:

M. Koizumi-ի և համահեղինակների հետազոտությունը համեմատել է կրծքագեղձի քաղցկեղով 703 հիվանդների ապրելիությունը մենահատ և բազմակի մետաստազների դեպքում [89]: Ըստ

հետազոտության արդյունքների, բազմակի ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մահացության ռիսկը միջինում 1,74 անգամ գերազանցում է մենահատ մետաստազներով հիվանդների մահացությանը (95% վստահության միջակայքը՝ 1,433–2,119, P<0,001): Թոքի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների միջին ապրելիությունը՝ ըստ T. Komatsu-ի և համահեղինակների տվյալների, կազմել է 7-11 ամիս՝ մենահատ, և 5-6 ամիս՝ բազմակի մետաստազների դեպքում (P<0,03) [90]: Համահունչ արդյունքներ են գրանցվել նաև մի քանի այլ հետազոտություններում [14, 21, 85, 86, 107]: Ի տարբերություն նշվածների, ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդների ապրելիության կանխորոշիչ գործոնները ուսումնասիրող 2 այլ խոշոր հետազոտություններում ոսկրային մետաստազների թիվը էապես չի ազդել հիվանդների ապրելիության վրա [72, 166]:

Հետազոտողների մեծ մասը համակարծիք են ապրելիության համար հիվանդի ընդհանուր վիճակի և գործունակության կանխորոշիչ դերի վերաբերյալ (Աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3.

Ապրելիության կախվածությունը հիվանդների ընդհանուր վիճակից

Հետազոտման խումբը	***Քանակ***	***ECOG /KPS****	***ԱՄ*****	***1-ԱԱ***	***2-ԱԱ***	***P***	***Հղում***
Ողների մետաստատիկ ախտահարման կապակցությամբ վիրահատված հիվանդներ	544	0-2 3-4	8,9 2,9	41,2 17,5	23,8 10,6	<0,001	[107]
Ախտաբանական կոտրվածքների կապակցությամբ վիրահատված հիվանդներ	191	0-2 3-4	14,0 5,0	-	-	<0,001	[113]
Ողների մետաստատիկ ախտահարման կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդներ	342	10-40% 50-70% 80-100%	3,8 4,6 10,2	-	-	0,55 0,001	[166]
Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման կապակցությամբ վիրահատված հիվանդներ	73	0-2 3-4	15,8 7,4	-	-	0,07 (ns)	[112]
Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած թոքի քաղցկեղով հիվանդներ	132	0-1 ≥2	7,0 3,0	-	-	<0,001	[90]

*Ընդհանուր վիճակը ECOG կամ KPS սանդղակներով
** Ապրելիության մեդիանա (ամիս)

1-ԱԱ՝ 1-ամյա ապրելիություն (%), 2-ԱԱ՝ 2-ամյա ապրելիություն (%)

Ինչպես երևում է աղյուսակից, գրեթե բոլոր հետազոտությունների տվյալներով, ըստ ECOG սանդղակի 2 և ցածր գնահատված հիվանդների ապրելիության մեդիանան 2-3 անգամ ավելի բարձր է, քան 3 և ավելի միավոր գնահատված հիվանդներինը: Նման օրինաչափությունը վերաբերվում է նաև հիվանդների մեկամյա և երկամյա ապրելիությանը:

Որոշ հետազոտությունների արդյունքներ խոսում են այն մասին, որ ապրելիության կանխատեսման համար որոշակի նշանակություն կարող է ունենալ ոսկրային մետաստազների տեղակայումը: Օրինակ, ըստ Yamashita et al-ի հետազոտության, շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ, միայն կոնքի ոսկրերի և ողնաշարի գոտկային հատվածի երկրորդային ախտահարման դեպքում ապրելիությունը ավելի բարձր է, քան կմախքի այլ հատվածների ախտահարումների դեպքում [174]: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ, նույն հեղինակների մեկ այլ հետազոտության տվյալներով, գոտկա-սրբանային միացումից ցած ոսկրային մետաստազների տեղակայումը կապված է ավելի ցածր ապրելիության հետ [175]: Ըստ Suigura et al-ի հետազոտության արդյունքների, թոքի քաղցկեղով հիվանդների մոտ վերջույթների ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման դեպքում ապրելիության ցուցանիշները շուրջ 2 անգամ ավելի ցածր են, քան կմախքի այլ հատվածների ախտահարման դեպքում [150]: Սակայն այլ հետազոտություններում ապրելիության և ոսկրային մետաստազների տեղակայման միջև փոխկապակցվածություն չի հայտնաբերվել [85, 107, 127]:

Ըստ մի շարք հրապարակումների, առաջնային ուռուցքային հիվանդության ախտորոշումից հետո մինչև ոսկրային մետաստազների առաջացումը ընկած միջակայքը ևս պրոգնոստիկ նշանակություն ունի հիվանդների ապրելիության համար: Օրինակ, ըստ Komatsu et al-ի տվյալների թոքի քաղցկեղով 132 հիվանդների մոտ այդ միջակայքի մինչև 1 տարի և 1 տարուց ավել լինելու դեպքում ապրելիության մեդիանան կազմել է համապատասխանաբար 5 ամիս և 13 ամիս (p=0,006)[90]: Տարբեր առաջնային ուռուցքներից ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ 143 հիվանդների հետազոտության

տվյալներով՝ հիվանդության ախտորոշումից հետո մինչև հեռակա մետաստազավորումը ընկած կարճատև (<12 ամիս) ժամանակահատվածը կապված է մահացության շուրջ 80%-ով բարձր ռիսկի հետ (HR-1,82, p=0,0014)՝ըստ Kataoka et al-ի տվյալների [86]: Ըստ մեկ այլ հետազոտության, առաջնային հիվանդության ախտորոշումից հետո անախտադարձ միջակայքը (recurrence-free interval) պրոգնոստիկ նշանակություն ունի նաև միայն ոսկրային մետաստազներ ունեցող կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության համար [14]: Սակայն այլ հետազոտություններում ապրելիության և մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած միջակայքի միջև հավաստի կապ չի հայտնաբերվել [85, 107, 127]:

Ոչ միանշանակ են տվյալները նաև ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության վրա նախկինում անցկացված համակարգային բուժման ազդեցության վերաբերյալ: Այսպես, որոշ աղբյուրներ նշում են, որ նախկինում անցկացված համակարգային հակաքաղցկեղային բուժումը ապրելիության համար հանդիսանում է բացասական պրոգնոստիկ ինդիկատոր [85, 107, 112]: Միաժամանակ, հեղինակները նշում են, որ դա ամենևին չի նշանակում, թե նախկինում կատարված քիմիաթերապիան կրճատում է ապրելիությունը: Նման արդյունքները նրանք բացատրում են նրանով, որ սովորաբար ավելի տարածուն պրոցեսով և համեմատաբար անբարենպաստ պրոգնոզով հիվանդներն են որպես առաջնային բուժում ստանում քիմիաթերապիա, և հետագայում ոսկրային մետաստազների հայտնաբերման դեպքում քիմիաթերապիայի կիրառման հնարավորությունը լինում է խիստ սահմանափակ: Սակայն ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության գործոնները ուսումնասիրող այլ հետազոտություններում նախկինում անցկացված քիմիաթերապիան որպես անբարենպաստ պրոգնոստիկ գործոն չի դիտարկվել [121, 126, 166]:

Մի շարք հեղինակներ նշում են, որ բիսֆոսֆոնատային բուժումը կարող է բարելավել հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները կրծքագեղձի քաղցկեղով պոստմենոպաուզալ հիվանդների և շագանակագեղձի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ [44, 47]: Սակայն ռադիոթերապիա ստացող ոսկրային մետաստազներով հիվանդների

ապրելիության համար նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժման պրոգնոստիկ նշանակության վերաբերյալ տվյալները բացակայում են:

Halabi-ի և համահեղինակների հետազոտության տվյալներով [64, 87] ոսկրային մետաստազներ ունեցող շագանակագեղձի հորմոնալ-ռեզիստենտ քաղցկեղով հիվանդների մոտ ցավի ինտենսիվությունը հանդիսացել է անկախ պրեդիկտիվ գործոն՝ ընդհանուր ապրելիության համար, և ինտենսիվ ցավերի դեպքում հիվանդների մահացության ռիսկը շուրջ 41% -ով ավելի բարձր է եղել, քան մեղմ ցավերի դեպքում (p<0,001): Ցավի ինտենսիվությունը կապված է եղել ընդհանուր ապրելիության հետ նաև DBMS խոշոր ռանդոմիզացված բազմակենտրոն հետազոտության տվյալներով [167]. միջին և ինտենսիվ ցավերի դեպքում հիվանդների մահացության ռիսկը գերազանցել է մեղմ ցավերով հիվանդների մահացության ռիսկին համապատասխանաբար 30%-ով և 40%-ով: Նույն հետազոտության տվյալներով, հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը կախված է եղել նաև կիրառվող ցավազրկող դեղորայքի բնույթից և քանակից: Նշվածը թույլ է տալիս ենթադրել, որ ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը ընդհանուր ապրելիության համար կարող է հանդիսանալ պրոգնոստիկ գործոն: Սակայն ժամանակակից գիտական գրականության մեջ ՈՄԱ-ով հիվանդների մոտ ընդհանուր ապրելիության համար ցավի նշանակությունը բազմակողմանիորեն լուսաբանող հրատարակումներ մենք չկարողացանք գտնել:

Ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոններն ուսումնասիրող մի շարք հետազոտություններում հիվանդների տարիքը և սեռը ևս դիտարկվում են որպես պրոգնոստիկ գործոն ակնկալվող ապրելիության համար (Աղյուսակ 4):

ՈՄԱ-ով հիվանդների ապրելիության կանխատեսման համար որոշակի նշանակություն կարող են ունենալ նաև մի շարք ընդհանուր լաբորատոր ցուցանիշներ [107, 112, 113, 121]: Ըստ Nathan et al-ի հետազոտության տվյալների, ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ վիրահատված 73 հիվանդների մոտ պերիֆերիկ արյան մեջ մինչև 100գ/լ և 100գ/լ-ից ավել հեմոգլոբինի պարունակության դեպքում ապրելիության մեդիանան կազմել է

համապատասխանաբար 3,7 ամիս և 21,9 ամիս (p=0.01) [112]: Համաձայն Penel et al-ի տվյալների, ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության համար պրոգնոստիկ անբարենպաստ ցուցանիշներ են հիպոալբումինեմիան, հիպոնատրեմիան և տրոմբոցիտոզը [121]: Մեկ այլ հետազոտության տվյալներով ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարման կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների մոտ հիպերկալցիեմիան հանդիսանում է վիճակագրորեն հավաստի անբարենպաստ պրոգնոստիկ գործոն [107]:

Աղյուսակ 4.

Ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված տարիքից և սեռից

Հետազոտվող խումբը (աղբյուրը)	**Գործոն**		**Միջին ապրելիություն (ամիս)**	**MS** (ամիս)**	**1 ԱԱ (%)**	**2 ԱԱ (%)**	**P**
Թոքի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազներով հիվանդներ [150]	Տարիք	≥60 <60	9,1 10,4	- -	27,1 32,6	- -	0,38
	Սեռ	Իգ. Ար.	13,0 7,9	- -	39,3 25,8	- -	0,02
Ողնաշարի մետաստազների կապակցությամբ ՌԹ ստացած հիվանդներ [107]	Տարիք	>70 ≤70	- -	3,7 6,6	20,5 35,8	14,6 19,9	0,001
	Սեռ	Իգ. Ար.	- -	7,5 4,4	40,8 23,8	23,7 13,9	<0,001
Շագանակագեղձի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազներով հիվանդներ [68]	Տարիք	<60 60-80 >80	- - -	17,0 62,5 48,5	88,9 87,7 87,5	38,1 77,9 87,5	0,028
	Սեռ	-	-	-	-	-	-

** Ապրելիության մեդիանան
1-ԱԱ՝ 1-ամյա ապրելիություն
2-ԱԱ՝ 2-ամյա ապրելիություն

1.8. Պրոգնոստիկ սանդղակներ

Ոսկրային մետաստազների օպտիմալ բուժման տակտիկայի որոշման նպատակով առաջարկված են պրոգնոստիկ արժևորման մի շարք սանդղակներ, որոնց թվում են Տոկուհաշիի, Տոմիտայի, Վան դեր Լինդենի, Բաուերի, Կատագիրիի սանդղակները [10, 85, 95]:

Տոկուհաշիի սանդղակը, որը առաջարկվել է ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդների բուժման տակտիկայի որոշման համար, ընդգրկում է 6 պրոգնոստիկ ցուցանիշներ՝ հիվանդի ընդհանուր վիճակը ըստ Կարնոֆսկու սանդղակի, արտաողնաշարային ոսկրային մետաստազների առկայությունը, ախտահարված ողների թիվը, վիսցերալ մետաստազների

առկայությունը, առաջնային օջախի տեղակայումը, նյարդաբանական դեֆիցիտի առկայությունը [50, 125, 161]: Ցուցանիշներից յուրաքանչյուրը գնահատվում է 0-ից մինչև 2 միավոր (առաջնային օջախի տեղակայումը՝ 0-5 միավոր), որոնց գումարային արժեքով գնահատվում է հիվանդի կյանքի սպասվող տևողությունը (0-8 միավոր՝ <6 ամիս, 9-11 միավոր՝ 6-12 ամիս, 12-15միավոր՝ >12 ամիս): Վերջինիցս ելնելով, որոշվում է տվյալ հիվանդի օպտիմալ բուժական տակտիկան:

Տոմիտայի սանդղակը ևս կիրառվում է ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդների սպասվող կյանքի տևողության գնահատման նպատակով. այս դեպքում օգտագործվում են 3 ցուցանիշներ՝ ուռուցքի աճի բնույթը (դանդաղ, միջին արագությամբ և արագ աճող ուռուցքներ), վիսցերալ մետաստազների առկայությունը (“վերահսկելի” և “անվերահսկելի”) և ոսկրային մետաստազների թիվը (սոլիտար, մեկուսացված կամ բազմակի) [159, 160]: Հարկ է նշել, որ երկու սանդղակներն էլ, մշակվել են միայն վիրահատական բուժում ստացած համեմատաբար փոքր թվով (համապատասխանաբար 64 և 67) հիվանդների տվյալների ռետրոսպեկտիվ վերլուծության հիման վրա, վերաբերվում են միայն ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդներին, ուստի ռադիոթերապիայում նրանց կիրառումը սահմանափակ է:

Ի տարբերություն նախորդ մոդելների, Բաուերի սանդղակը մշակված է ինչպես ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարմամբ, այնպես էլ արտաողնաշարային ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության կանխատեսման նպատակով [95]: Ընդգրկված են 5 պրոգնոստիկ պարամետրեր՝ վիսցերալ մետաստազների բացակայությունը (0 - 1 միավոր), ախտաբանական կոտրվածքի բացակայությունը (0 - 1 միավոր) թոքի քաղցկեղի բացակայությունը (0 - 1 միավոր), կրծքագեղձի, երիկամի քաղցկեղի, լիմֆոմայի կամ միելոմային հիվանդության առկայությունը (1 միավոր), սոլիտար ոսկրային մետաստազի առկայությունը (0 - 1 միավոր): Բաուերի սանդղակը ևս մշակված է համեմատաբար քիչ թվով (88) վիրաբուժական հիվանդների ռետրոսպեկտիվ վերլուծության հիման վրա:

Վան դեր Լինդենի կողմից առաջարկված պրոգնոստիկ արժևորման սանդղակը արժանի է հատուկ ուշադրության նրանով, որ

մշակված է խոշոր ռանդոմիզացված պրոսպեկտիվ հետազոտության տվյալների հիման վրա, որում ընդգրկվել են ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարման կապակցությամբ միայն ճառագայթային բուժում ստացած 342 հիվանդներ [166]: Այս մոդելում հիվանդի ապրելիության կանխորոշման համար կիրառվում են 3 պարամետրեր՝ հիվանդի ընդհանուր վիճակն ըստ Կարնոֆսկու (0-2 միավոր), առաջնային օջախի տեղակայումը (0-3 միավոր) և վիսցերալ մետաստազների առկայությունը (0-1 միավոր): Հիվանդի ապրելիության պրոգնոստիկ արժեքը (prognostic score of survival) որոշվում է համապատասխան միավորների գումարով, ըստ որի, հիվանդները բաժանվում են 3 (A- 0-3 միավոր, B - 4-5 միավոր, C -6 միավոր) պրոգնոստիկ խմբերի՝ համապատասխանաբար 4,8 ամիս (95% CI՝ 3,8 – 5,7), 13,1 ամիս (11,3 – 14,8) և 18,3 ամիս (15,2 – 21,4) միջին ապրելիությամբ: Սակայն այս հետազոտությունը չի ընդգրկել արտաողնաշարային ոսկրային մետաստազներով հիվանդներին, ողնուղեղի ճնշման համախտանիշով ուղեկցվող դեպքերը, ինչպես նաև երիկամի քաղցկեղով, մելանոմայով տառապող հիվանդներին:

2005թ. Կատագիրիի կողմից առաջարկվել է պրոգնոստիկ արժևորման մեկ այլ համակարգ, որը մշակվել է ինչպես վիրահատական այնպես էլ կոնսերվատիվ բուժում ստացած ոսկրային մեթաստազներով 350 հիվանդների տվյալների վերլուծության հիման վրա [85] (Աղյուսակ 5):

Համաձայն այս մոդելի, ապրելիության համար հավաստի պրոգնոստիկ գործոններ են հանդիսանում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը ըստ Eastern Cooperative Oncology Group-ի (ECOG), վիսցերալ կամ գլխուղեղային մետաստազների առկայությունը, նախկինում անցկացված քիմիաթերապիան և բազմակի ոսկրային մետաստազների առկայությունը:

Սպասվող երկարատև ապրելիության դեպքում (0-2 և 3-5 միավոր) հեղինակները գերադասելի են համարում վիրահատական բուժումը՝ մետաստատիկ ուռուցքի հեռացմամբ և համապատասխան ռեկոնստրուկցիայով, ***եթե ռադիոթերապիայի անցկացումից էական արդյունք չի ակնկալվում***: Անբարենպաստ պրոգնոստիկ խմբի հիվանդների համար (6 միավոր և ավելի) որպես ոսկրային մետաստազների բուժման հիմնական տարբերակ առաջարկվում է

ճառագայթային բուժում՝ անհրաժեշտության դեպքում նվազագույն ծավալի ֆիքսող վիրահատական միջամտությամբ, իսկ ողնաշարի մետաստատիկ օջախների դեպքում՝ հիմնականում սիմպտոմատիկ միջոցառումներ:

Աղյուսակ 5.

Katagiri et all-ի պրոգնոստիկ արժևորման սանդղակը [85]

Պրոգնոստիկ գործոններ	**Միավորներ**
Առաջնային ուռուցք՝արագ աճող՝ անբարենպաստ ուռուցքներ (թոքի, ստամոքսի քաղցկեղ, հեպատոցելյուլար քաղցկեղ) դանդաղ աճող ուռուցքներ (կրծքագեղձի և շագանակագեղձի քաղցկեղ, միելոմային հիվանդություն, լիմֆոմա) միջանկյալ խումբ (սարկոմաներ և այլ առաջնային տեղակայմամբ ուռուցքներ)	3 0 2
Հիվանդի ընդհանուր վիճակը ըստ ECOG-ի՝ 3-4 0-2	 1 0
Վիսցերալ կամ գանգուղեղային մետաստազներ առկա են բացակայում են	 2 0
Նախկինում հիվանդը քիմիաթերապիա՝ ստացել է չի ստացել	 1 0
Ոսկրային մետաստազների քանակը՝ եզակի բազմակի	 1 0

Միավորներ	6ամսվա ապրելիություն	1 տարվա ապրելիություն	2 տարվա ապրելիություն
6 և ավել	31%	11%	2.3%
3-5	71%	49%	28%
2 և պակաս	98%	89%	75%

Այս հետազոտության մեջ ընդգրկված են եղել նաև միելոմային հիվանդության և չարորակ լիմֆոմաների ոսկրային ախտահարումներով հիվանդները, իսկ առաջարկված սանդղակը նախատեսված չէ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման ցուցումների և տակտիկայի ընտրության համար:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ ՈՄԱ ամոքիչ ճառագայթային բուժման ժամանակ հիվանդների ապրելիության և բուժման արդյունավետության կանխորոշիչ գործոնների

վերաբերյալ ժամանակակից գիտական գրականության տվյալները սակավ են, իսկ մի շարք դեպքերում հեղինակների կարծիքներում առկա են զգալի տարաձայնություններ:

Հաշվի առնելով որոշակի կլինիկական գործոնների հնարավոր կանխորոշիչ դերը ռադիոթերապիայի ակնկալվող արդյունքի և հիվանդի ընդհանուր ապրելիության առումով, համապատասխան պրոգնոստիկ ցուցանիշների համալիրի մշակումը կարող է ուղի հանդիսանալ ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ամոքիչ ռադիոթերապիայի անհատականացման համար: Նման պրոգնոստիկ մոդելը կարող է օժանդակել ճառագայթային բուժման ցուցումները, օպտիմալ բաժնևորման եղանակը, ճառագայթման տեխնիկան որոշելիս՝ ինչպես հիվանդի սպասվող ապրելիությանը, այնպես էլ ճառագայթահարման նկատմամբ սպասվող արդյունքին համապատասխան, այսպիսով բարելավելով հիվանդների այս ստվար զանգվածի ամոքիչ բուժման որակը:

ԳԼՈՒԽ II. ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ԵՎ ԿԻՐԱՌՎԱԾ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Հետազոտման համար նյութ են հանդիսացել ՀՀ ԱՆ Վ.Ա.Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի ճառագայթային ուռուցքաբանության բաժանմունքում 2007-2011թթ. սոլիդ ուռուցքների ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ հեռահար ճառագայթային բուժում ստացած 515 հիվանդների տվյալները: Հիվանդներին վերաբերվող հիմնական կլինիկական տվյալները ստացվել են ճառագայթային ուռուցքաբանության բաժանմունքում ներդրված տվյալների էլեկտրոնային շտեմարանից, ինչպես նաև հիվանդների դիսպանսեր հսկողության քարտերից և հիվանդության պատմագրերից: Միաժամանակ, հետազոտության պլանավորման փուլում մշակվել և 2007-2011թթ. պրոսպեկտիվ ձևով լրացվել է առանձին տվյալների շտեմարան Microsoft Excel 2007 ծրագրային փաթեթի օգնությամբ:

ՈՄԱ-ների ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար ուսումնասիրվել է հետևյալ գործոնների պրոգնոստիկ նշանակությունը.

1. Առաջնային ուռուցքի տեղակայում,
2. Տարիք,
3. Սեռ,
4. Անամնեզի տևողություն,
5. Առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատված,
6. Առաջնային օջախի վիճակ,
7. Նախկինում ստացած քիմիաթերապևտիկ բուժում,
8. Նախկինում ստացած բիսֆոսֆոնատային բուժում,
9. Արտաոսկրային (վիսցերալ) մետաստազների առկայություն,
10. Ոսկրային մետաստազների քանակ,
11. Ոսկրային մետաստազների տեղակայում,
12. Ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների առկայություն (ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշում և ախտաբանական կոտրվածքներ),

13. Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ վիրահատական բուժում,

14. Ցավի ինտենսիվություն,

15. Մինչև ճառագայթային բուժումը ցավազրկող դեղորայքի օգտագործում,

16. Հիվանդների ընդհանուր վիճակ (ըստ ECOG և Կարնոֆսկու գործունակության սանդղակների),

17. Մինչև ճառագայթային բուժումը արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակ,

18. Ամոքիչ ճառագայթային բուժման բաժնևորման ռեժիմ:

2.1. Հետազոտման մեջ ընդգրկված հիվանդների կլինիկական բնութագիրը

Ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման (Աղյուսակ 6) հետազոտված խմբում առաջին տեղում է եղել կրծքագեղձի քաղցկեղը՝ 57,1% (294 հիվանդ): Թոքի և շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդները կազմել են համապատասխանաբար 14,4% (74 հիվանդ) և 6,4% (33 հիվանդ):

Աղյուսակ 6.

Հիվանդների բաշխումը ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման

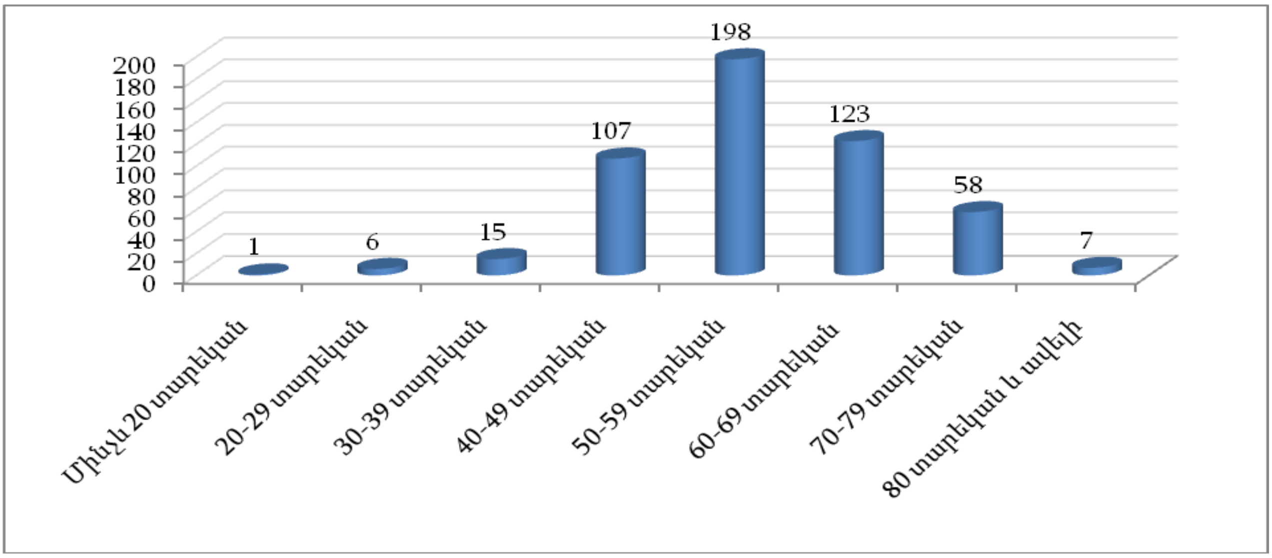
Տեղակայում	Հիվանդների քանակը	Տոկոս
Կրծքագեղձ	294	57,1
Թոք	74	14,4
Շագանակագեղձ	33	6,4
Չհայտնաբերված առաջնային օջախ (ՉԱՕ)	26	5,0
Փափուկ հյուսվածքային սարկոմա	9	1,7
Գլուխ/պարանոց	16	3,1
Կոլոռեկտալ	7	1,4
Միզապարկ	21	4,1
Երիկամ	10	1,9
Վահանագեղձ	5	1,0
Այլ տեղակայումներ	13	2,5
Ստամոքս	7	1,4
Ընդամենը	**515**	**100,0**

Այսպիսով, ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների գերակշիռ մեծամասնությունը կազմել են կրծքագեղձի, թոքի և շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդները (79%): Միզապարկի, գլխի և

պարանոցի չարորակ նորագոյացություններ ունեցել են հիվանդների համապատասխանաբար 4,1%-ը և 3,1%:

Հիվանդների շուրջ 5,0%-ի մոտ դիտվել է ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարում չհայտնաբերված առաջնային օջախից (ՉԱՕ), ինչը համահունչ է ժամանակակից գիտական գրականության տվյալներին:

Հիվանդների տարիքը տատանվել է 17-87 տարեկանի սահմաններում, միջին տարիքը կազմել է 56,3 տարեկան (միջինի ստանդարտ սխալը՝ 0,46): Հիվանդների առավելագույն քանակը դիտվել է 50-59 տարեկան տարիքային խմբում (198 հիվանդ՝38,4%), իսկ ընդհանուր առմամբ, հիվանդների գերակշիռ մեծամասնությունը (428 հիվանդ՝ 83,1%) եղել են 40-69 տարեկան (Գծապատկեր 1):



Գծապատկեր 1. Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքի

Հետագա վիճակագրական հաշվարկների համար նպատակահարմար է համարվել առանձնացնել 3 տարիքային խումբ՝ մինչև 39 տարեկան (22 հիվանդ՝ 4,3%), 40-59 տարեկան (205 հիվանդ՝ 59,2%) և 60 տարեկան ու բարձր (188 հիվանդ՝ 36,6%):

Հիվանդների բաշխումը ըստ սեռի ներկայացված է Աղյուսակ 7-ում: Հետազոտվող խմբում մեծամասնություն են կազմել կանայք՝ 65,4% (337 հիվանդ), որոնց մոտ ոսկրային մետաստազների հիմնական պատճառ է հանդիսացել կրծքագեղձի քաղցկեղը (290 հիվանդ՝ 86%): Տղամարդիկ կազմել են խմբի 34,6%-ը (178 հիվանդ): Նրանց մոտ ոսկրային մետաստազները առավել հաճախ կապված են եղել թոքի (65 հիվանդ՝ 36,5%), շագանակագեղձի (33 հիվանդ՝ 18,5%) և միզապարկի (20 հիվանդ՝11,2%) քաղցկեղի հետ:

Աղյուսակ 7.

Հիվանդների բաշխումը ըստ սեռի

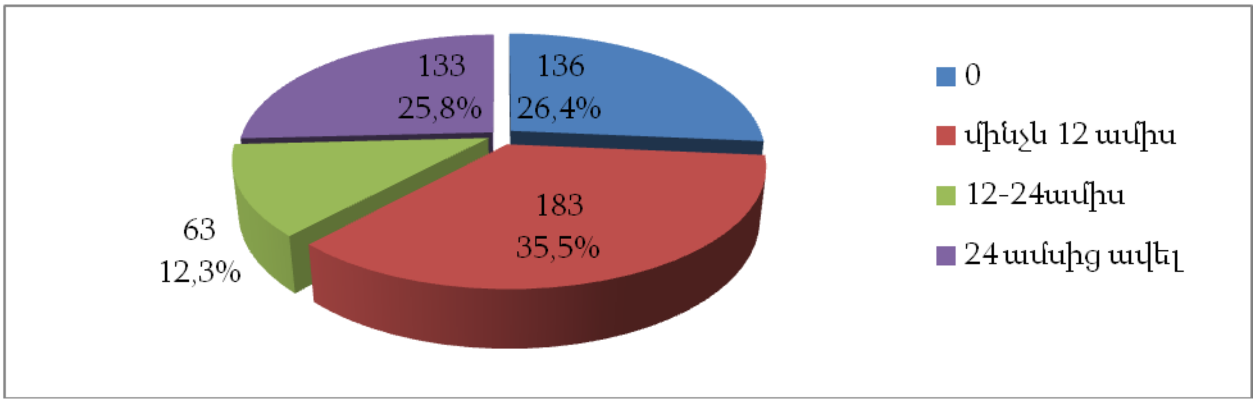
Սեռը	Հիվանդների քանակը	Տոկոս
Արական	178	34,6
Իգական	337	65,4
Ընդամենը	515	100,0

Հիվանդների գերակշիռ մեծամասնության մոտ (501 հիվանդ՝ 97,3%) չարորակ նորագոյացության ախտորոշումը հաստատված է եղել հյուսվածաբանական և/կամ բջջաբանական հետազոտություններով: 14 հիվանդների մոտ (2,7%) ախտորոշումը հիմնված է եղել կլինիկա-ռադիոլոգիական տվյալների վրա, միջդիսցիպլինար հանձնաժողովի որոշմամբ՝ կապված բիոպսիայի անհնարինության և/կամ աննպատակահարմարության հետ:

Հիվանդների անամնեզը՝ հիվանդության առաջին նշանները ի հայտ գալու պահից մինչև ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային ուռուցքաբանի խորհրդատվության դիմելը, կազմել է 1-390 ամիս, միջինը՝ 37,8 ամիս:

Հիվանդների 26,4%-ի մոտ (136 հիվանդ) ոսկրային մետաստազները հայտնաբերվել են առաջնային հիվանդության ախտորոշման փուլում, մնացած դեպքերում (379 հիվանդ՝ 73,6%) ոսկրային մետաստազներ հայտնաբերվել են առաջնային հիվանդության ախտորոշումից որոշ ժամանակահատվածից հետո: Այս “լուսավոր միջակայքը” հիվանդների մոտ տատանվել է խիստ լայն սահմաններում (1-380 ամիս), իսկ մեդիանան կազմել է 34,5 ամիս: Ըստ այս ցուցանիշի հիվանդների բաշխվածությունը հետևյալն է՝ մինչև 12 ամիս՝ 35,5% (183 հիվանդ), 12-24 ամիս՝ 12,3%՝ (63 հիվանդ) և 24 ամսից ավելի՝ 25,8% (133 հիվանդ): Նշվածը գրաֆիկորեն ներկայացված է Գծապատկեր 2-ում:

Հատկանշական է, որ դեպքերի մեծ մասում ոսկրային մետաստազները հայտնաբերվել են առաջնային հիվանդության ախտորոշումից հետո՝ առաջին 2 տարվա ընթացքում: Ուշագրավ է նաև այն, որ հիվանդների շուրջ 10,3%-ի (53 հիվանդ) մոտ ոսկրային մետաստազները ի հայտ են եկել առաջնային հիվանդության ախտորոշումից 5 և ավել տարի հետո:



Գծապատկեր 2. Առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը

Հետազոտության մեջ ներառված հիվանդներից 203-ի մոտ (39,4%) ամոքիչ ճառագայթային բուժումից առաջ կատարված կլինիկո-ռադիոլոգիական քննությունների տվյալներով առկա է եղել առաջնային օջախի լիարժեք լոկո-ռեգիոնար վերահսկում, այսինքն՝ առաջնային բուժումից հետո բացակայել են մնացորդային ուռուցքի, պրոցեսի շարունակական աճի, հիվանդության լոկո-ռեգիոնար կրկնության նշանները: Մնացած 312 (60,6%) հիվանդներից 58-ի (11,3%) մոտ առկա է եղել հիվանդության լոկո-ռեգիոնար կրկնություն, 153-ի մոտ՝ (29,7%) մնացորդային ուռուցք և պրոցեսի շարունակական աճ, 66-ը (12,8%) առաջնային ուռուցքի կապակցությամբ բուժում չեն ստացել, իսկ 35-ի (6,8%) մոտ բացակայել են առաջնային օջախի վիճակի մասին հավաստի տվյալները:

Հիվանդների 69,7%-ի մոտ (359 հիվանդ) պալիատիվ ճառագայթային բուժման ուղեգրման պահին հեռակա մետաստազները սահմանափակված են եղել միայն ոսկրային համակարգով, իսկ մնացած 30,3% (156) դեպքերում հիվանդներն ունեցել են հեռակա մետաստազներ նաև այլ օրգաններում, ընդ որում՝ հիվանդների շուրջ 7,6%-ի մոտ (39 հիվանդ) գրանցվել են արտաոսկրային հեռակա մետաստազներ 2 և ավելի օրգաններում: Վիսցերալ մետաստազների առավել հաճախադիտվող տեղակայումներն են եղել թոքերը (17,1%՝ 88 հիվանդ) և լյարդը (10,2%՝ 53 հիվանդ):

Դեպքերի 20,4%-ում (105 հիվանդ) կմախքի երկրորդային ախտահարումը կրել է մենահատ բնույթ: Բազմակի ոսկրային մետաստազներ դիտվել են հիվանդների 79,6%-ի մոտ (410 հիվանդ): Աղյուսակ 8-ում ներկայացված է հիվանդների բաշխումը ըստ

հայտնաբերված ոսկրային մետաստազների քանակի՝ տարբեր առաջնային ուռուցքերի դեպքում: Ինչպես երևում է աղյուսակից, մենահատ ոսկրային մետաստազներ համեմատաբար ավելի հաճախ են դիտվել թոքի, ստամոքսի, վահանաձև գեղձի քաղցկեղի դեպքում, իսկ շագանակագեղձի քաղցկեղի դեպքում բոլոր հիվանդները ունեցել են բազմակի մետաստազներ ոսկրերում:

Աղյուսակ 8.

Մենահատ և բազմակի ոսկրային մետաստազների բաշխվածությունը՝ տարբեր առաջնային ուռուցքների դեպքում

Առաջնային տեղակայում	Հիվանդների քանակը (%)		Ընդամենը
	Մենահատ	Բազմակի	
Կրծքագեղձ	51 (17,3%)	243 (82,7%)	**294**
Թոք	28 (37,8%)	46 (62,2%)	**74**
Շագանակագեղձ	0 (0%)	33 (100%)	**33**
Չհայտնաբերված առաջնային օջախ	3 (11,5%)	23 (88,5%)	**26**
Փափուկ հյուսվածքային սարկոմաներ	2(22,2%)	7 (77,8%)	**9**
Գլուխ/պարանոց	3 (18,8%)	13 (81,2%)	**16**
Կոլոռեկտալ	2 (28,6%)	5 (71,4%)	**7**
Միզապարկ	6 (28,6%)	15 (71,4%)	**21**
Երիկամ	2 (20,0%)	8(80%)	**10**
Վահանաձև գեղձ	2 (40,0%)	3 (60,0%)	**5**
Ստամոքս	3 (42,9%)	4 (57,1%)	**7**
Այլ սոլիդ ուռուցքներ	3 (23,1%)	10 (76,9%)	**13**
Ընդամենը	**105 (20,4%)**	**410(79,6%)**	**515**

Ողնաշարի երկրորդային ախտահարում դիտվել է հիվանդների 68,2%-ի (351 հիվանդ) մոտ: Ողնաշարի երկրորդային ախտահարմամբ հիվանդների 52,7%-ի մոտ (185 հիվանդ) մետաստատիկ օջախներ են հայտնաբերվել ողնաշարի 1 անատոմիական հատվածում, մնացած հիվանդների մոտ միաժամանակ ախտահարված են եղել 2 և ավելի հատվածներ: Ընդհանուր առմամբ հիվանդների գերակշիռ մեծամասնության (86,6%՝ 304 հիվանդ) մոտ դիտվել է ողնաշարի կրծքային և գոտկային հատվածների մետաստատիկ ախտահարում:

Պարանոցային և սրբանա-պոչուկային հատվածի ախտահարում դիտվել է համապատասխանաբար հիվանդների 18,8%-ի (66 հիվանդ) և 21,6%-ի (111 հիվանդ) մոտ:

Հետազոտման մեջ ընդրգված հիվանդների մոտ ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարումների բաշխվածությունը ամբողջությամբ ներկայացված է Աղյուսակ 9-ում:

Աղյուսակ 9

Ողնաշարի մետաստատիկ ախտահարումների բաշխվածությունը

Մետաստազների տեղակայումը ողնաշարում	**Քանակ**	**Տոկոս**
Բացակայում են	164	31,8
Պարանոցային	27	5,2
Կրծքային	70	13,6
Գոտկային	68	13,2
Սրբանա/պոչուկային	20	3,9
Պարանոցային և կրծքային	16	3,1
Կրծքային և գոտկային	71	13,8
Գոտկային և սրբանային	24	4,7
Պարանոցային և գոտկային	4	0,8
Պարանոցային, կրծքային և գոտկային	19	3,7
Ողնաշարի բոլոր հատվածների ախտահարում	32	6,2
Ընդամենը	**515**	**100,0**

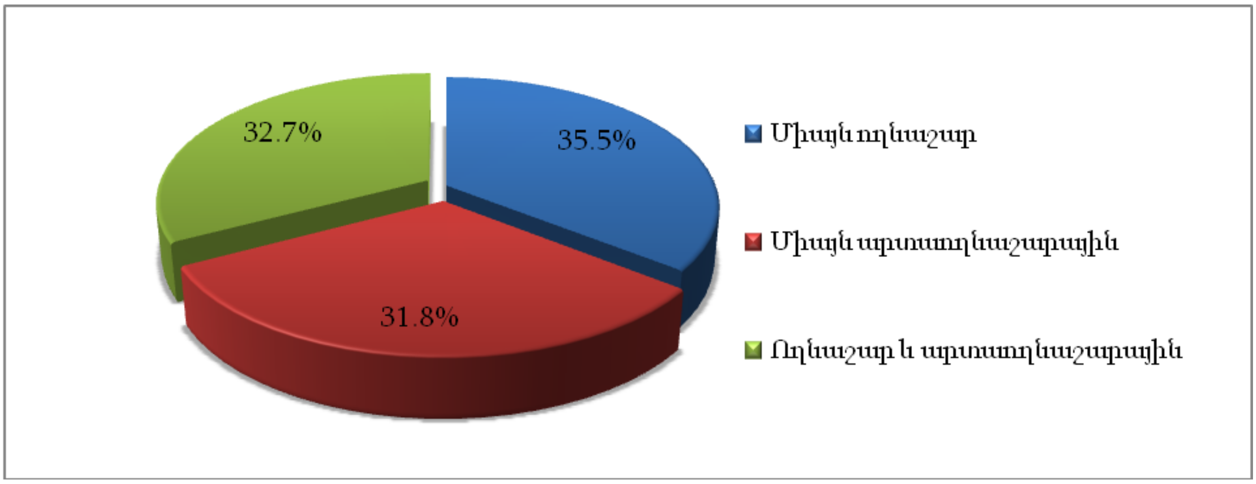
Արտաողնաշարային ոսկրային մետաստազներ ունեցել են հիվանդների 64,5%-ը (332 հիվանդ), ընդ որում, առավել հաճախ ախտահարումները տեղակայվել են կոնքի ոսկրերում և ազդրոսկրերում (Աղյուսակ 10):

Աղյուսակ 10.

Արտաողնաշարային ոսկրային մետաստազների տեղակայումը

Տեղակայում	**Քանակը**	**Տոկոս**
Կոնքի ոսկրեր	199	38,6
Ազդրոսկրեր	102	19,8
Բազկոսկրեր	52	10,1
Ուսագոտի	57	11,1
Կողեր և կրծոսկր	76	14,8
Այլ ոսկրեր	23	4,5

Այսպիսով, հիվանդների 35,5%-ի (183 հիվանդ)-մոտ ոսկրային մետաստազները տեղակայված են եղել միայն ողնաշարում, 31,8%-ի (164 հիվանդ) մոտ դիտվել են միայն արտաողնաշարային մետաստազներ, իսկ 32,7% (168 հիվանդ) դեպքերում ողնաշարային մետաստազները զուգակցված են եղել այլ ոսկրերի երկրորդային ախտահարմամբ (Գծապատկեր 3):



Գծապատկեր 3. Ոսկրային մետաստազների տեղակայումը

Ոսկրերի ախտաբանական կոտրվածքները և ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշումը հանդիսանում են ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարման հիմնական բարդությունները, որոնք զգալի կերպով սահմանափակում են հիվանդների կյանքի որակը և կարող են բացասաբար անդրադառնալ ընդհանուր ապրելիության վրա: Ճառագայթային բուժումից առաջ ախտաբանական կոտրվածք և/կամ ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշ դիտվել է հետազոտվող հիվանդների 33,4%-ի մոտ (172 հիվանդ), 66,4% դեպքերում (342 հիվանդ) ոսկրային մետաստազները որակվել են որպես “չբարդացած”, 1 հիվանդի մոտ (0,2%) վերլուծության համար բավարար տվյալները բացակայել են:

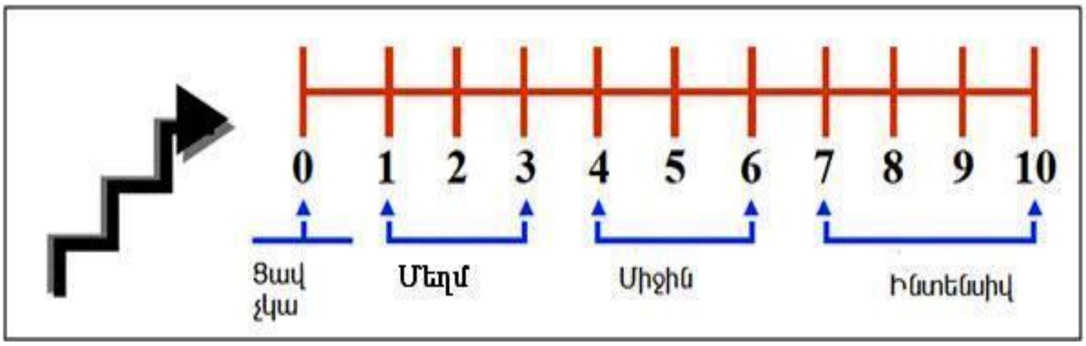
Ախտաբանական կոտրվածքներ ախտորոշվել են 21,7% դեպքերում (112 հիվանդ), որոնց մեծ մասը (15,3%՝ 79 հիվանդ) եղել են ողնաշարի կոմպրեսիոն կոտրվածքներ: Վերջիններս առավել հաճախ տեղակայվել են ողնաշարի գոտկային (43 հիվանդ) և կրծքային (32 հիվանդ) հատվածներում, իսկ 4 հիվանդի մոտ ախտաբանական կոտրվածք դիտվել է պարանոցային ողներում: Հիվանդներից 47-ի

մոտ ողների կոմպրեսիոն կոտրվածքը ուղեկցվել է ողնուղեղի ճնշման համախտանիշով:

Մինչև ճառագայթային բուժումը այլ ոսկրերի ախտաբանական կոտրվածքներ ունեցել են հիվանդների 6,4%-ը (33 հիվանդ), այդ թվում՝ ազդրոսկրի կոտրվածք՝7-ը, կողերի կոտրվածք՝ 11-ը, բազկոսկրի կոտրվածք՝ 6-ը, կոնքի ոսկրերի կոտրվածքներ՝ 6-ը, անրակի կոտրվածք՝ 3-ը:

Ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշ դիտվել է 111 դեպքում, ինչը կազմել է հետազոտվող խմբի 21,5%-ը և ողնաշարի երկրորդային ախտահարման կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների 36,5%-ը:

Գործնականում բոլոր հիվանդների մոտ հիմնական գանգատը եղել է ոսկրային ցավը: Վերջինիս գնահատման համար մենք օգտվել ենք **ցավի գնահատման թվային սանդղակից** (Numerical Rating Scale-NRS), որը ներկայումս ոսկրային մետաստազների դեպքում ցավի գնահատման առավել լայնորեն կիրառվող գործիքն է [24]: Այն 11-աստիճանային սանդղակ է, որի “զրո” արժեքը համապատասխանում է ցավի բացակայությանը, իսկ “տասը”՝ հնարավոր ամենաուժգին ցավին (Նկար 1):



Նկար 1. Ցավի գնահատման թվային սանդղակ (Numerical Rating Scale-NRS)

Ոսկրային ցավերի ինտենսիվության վերաբերյալ հավաստի տվյալներ հասանելի են եղել 515 հիվանդներից 507-ի մոտ (98,4%), 8 հիվանդի մոտ վերլուծության համար բավարար տվյալները բացակայել են: Մինչև ճառագայթային բուժումը մեղմ, միջին ուժգնության և ինտենսիվ ցավեր դիտվել են գնահատման ենթակա հիվանդների համապատասխանաբար 4,6%-ի (23 հիվանդ), 47,5 %-ի (241 հիվանդ) և 47,9%-ի (243 հիվանդ) մոտ: Ճառագայթային բուժումից հետո

մեղմ, միջին ուժգնության և ինտենսիվ ցավեր գրանցվել են համապատասխանաբար 34,3% (174 հիվանդ), 24,1% (122 հիվանդ) և 11,0% (56 հիվանդ) դեպքերում: Ճառագայթային բուժումից հետո հիվանդների 30.6%-ի (155 հիվանդ) մոտ ցավը բացակայել է: Տվյալները ներկայացված են Աղյուսակ 11-ում:

Ցավազրկող դեղորայքի կիրառման վերաբերյալ հավաստի տվյալներ ստացվել են 515 հիվանդներից 507-ի մոտ (98,4%): Աղյուսակ 12-ում ներկայացված է հետազոտվող խմբում հիվանդների բաշխվածությունը ըստ ցավազրկող դեղորայքի ընդունման:

Աղյուսակ 11.

Ցավի ուժգնությունը ըստ ցավի գնահատման թվային սանդղակի ճառագայթային բուժումից առաջ և հետո

Ցավի ուժգնությունը ըստ NRS-ի		ՌԹ-ից առաջ		ՌԹ-ից հետո	
		Բացարձակ թիվ	*Տոկոս*	*Բացարձակ թիվ*	*Տոկոս*
-	0	0	0	155	30,6
Մեղմ	1	0	0	39	7,7
	2	5	1.0	80	15,8
	3	18	3.6	55	10,8
Միջին	4	34	6.7	67	13,2
	5	95	18.7	30	5,9
	6	112	22.1	25	4,9
Ինտենսիվ	7	95	18.7	17	3,4
	8	101	19.9	23	4,5
	9	41	8.1	15	3,0
	10	6	1.2	1	0,2
Ընդամենը՝		**507**	**100**	**507**	**100,0**

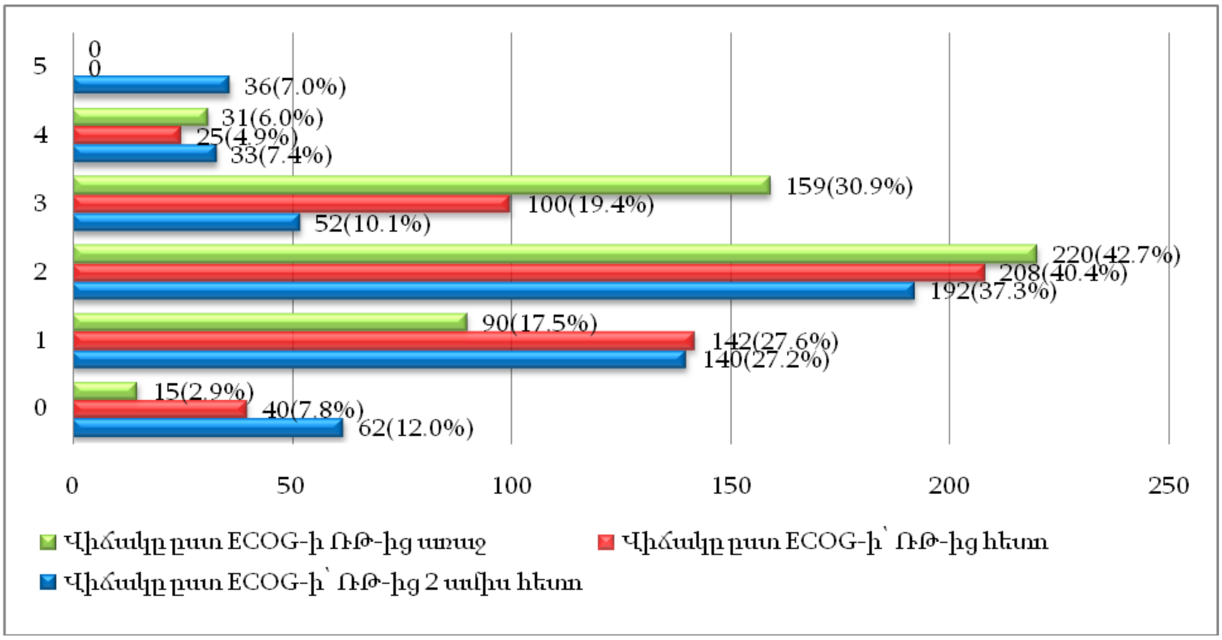
Աղյուսակ 12.

Ցավազրկողների օգտագործումը մինչև ճառագայթային բուժումը և բուժումից հետո

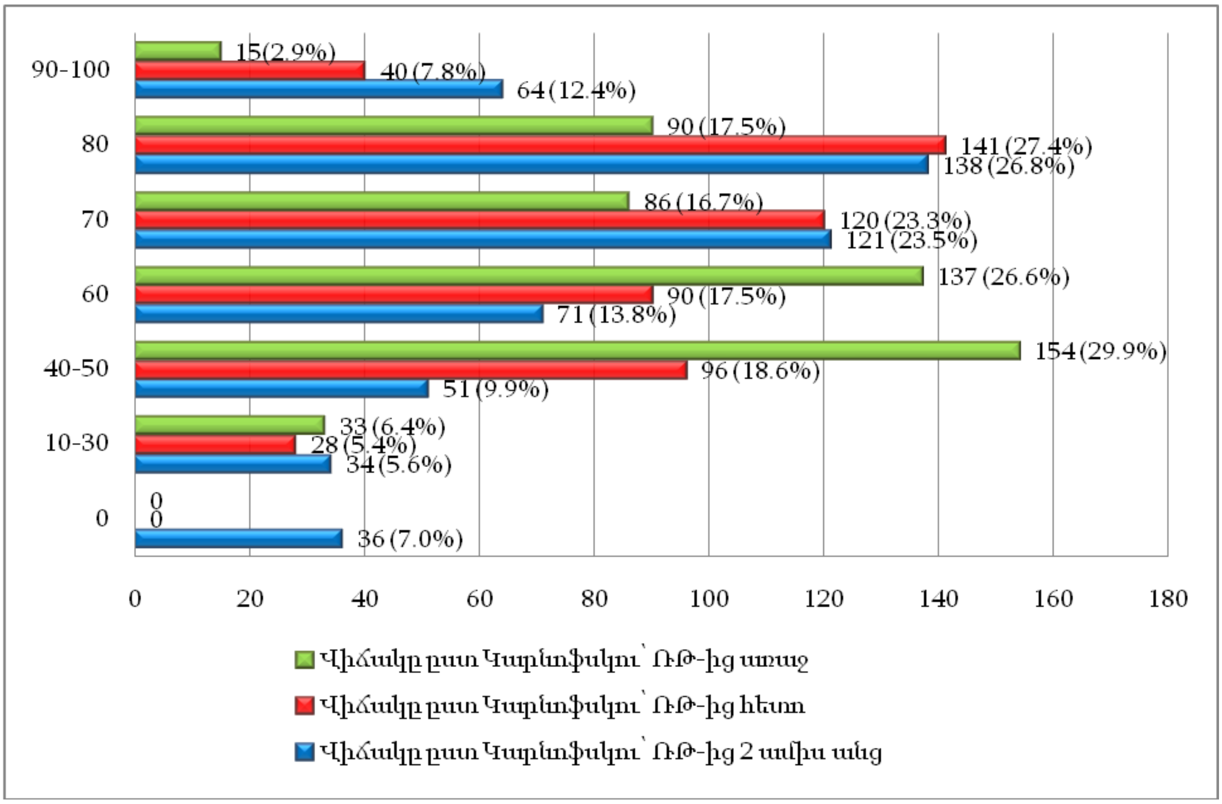
Ցավազրկողներ	Մինչև ՌԹ-ն		ՌԹ-ից հետո	
	Բացարձակ թիվ	*Տոկոս*	*Բացարձակ թիվ*	*Տոկոս*
Չի ընդունում	19	3,7	145	28,6
Ոչ նարկոտիկ	437	86,2	318	62,7
Նարկոտիկ	51	10,1	44	8,7
Ընդամենը՝	**507**	**100,0**	**507**	**100,0**

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ճառագայթային բուժումից հետո դեպքերի զգալի մասում վերացել է ցավազրկող դեղորայքի, այդ թվում և նարկոտիկների կիրառման անհրաժեշտությունը:

Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդների ապրելիության ուսումնասիրմամբ զբաղվող հեղինակների հիմնական մասը մեծ պրոգնոստիկ նշանակություն են տալիս հիվանդների ընդհանուր վիճակին: Վերջինիս գնահատումը մենք կատարել ենք Eastern Cooperative Oncology Group-ի (ECOG) և Կարնոֆսկու գործունակության սանդղակներով (Գծապատկեր 4 և 5):



Գծապատկեր 4. Հիվանդների ընդհանուր վիճակը ըստ ECOG գործունակության սանդղակի ճառագայթային բուժումից առաջ, անմիջապես հետո և 2 ամիս հետո



Գծապատկեր 5. Հիվանդների ընդհանուր վիճակը ըստ Կարնոֆսկու սանդղակի ճառագայթային բուժումից առաջ, անմիջապես հետո և 2 ամիս հետո

Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի և հիվանդների ակնկալվող ապրելիության վրա ընդհանուր վիճակի ազդեցության հետազոտման համար կատարվել է հիվանդների բաժանում 3-ական խմբի հետևյալ կերպ. ըստ ECOG սանդղակի՝ “0-2” միավոր (325 հիվանդ՝ 63,1%), “3” միավոր (159 հիվանդ՝ 30,9%), և “4” միավոր (31 հիվանդ՝ 6,0%)։ Ըստ Կարնոֆսկու սանդղակի խմբավորումն ունեցել է հետևյալ տեսքը՝ 60-100% (328 հիվանդ՝ 63,6%), 40-50% (154 հիվանդ՝ 29,9%) և 10-30% (33 հիվանդ՝ 6,4%)։

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդներից 258-ը (50,1%) նախկինում ստացել են քիմիաթերապիա, իսկ 257-ի մոտ (49,9%)՝ քիմիաթերապիա չի անցկացվել։

Մինչև ամոքիչ ռադիոթերապիայի դիմելը բիսֆոսֆոնատային բուժում ստացել են հիվանդներից 224-ը (43,5%), չեն ստացել՝ 284-ը (55,1%)։ Յոթ հիվանդի մոտ (1,4%) նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժման վերաբերյալ տվյալները բացակայել են։

Հիվանդներից 30-ը (5,8%) ճառագայթային բուժում են ստացել ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ տարբեր վիրահատական

միջամտություններից հետո, ընդ որում՝ 20 հիվանդի մոտ (3,9%) կատարվել է լամինէկտոմիա՝ ողնուղեղի ճնշմամբ ուղեկցվող ողնաշարային մետաստազների կապակցությամբ, իսկ 10 հիվանդներ (1,9%) վիրահատվել են խոշոր խողովակավոր ոսկրերի ախտաբանական կոտրվածքների կապակցությամբ: Մնացած 485 հիվանդների մոտ (94,2%) ամոքիչ ճառագայթային բուժումը հանդիսացել է ամոքիչ տեղային բուժման միակ եղանակը:

Բոլոր հիվանդները ստացել են հեռահար ճառագայթային բուժում սիմպտոմատիկ ոսկրային մետաստազների շրջանում: Յիվանդների շուրջ 95%-ի մոտ բուժումը իրականացվել է չեխական Teragam կոբալտային բուժասարքի միջոցով (հեռահար գամմա ճառագայթում, միջին էներգիան՝ 1,25ՄէՎ), մնացած հիվանդները ճառագայթահարվել են ռուսական արտադրության LUER-20M էլեկտրոնների գծային արագացուցչով (հեռահար ֆոտոնային ճառագայթում, էներգիան՝ 6ՄէՎ): Բուժման պլանավորումը իրականացվել է ճառագայթային բուժման համակարգչային պլանավորման Teraplan համակարգի օգնությամբ: Ճառագայթման ծավալների որոշման և բուժման դոզիմետրիկ պլանավորման ժամանակ մենք ուղղորդվել ենք ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման համար մշակված **Ոսկրային մետաստազների միջազգային կոնսենսուսային խմբի** (International Bone Metastases Consensus Working Party՝ IBMCWP) **հանձնարարականներով** [36]:

Դեպքերի գերակշիռ մասում (508 հիվանդ, 98,6%) ոսկրային մետաստազների ճառագայթահարման համար կիրառվել են բազմաբաժնեմասային (multifractional) ռեժիմներ, 8,0Գր միանգամյա դոզայով ճառագայթային բուժում են ստացել հիվանդների ընդամենը 1,4%-ը (7 հիվանդ):

Տարբեր ռեժիմների միջև համեմատությունների, “դոզա - անմիջական հակացավային էֆեկտ” կախվածության ուսումնասիրման համար յուրաքանչյուր բաժնևորման ռեժիմի համար հաշվարկվել է նրա կենսաբանական արդյունավետ դոզան (ԿԱԴ՝ BED, biological effective dose), օգտվելով հանրահայտ տրամաձևից [60, 82, 168]:

Յիվանդների բաշխվածությունը ըստ կիրառված բաժնևորման ռեժիմների ներկայացված է Աղյուսակ 13-ում:

Աղյուսակ 13.

Հիվանդների բաշխվածությունը ըստ կիրառված բաժնևորման ռեժիմների

Բաժնևորում	ԳՕԴ (Գրեյ)	ԿԱԴ (BED, Գրեյ) α/β=10	Բացարձակ թիվ	Տոկոս
3Գր x 10-11 սեանս	30,0-33,0	39,0 - 42,9	255	49,5
4-5Գր x 4-6 սեանս	20,0-25,0	28,0 - 37,5	190	36,9
8Գր x 1սեանս	8,0	14,4	7	1,4
Այլ ռեժիմներ	-	18,8-62,5	63	12,2
Ընդամենը	**-**	**-**	***515***	***100,0***

Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը գնահատվել է IBMCWP –ի կողմից 2002թ. ընդունված սանդղակով [37]: “Լիարժեք էֆեկտ” (Complete response, CR) համարվել է ճառագայթահարված հատվածում ցավի “զրո” արժեքը՝ առանց օգտագործվող ցավազրկող դեղորայքի քանակի մեծացման: “Մասնակի էֆեկտ” (Partial Response, PR) համարվել է ցավի նվազումը ըստ NRS սանդղակի 2 և ավելի միավորով առանց ցավազրկողների ավելացման, կամ օգտագործվող ցավազրկողների քանակի նվազումը 25 և ավելի տոկոսով՝ առանց ցավի ուժգնացման: Այսպիսով “Ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” (Overall pain response, OR) հավասար է եղել մասնակի և լիարժեք էֆեկտների գումարին (OR=CR+PR): Մնացած դեպքերը որակվել են որպես “Առաջընթաց/էֆեկտի բացակայություն” (Progression/ no response):

2.2. Հետազոտության վիճակագրական մեթոդները

Վիճակագրական վերլուծությունները կատարվել են Microsoft Excel 2007 և SPSS 20 (SPSS Inc, IBM company, Chicago, Illinois, USA) համակարգչային ծրագրային փաթեթների միջոցով:

Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության համար տարբեր գործոնների նշանակությունը գնահատվել է χ^2-տեստի միջոցով՝ որպես գնահատման ենթակա ցուցանիշներ (endpoint) ընտրելով “Լիարժեք հակացավային էֆեկտը” (CR), “Մասնակի հակացավային էֆեկտը” (PR) և “Ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” (Overal Response, OR=CR+PR):

Ըստ ցավի գնահատման թվային սանդղակի (NRS) ճառագայթային բուժումից հետո ոսկրային ցավի ուժգնության միջին

փոփոխության կախվածությունը տարբեր գործոններից գնահատվել է Ստյուդենտի T-տեստի միջոցով:

Հիվանդների ապրելիության վերլուծությունը կատարվել է Կապլան-Մեյերի մեթոդով: Ապրելիության ցուցանիշները տարբեր գործոններից կախված համեմատվել են Լոգ-ռանկ տեստի միջոցով:

Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ապրելիության պրոգնոստիկ գործոնների համալիրի (պրոգնոստիկ մոդելի) մշակման համար ընտրված պոտենցիալ պրոգնոստիկ գործոնները վերլուծվել են Կոքսի համամասնական ռիսկերի մոդելի (Cox proportional hazards model) մեթոդով: Կատարված միագործոն (univariate) վերլուծությամբ ապրելիության վիճակագրորեն հավաստի տարբերության դեպքում գործոնները ներառվել են բազմագործոն (multivariate) վերլուծության մեջ: Այն գործոնները, ըստ որոնց ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը պահպանել է վիճակագրական հավաստիությունը բազմագործոն վերլուծության արդյունքում, ընդգրկվել են պրոգնոստիկ մոդելում: Վերջինիս համար հիմք են հանդիսացել ընտրված գործոնների ռեգրեսիայի գործակիցները:

Համաձայն մշակված սանդղակի հաշվարկվել է յուրաքանչյուր հիվանդի “պրոգնոստիկ ցուցիչը”, ըստ որի հիվանդները բաշխվել են 4 պրոգնոստիկ խմբերում:

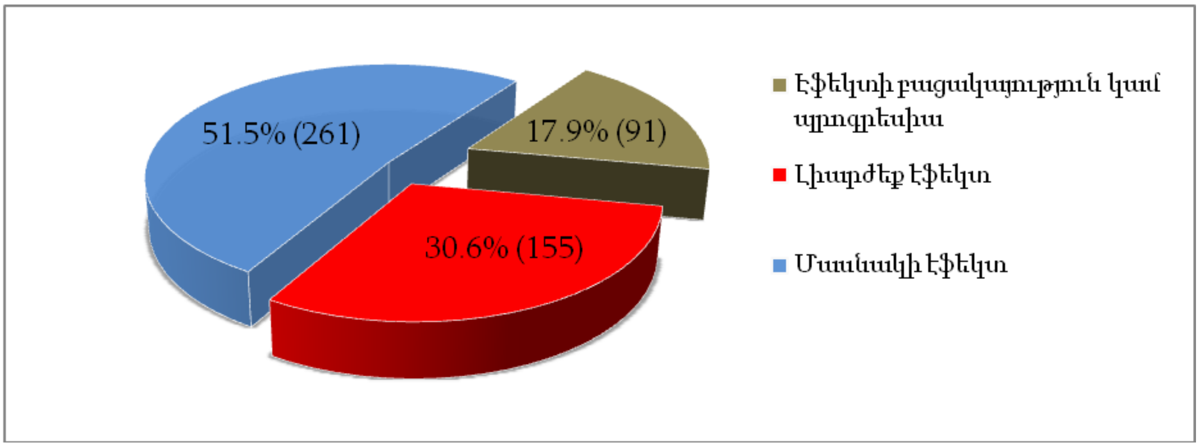
Բոլոր վիճակագրական հաշվարկներում տվյալները համարվել են հավաստի, եթե հավաստիության p գործակիցը փոքր է եղել 0,05-ից, իսկ 95% վստահության միջակայքը (ՎՄ, confidence interval) չի ներառել “1” արժեքը:

ԳԼՈՒԽ III. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

3.1. *Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը*

Հեռահար ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցության գնահատման համար հետազոտության մեջ ընդգրկված 515 հիվանդներից վերլուծության մեջ ներառվել են 507-ի տվյալները, 8 հիվանդ վերլուծությունից դուրս է մնացել՝ ցավի ինտենսիվության վերաբերյալ հավաստի տվյալների բացակայության հետ կապված:

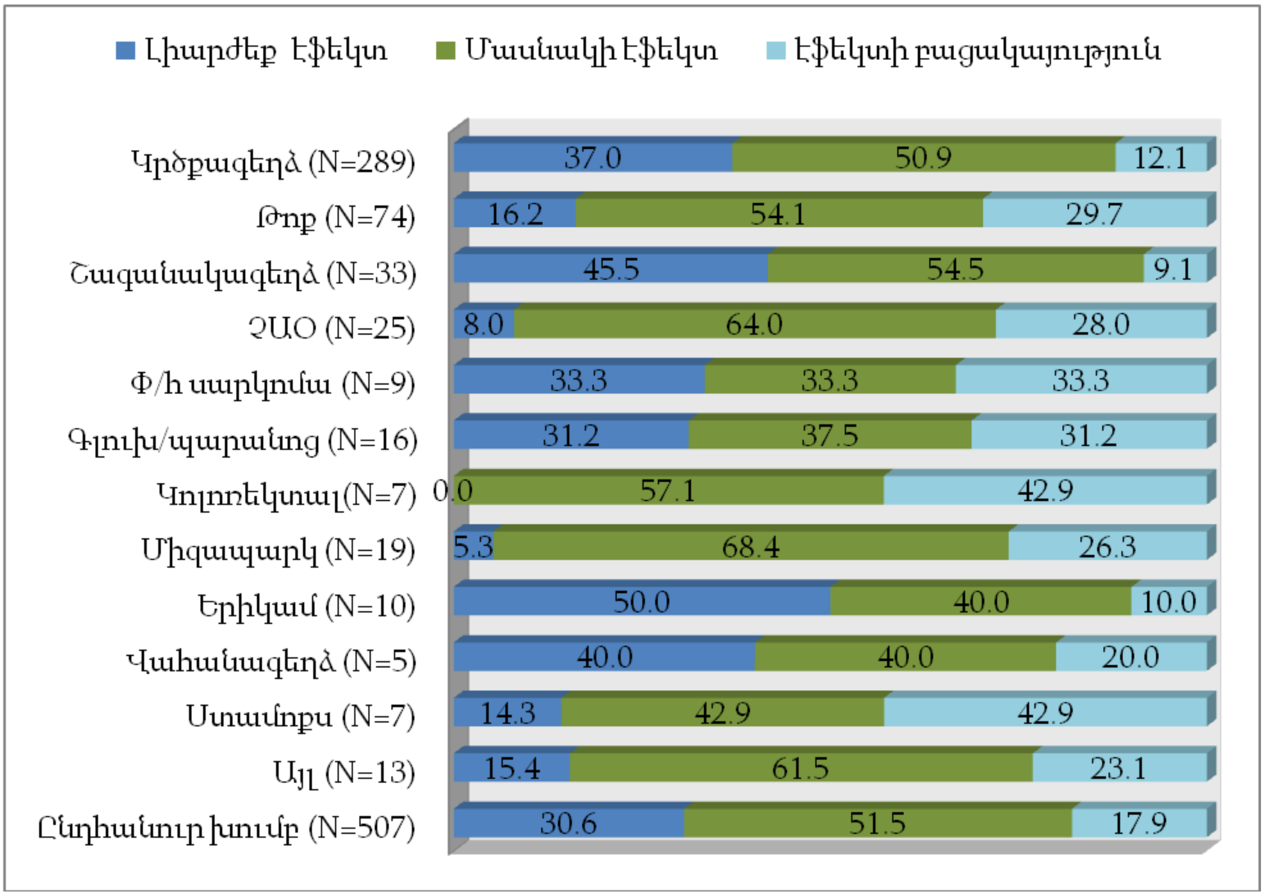
Ընդհանուր առմամբ, ամոքիչ ճառագայթային բուժումից հետո “ընդհանուր հակացավային էֆեկտ” դիտվել է հիվանդների 82,1%-ի մոտ (416 հիվանդ), ընդ որում՝ 30,6%-ի մոտ (155 հիվանդ) դիտվել է “լիարժեք էֆեկտ”, իսկ 51,5%-ի մոտ (261 հիվանդ)՝ “մասնակի էֆեկտ”, համաձայն IBMCWP –ի կողմից ընդունված սանդղակի [37]: Դեպքերի 17,9%-ում (91 հիվանդ) ճառագայթային բուժումից հետո ցավի մեղմացում չի դիտվել կամ նկատվել է ցավի ուժգնացում (Գծապատկեր 6):



Գծապատկեր 6. Հիվանդների բաշխվածությունը՝ ըստ ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունքի

Ըստ NRS սանդղակի ցավի միջին ուժգնությունը ճառագայթային բուժումից առաջ կազմել է 6,4±0,1 միավոր (95% ՎՄ՝ 6,3-6,6), իսկ ճառագայթային բուժումից հետո՝ 2,7±0,1 (95% ՎՄ՝2,5-3,0): Ցավի ուժգնության միջին տարբերությունը ճառագայթային բուժումից առաջ և հետո կազմել է 3,7±0,1 միավոր (95% ՎՄ՝ 3,5-3,9, $p<0,001$):

Ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցությունը տարբեր է եղել՝ կախված առաջնային ուռուցքի տեղակայումից (Գծապատկեր 7):



Գծապատկեր 7. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված առաջնային ուռուցքի տեղակայումից

Կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժումը ցավի պարագայում ընդհանուր առմամբ արդյունավետ է եղել հիվանդների 87,9%-ի մոտ (254 հիվանդ), ընդ որում՝ 37% դեպքերում (107 հիվանդ) դիտվել է “լիարժեք”, իսկ 50,9% դեպքերում (147 հիվանդ)՝ “մասնակի հակացավային էֆեկտ”: Տարբերությունը հետազոտվող ողջ խմբի համեմատ եղել է հավաստի՝ “ընդհանուր” ($p=0,02$) և “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” ($p=0,01$) առումով, իսկ “մասնակի հակացավային էֆեկտի” պարագայում հավաստի տարբերություն չի գրանցվել ($p=0,83$): Ուշագրավ է, որ այլ (բացառությամբ կրծքագեղձի) առաջնային ուռուցքների դեպքում “ընդհանուր հակացավային էֆեկտ” դիտվել է 74,3% (162 հիվանդ) դեպքերում, “լիարժեք էֆեկտը” կազմել է 22% (48 հիվանդ), “մասնակի էֆեկտը”՝ 52,3% (114 հիվանդ), իսկ տարբերությունը կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների հետ վիճակագրորեն հավաստի չի եղել միայն “մասնակի էֆեկտի” առումով:

Թոքի քաղցկեղի դեպքում ճառագայթային բուժումը ոսկրային ցավի վերահսկման համար արդյունավետ է եղել հիվանդների 70,3%-ի մոտ (52 հիվանդ), ընդ որում “լիարժեք էֆեկտ” դիտվել է 16,2% դեպքերում (12 հիվանդ), “մասնակի էֆեկտ”՝ 54,1% դեպքերում (40 հիվանդ): Հիվանդների 29,7%-ի մոտ (22 հիվանդ) ճառագայթային բուժումից հետո ցավերը չեն մեղմացել կամ դիտվել է ցավերի ուժգնացում: Նշված ցուցանիշների տարբերությունը խմբի ընդհանուր ցուցանիշներից վիճակագրորեն հավաստի է եղել “ընդհանուր էֆեկտի” ($p<0,01$) և ”լիարժեք էֆեկտի” դեպքում ($p<0,01$), իսկ “մասնակի էֆեկտի” առումով հավաստի տարբերություն չի գրանցվել ($p=0,667$):

Շագանակագեղձի քաղցկեղի դեպքում ճառագայթային բուժման արդյունքում ցավը մեղմացել կամ վերացել է 90,9%-ի մոտ (33 հիվանդներից 30-ի մոտ), սակայն հետազոտվող ողջ խմբի հետ համեմատած տարբերությունը եղել է ոչ հավաստի ($p=0,185$): Այս տեղակայման դեպքում է դիտվել նաև “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” ամենաբարձր հաճախությունը՝ 45,5% ($p=0,063$): Ցավերի մասնակի մեղմացում շագանակագեղձի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ դիտվել է 54,5% դեպքերում ($p=0,489$):

Վիճակագրորեն հավաստի են եղել նաև “լիարժեք էֆեկտի” տարբերությունները ՉԱՕ-ի և միզապարկի քաղցկեղի դեպքում: Մնացած դեպքերում ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության ցուցանիշների տարբերությունները վիճակագրական հավաստիության չեն հասել, ինչը զգալի չափով կարելի է բացատրել խմբերի փոքրաքանակ լինելու հանգամանքով:

Այսպիսով, կարող ենք փաստել, որ ոսկրային մետաստազների դեպքում ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը հավաստիորեն կախված է առաջնային ուռուցքի տեղակայումից, և “ընդհանուր հակացավային էֆեկտի” տարբերությունը գերազանցապես պայմանավորված է “լիարժեք հակացավային էֆեկտով”:

Ճառագայթային բուժումից հետո ցավի ուժգնության փոփոխությունը ըստ NRS սանդղակի (**Δ NRS**) եղել է հավաստի բոլոր

առաջնային տեղակայումների դեպքում, բացառությամբ ստամոքսի քաղցկեղի՝ p=0,068 (Աղյուսակ 14):

Աղյուսակ 14.

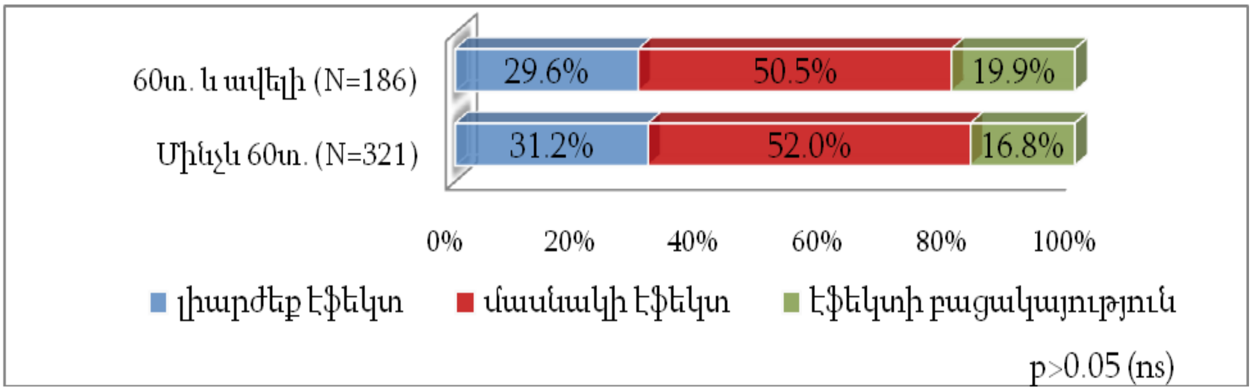
Ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը (Δ NRS) ճառագայթային բուժումից հետո՝ տարբեր առաջնային տեղակայման ուռուցքների դեպքում

Առաջնային տեղակայում	**Δ NRS Տեստային արժեք՝ = 0**				
	t	**df**	**p**	**Միջին տարբերություն**	**95% ՎՄ**
Կրծքագեղձ	30,3	288	<0,001	**4,0**	3,7 – 4,2
Թոք	11,7	73	<0,001	**3,2**	2,7 – 3,7
Շագանակագեղձ	11,2	32	<0,001	**4,1**	3,3- 4,8
ՁԱՕ	6,7	24	<0,001	**2,81**	2,0 -3,7
Փափուկ հյուսվածքային սարկոմա	3,3	8	0,011	**3,41**	1,0- 5,9
Գլուխ/պարանոց	4,2	15	0,001	**3,2**	1,6 – 4,8
Կոլոռեկտալ	3,7	6	0,010	**2,02**	0,7 -3,3
Միզապարկ	5,8	18	0,000	**3,42**	2,2 – 4,7
Երիկամ	7,9	9	0,000	**4,22**	3,0 – 5,4
Վահանագեղձ	4,3	4	0,013	**4,42**	1,5 – 7,3
Ստամոքս	2,2	6	0,068	**2,0**	-0,2 - 4,2
Այլ	5,9	12	<0,001	**3,5**	2,2 – 4,7

Ինչպես երևում է աղյուսակից, կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, երիկամի և վահանագեղձի քաղցկեղի դեպքում ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը կազմել է 4,0 և ավելի միավոր, իսկ մնացած տեղակայումների դեպքում եղել է ավելի ցածր, ընդ որում, այս տարբերությունը ևս եղել է վիճակագրորեն հավաստի (p<0,001):

Այս հանգամանքը թույլ է տալիս հաստատել այն կարծիքը, որ նշված առաջնային տեղակայումների ոսկրային մետաստազների դեպքում ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետությունը ավելի բարձր է, քան այլ տեղակայումների դեպքում:

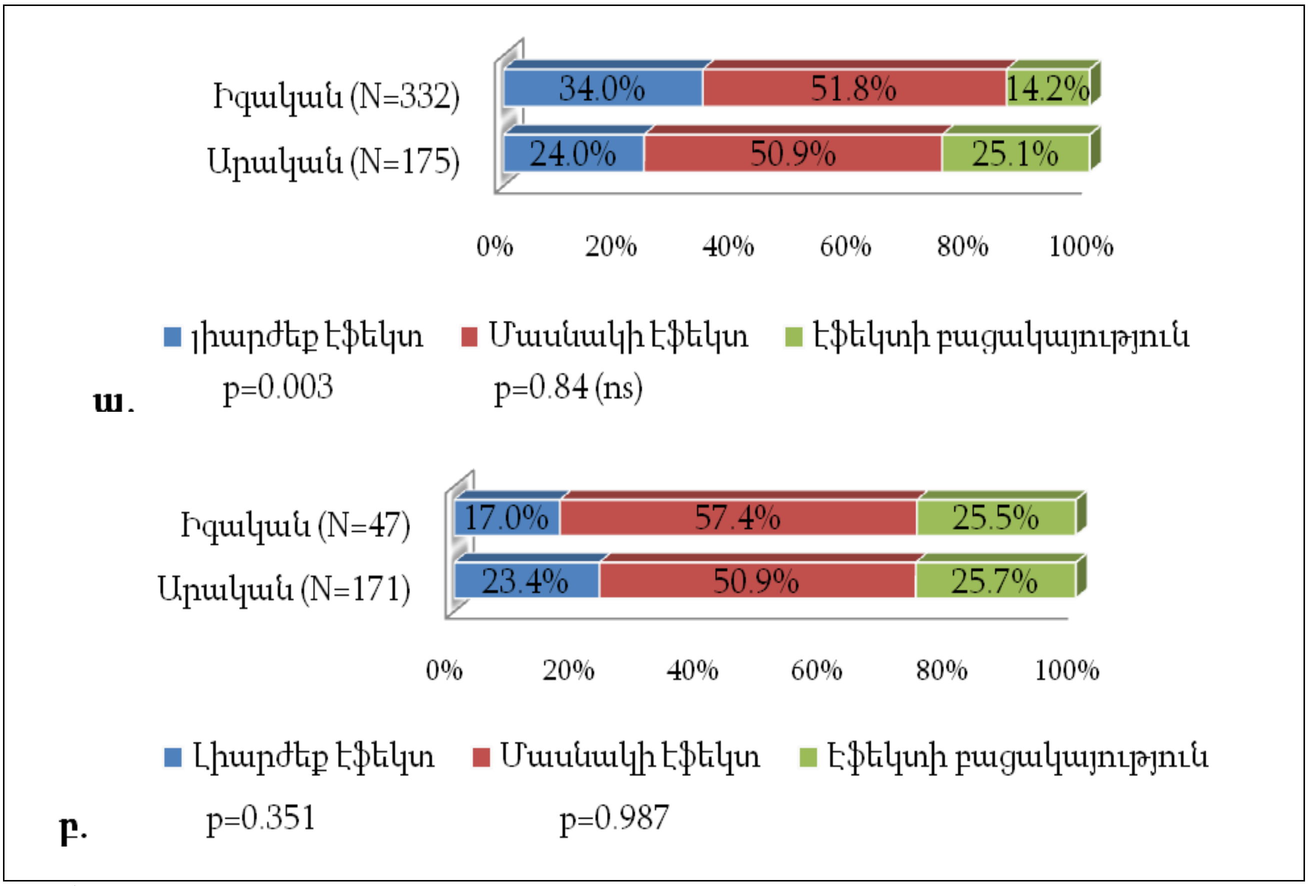
Մինչև 60 տարեկան և ավելի բարձր տարիքի հիվանդների մոտ ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության ցուցանիշների հավաստի տարբերություն չի դիտվել (Գծապատկեր 8):



Գծապատկեր 8. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը՝ մինչև 60տ և ավելի բարձր տարիքային խմբերում

Ցավի ուժգնության միջին տարբերությունը այս խմբերի միջև ըստ NRS սանդղակի ևս եղել է ոչ հավաստի:

Ըստ սեռի անմիջական հակացավային էֆեկտի վերլուծությամբ (Գծապատկեր 9) պարզվել է, որ կանանց մոտ ավելի հաճախ է դիտվել "լիարժեք էֆեկտ" քան տղամարդկանց մոտ (համապատասխանաբար՝ 34% և 24%, p=0,003), իսկ "մասնակի էֆեկտի" առումով տարբերությունը եղել է ոչ հավաստի (51,7% և 50,9%, p=0,84):



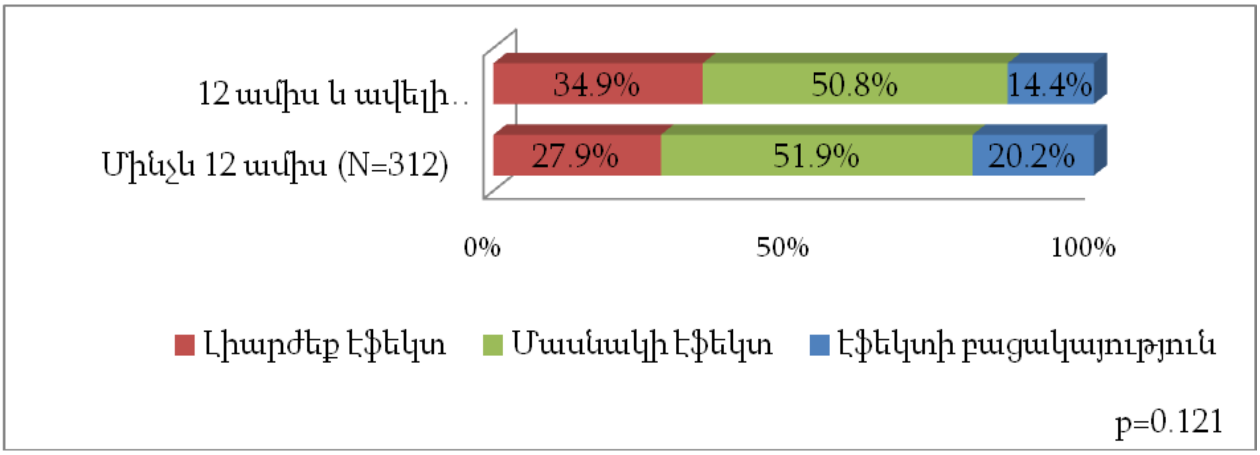
*Գծապատկեր 9. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված սեռից: **ա**Ողջ հետազոտվող խմբում, **բ**.Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների բացառմամբ*

Արդյունքում՝ կանանց մոտ ճառագայթային բուժման “ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” հավաստիորեն եղել է ավելի բարձր, քան տղամարդկանց մոտ (համապատասխանաբար՝ 85,7% և 74,9%, p=0,003): Սակայն, երբ վերլուծությունից բացառվել են կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդները, ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության վերը նշված տարբերությունները կորցրել են վիճակագրական հավաստիությունը:

Ճառագայթային բուժումից առաջ և հետո ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը ողջ հետազոտվող խմբում կազմել է 3,3 միավոր տղամարդկանց մոտ և 3,9 միավոր կանանց մոտ (p=0,009), իսկ կրծքագեղձի քաղցկեղով դեպքերի բացառումից հետո՝ 3,3 միավոր տղամարդկանց մոտ և 3,4 միավոր կանանց մոտ (p=0,918):

Այսպիսով, հետազոտման մեջ ընդգրկված հիվանդների մոտ սեռի ազդեցությունը ճառագայթային բուժման հակացավային էֆեկտի վրա պայմանավորված է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մեծ տեսակարար կշռով, և վերջիններիս բացառման պայմաններում երկու սեռերի միջև հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել:

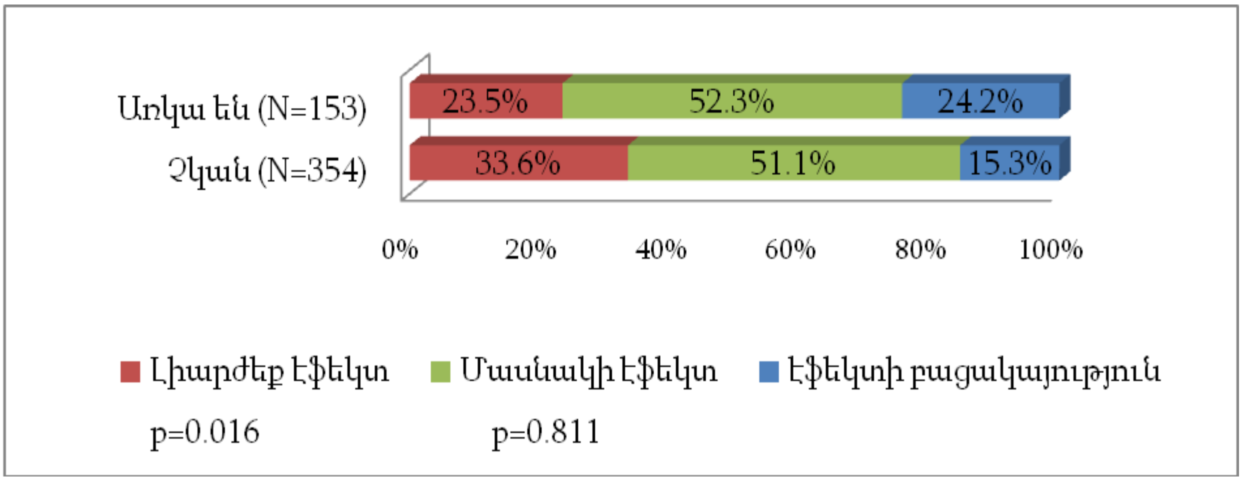
Գծապատկեր 10-ում ներկայացված է ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության ցուցանիշները՝ ըստ առաջնային ուռուցքի ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածի:



Գծապատկեր 10. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության ցուցանիշները ըստ առաջնային ուռուցքի ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածի

Երկարատև “լուսավոր” միջակայքի դեպքում փոքրինչ ավելի հաճախ է դիտվել “լիարժեք հակացավային էֆեկտ”, սակայն տարբերությունը եղել է ոչ հավաստի: Երկու խմբերի միջև հավաստի տարբերություն չի նկատվել նաև ցավի ուժգնության միջին փոփոխության առումով (3,6 միավոր և 3,8 միավոր, p=0,281):

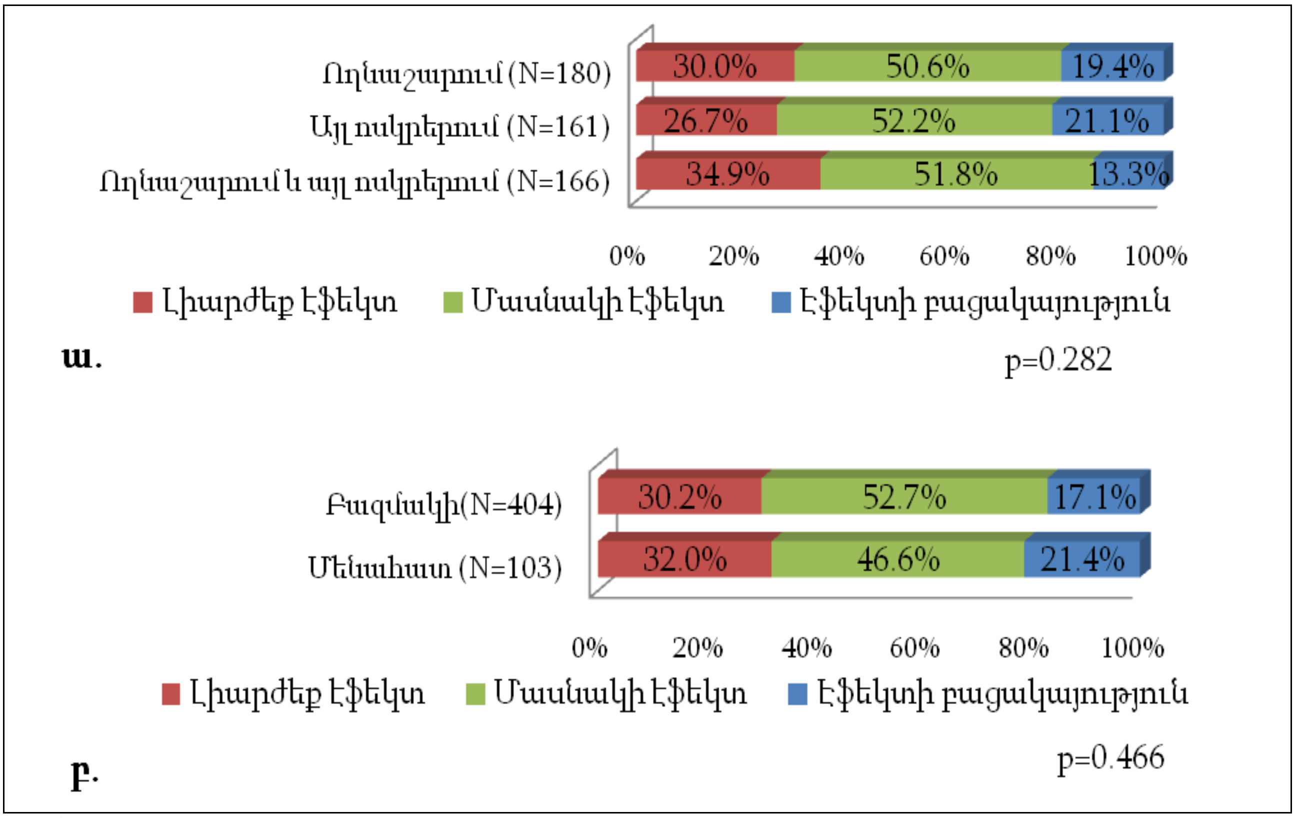
Այլ հեռակա մետաստազների բացակայության դեպքում ճառագայթային բուժումն արդյունավետ է եղել ոսկրային մետաստազներով հիվանդների 84,7%-ի մոտ, իսկ այլ հեռակա մետաստազների առկայության դեպքում` 75,7%-ի մոտ: Նման տարբերությունը եղել է հիմնականում “լիարժեք էֆեկտի” հաշվին, որը կազմել է համապատասխանաբար 33,6% և 23,5% (p=0,016): “Մասնակի էֆեկտի” հավաստի տարբերություն այս դեպքում ևս չի դիտվել (Գծապատկեր 11):



Գծապատկեր 11. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության ցուցանիշները կախված այլ հեռակա մետաստազների առկայությունից

Ճառագայթային բուժման արդյունքում ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը հավաստիորեն կախված չի եղել այլ հեռակա մետաստազների առկայությունից (3,8 միավոր և 3,4 միավոր, p=0,10):

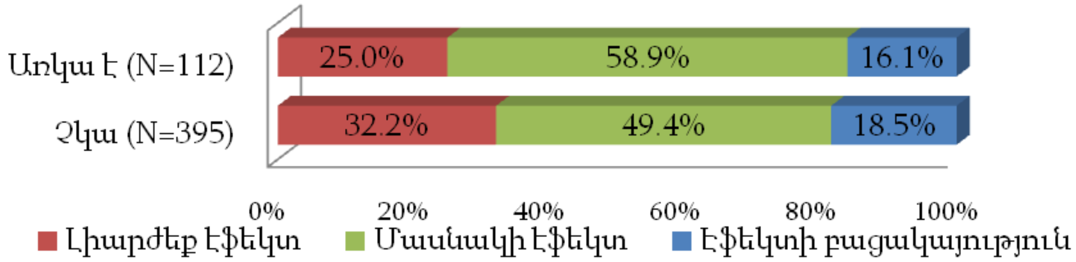
Ինչպես և ակնկալվում էր, ոսկրային մետաստազների տեղակայումը և քանակը ևս հավաստիորեն չեն ազդել ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության վրա, ինչը հստակ երևում է Գծապատկեր 12–ում պատկերված գրաֆիկներում:



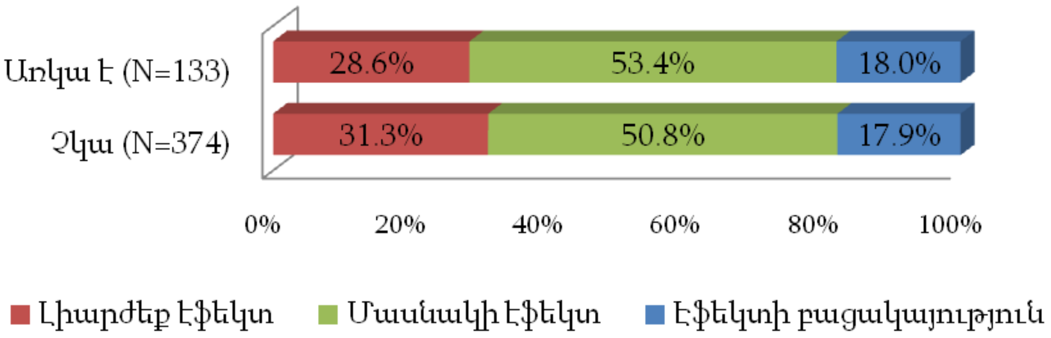
*Գծապատկեր 12. Ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված ոսկրային մետաստազների տեղակայումից (**ա**) և քանակից (**բ.**)*

Ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշի բացակայության դեպքում փոքրինչ ավելի հաճախ է դիտվել “լիարժեք հակացավային էֆեկտ”, քան նրա առկայության դեպքում (32,2% և 25,0%), իսկ “մասնակի էֆեկտի” տեսակարար կշիռը եղել է համեմատաբար ցածր (համապատասխանաբար 49,4% և 58,9%)։ Սակայն տարբերությունը վիճակագրական հավաստիության մակարդակի չի հասել (p=0,19)։

Ուշագրավ է, որ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցության վրա պատաբանական կոտրվածքները ևս հավաստիորեն չեն անդրադարձել։ “Լիարժեք և մասնակի էֆեկտ” պատաբանական կոտրվածքների առկայության դեպքում դիտվել են համապատասխանաբար 28.6% և 53.4% դեպքերում, իսկ պատաբանական կոտրվածքների բացակայության պարագայում՝ 32.2% և 49.4% (p=0.193)։ Ոսկրային բարդություններից կախված ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության տվյալները ներկայացված են Գծապատկեր 13–ում։



ա.



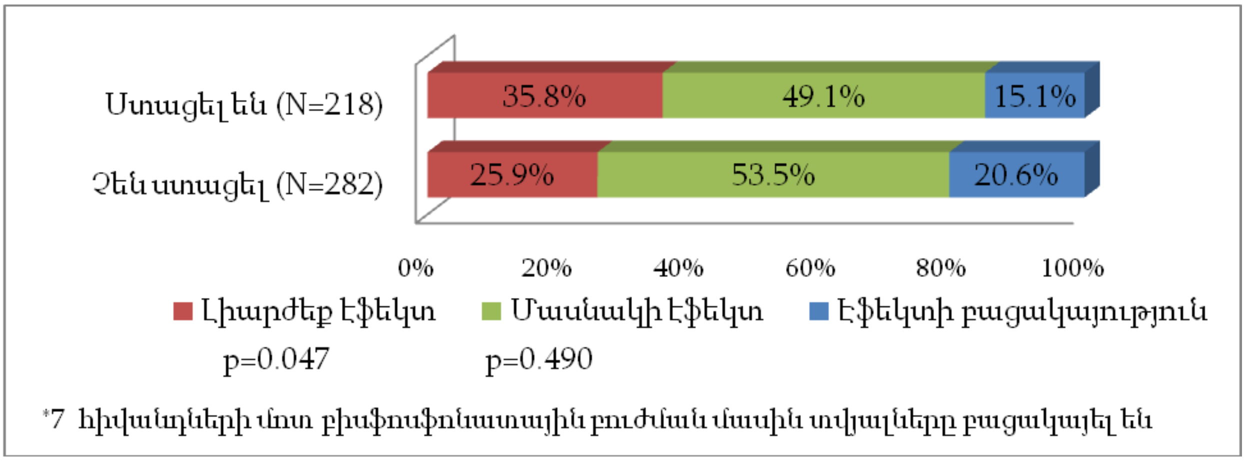
բ.

*Գծապատկեր 13. Ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված ոսկրային բարդությունների առկայությունից. **ա.**Ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշում, **բ.**Ախտաբանական կոտրվածք*

Նախկինում բիսֆոսֆոնատային բուժում ստացած հիվանդների մոտ հավաստիորեն ավելի հաճախ է դիտվել “լիարժեք հակացավային էֆեկտ”, քան բիսֆոսֆոնատային բուժում չստացած հիվանդների մոտ (համապատասխանաբար՝ 35,8% և 25,9%, p=0,047): “Ընդհանուր հակացավային էֆեկտի” հաճախությունը ևս փոքրինչ բարձր է եղել բիսֆոսֆոնատներ ստացած հիվանդների մոտ (84,9% vs. 79,4%), սակայն այս դեպքում տարբերությունը վիճակագրական հավաստիության չի հասել (p=0,153): Տվյալները ներկայացված են Գծապատկեր 14-ում:

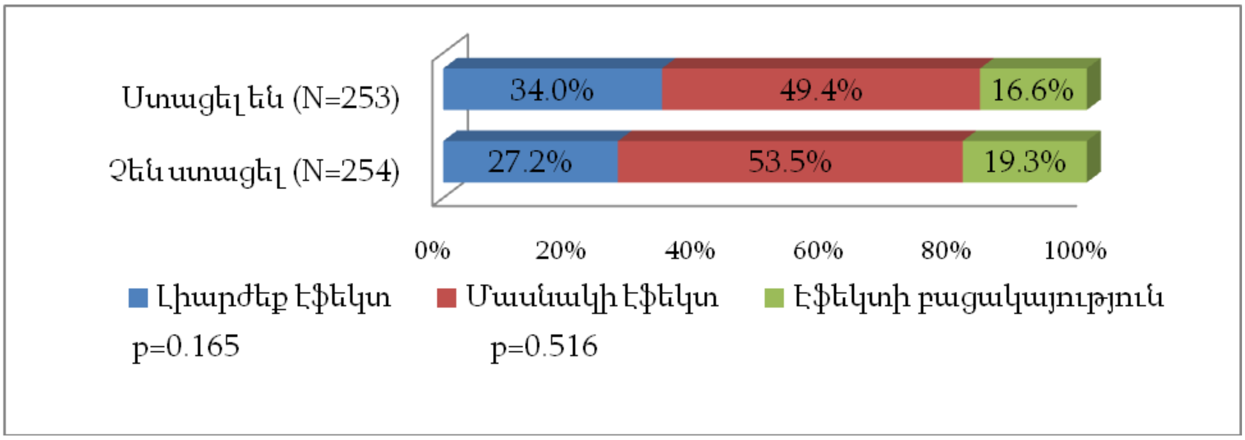
Ճառագայթային բուժումից հետո ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը բիսֆոսֆոնատներ ստացած հիվանդների մոտ կազմել է 3,8 միավոր, բիսֆոսֆոնատներ չստացած հիվանդների մոտ՝ 3,6 միավոր (p=0,400): Այսպիսով, նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժման պարագայում ոսկրային մետաստազների

ճառագայթային բուժման դեպքում շուրջ 10%-ով ավելի հաճախ է դիտվում "լիարժեք հակացավային էֆեկտ":



Գծապատկեր 14. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժումից

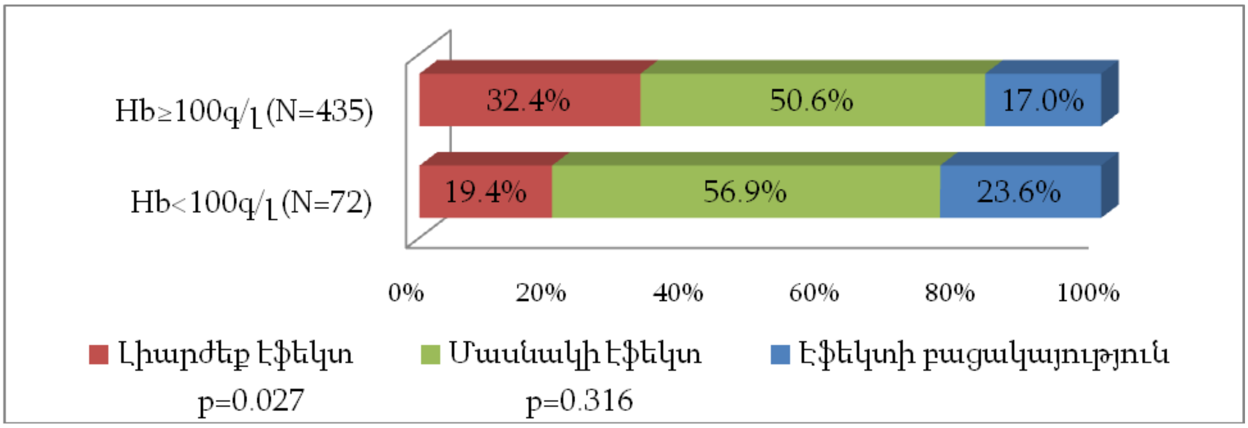
Նախկինում անցկացված քիմիաթերապևտիկ բուժումը հետազոտված հիվանդների մոտ էականորեն չի անդրադարձել ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության վրա: Դիտվել է "լիարժեք հակացավային էֆեկտի" փոքրինչ ավելի բարձր տոկոս քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների մոտ (34% vs. 27,2%), սակայն տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն ոչ հավաստի՝ p=0,165 (Գծապատկեր 15): Երկու խմբերը չեն տարբերվել նաև ցավի ուժգնության միջին տարբերությամբ (համապատասխանաբար 3,6 միավոր և 3,8 միավոր, p=0,388):



Գծապատկեր 15. Նախկինում անցկացված քիմիաթերապիայի ազդեցությունը ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական էֆեկտիվության վրա

Գծապատկեր 16-ում ներկայացված գրաֆիկը արտացոլում է ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի

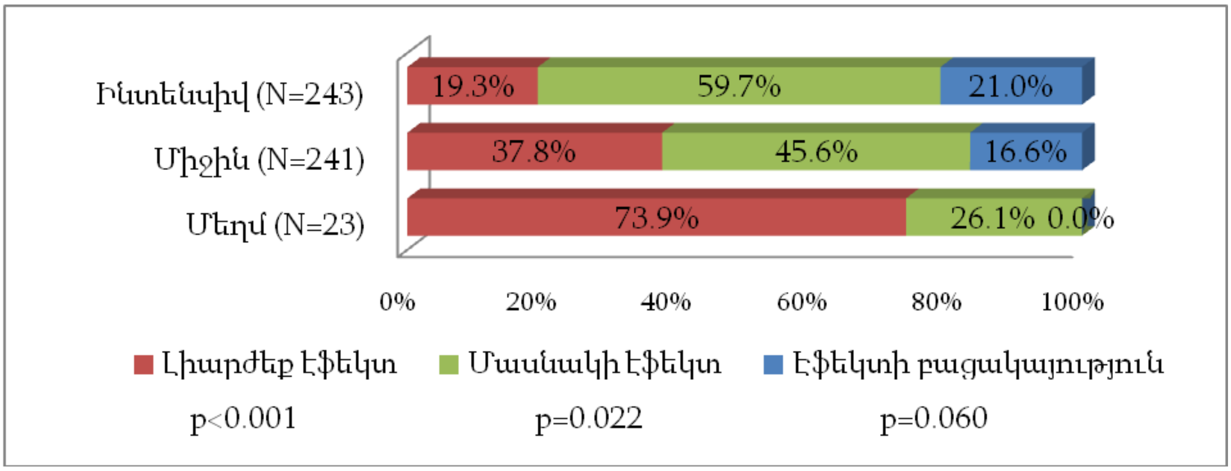
կախվածությունը արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակից: Ինչպես, վկայում են բերված տվյալները, հեմոգլոբինի 100գ/լ-ից ցածր մակարդակի դեպքում շուրջ 13%-ով ավելի ցածր հաճախությամբ է նկատվել “լիարժեք հակացավային էֆեկտ”, քան 100գ/լ-ից բարձր մակարդակի դեպքում (19,4% և 32,4%, p=0,027): “Մասնակի էֆեկտը” գերակշռել է հեմոգլոբինի ցածր մակարդակով հիվանդների մոտ, սակայն տարբերությունը եղել է ոչ հավաստի (56,9% և 50,6%, p=0,316): Վիճակագրական հավաստիություն չի հասել նաև “ընդհանուր հակացավային էֆեկտի տարբերությունը: Այս դեպքում ևս, ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը հավաստի չի եղել (Hb<100գ/լ` 3,3 միավոր, Hb≥100գ/լ` 3,7 միավոր, p=0,129):



Գծապատկեր 16. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի կախվածությունը արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակից

Խիստ ուշագրավ են ոսկրային ցավի ինտենսիվությունից կախված ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության վերլուծության տվյալները, հաշվի առնելով, որ ժամանակակից մասնագիտական գրականության մեջ նման վերլուծություն մենք չկարողացանք գտնել: Մեր ստացած տվյալները վկայում են, որ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը մեծապես կախված է բուժումից առաջ ցավի ինտենսիվությունից: Այսպես, մեղմ ոսկրային ցավերի դեպքում (≤3` ըստ NRS սանդղակի), ճառագայթային բուժումը արդյունավետ է եղել գործնականում բոլոր հիվանդների մոտ (100%), միջին ինտենսիվության ցավերի դեպքում (4-6`ըստ NRS սանդղակի) “ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” կազմել է 83,4%, իսկ ինտենսիվ ցավերի դեպքում (7-10`ըստ NRS սանդղակի)` 79%: Այս տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն հավաստի` p= 0,032:

Առավել ակնառու են տարբերությունները “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” առումով, որը մեղմ ցավերի դեպքում դիտվել է հիվանդների շուրջ 74%-ի մոտ, իսկ միջին և ինտենսիվ ցավերի դեպքում՝ համապատասխանաբար 37,8%-ի և 19,3%-ի մոտ (p<0,001): Բնական է, որ “մասնակի էֆեկտի” տեսակարար կշիռը ավելի մեծ է եղել ինտենսիվ ցավերի դեպքում՝ 59,7%, միջին և մեղմ ցավերի դեպքում կազմելով համապատասխանաբար 45,6% և 26,1% (p=0,022): Ծարադրվածը գրաֆիկորեն պատկերված է Գծապատկեր 17-ում:

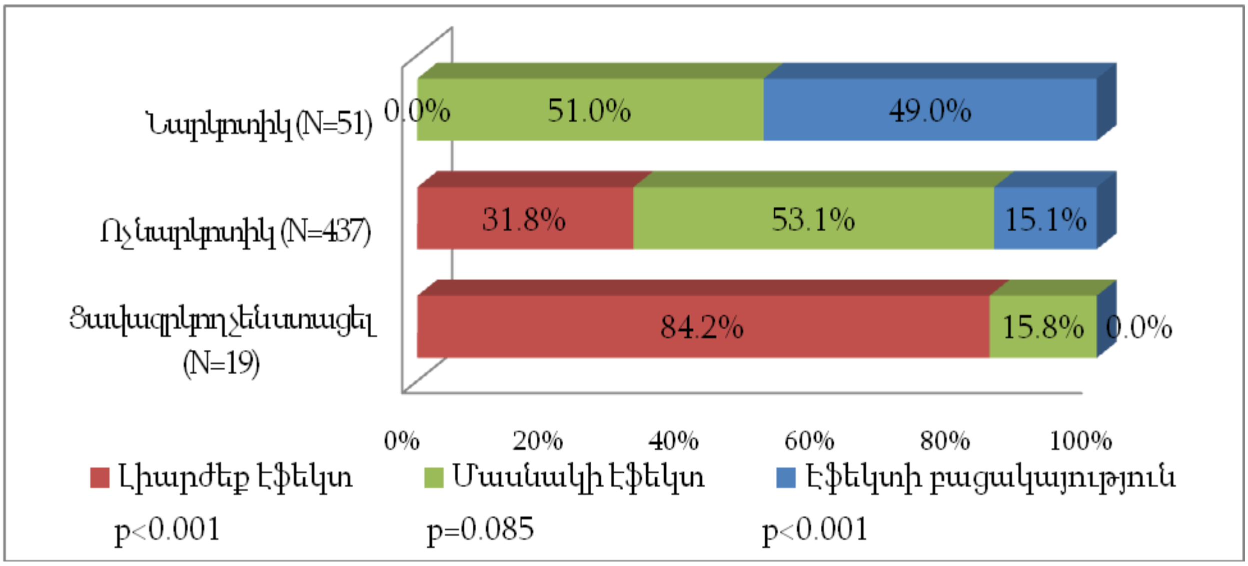


Գծապատկեր 17. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի կախվածությունը մինչև բուժումը ցավի ինտենսիվությունից

Ըստ NRS սանդղակի ցավի միջին փոփոխության վերլուծություն այս դեպքում չի կատարվել, քանի որ այս ցուցանիշը սահմանափակված է մինչև ճառագայթային բուժումը ցավի ինտենսիվության բացարձակ արժեքով, և օրինակ, մեղմ ցավերի դեպքում, նույնիսկ լիարժեք հակացավային էֆեկտի պարագայում այն կարող է կազմել առավելագույնը 3 միավոր, իսկ ինտենսիվ ցավերի և մասնակի էֆեկտի դեպքում՝ ավելի մեծ:

Այսպիսով, մեր վերլուծության տվյալները վկայում են այն մասին, որ ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը ուղղակիորեն կախված է ոսկրային ցավի ինտենսիվությունից, և որքան ավելի ինտենսիվ է ցավը, այնքան ցածր է ինչպես ընդհանուր հակացավային արդյունավետությունը, այնպես էլ “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” հասնելու հավանականությունը:

Ճառագայթային բուժումից առաջ հիվանդների կողմից ցավազրկող դեղորայքի օգտագործումից կախված՝ անմիջական հակացավային արդյունավետության վերլուծությունը ևս անուղղակիորեն հաստատում է վերը նշվածը (Գծապատկեր 18):

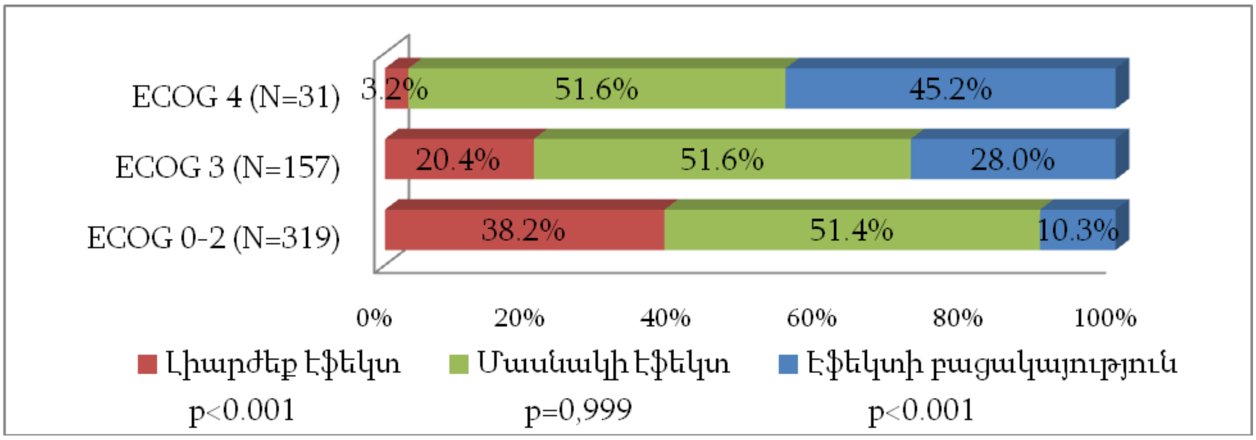


Գծապատկեր 18. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված ցավազրկող դեղորայքի օգտագործումից

Վերլուծության մեջ ընդգրկված 507 հիվանդներից 19-ը (3,7%) մինչև ճառագայթային բուժումը ցավազրկող դեղորայքի կարիք չեն ունեցել, 437-ը ստացել են ոչ նարկոտիկ անալգետիկներ (86,2%), իսկ 51-ը՝ նարկոտիկ անալգետիկներ (10,1%): Ամոքիչ ճառագայթային բուժման արդյունքում ցավազրկողներ չստացող բոլոր հիվանդների մոտ դիտվել է հակացավային էֆեկտ, ընդ որում՝ 84,2% դեպքերում՝ “լիարժեք” և 15,8% դեպքերում՝ “մասնակի”: Ոչ նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ “ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” կազմել է 84,9%, ընդ որում՝ 31,8% դեպքերում դիտվել է՝ “լիարժեք”, իսկ 53,1% դեպքերում՝ “մասնակի հակացավային էֆեկտ”: Մինչև ճառագայթային բուժումը նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդներից միայն 51%-ի մոտ է դիտվել հակացավային էֆեկտ, և հատկանշական է, որ բոլոր հիվանդների մոտ էֆեկտը եղել է մասնակի: Նշված բոլոր համեմատություններում տարբերությունները եղել են վիճակագրորեն հավաստի, բացառությամբ “մասնակի էֆեկտի”՝ նարկոտիկ և ոչ նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների միջև:

Ըստ ECOG սանդղակի հիվանդների ընդհանուր վիճակից կախված ևս ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը եղել է տարբեր:

Ըստ ECOG սանդղակի 0-ից 2 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժումը ոսկրային ցավի պարագայում արդյունավետ է եղել 89,7% դեպքերում, 3 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ՝ 72% դեպքերում և 4 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ՝ 54,8% դեպքերում (p=0,030): Նման տարբերությունը դիտվել է ի հաշիվ “լիարժեք հակացավային էֆեկտի”, որը նշված խմբերում կազմել է համապատասխանաբար 38,2%, 20,4% և 3,2% (p<0,001): Հետաքրքրական է, որ այս դեպքում ևս “մասնակի էֆեկտի” տեսակարար կշիռը երեք խմբերում գործնականում չի տարբերվել (Գծապատկեր 19):



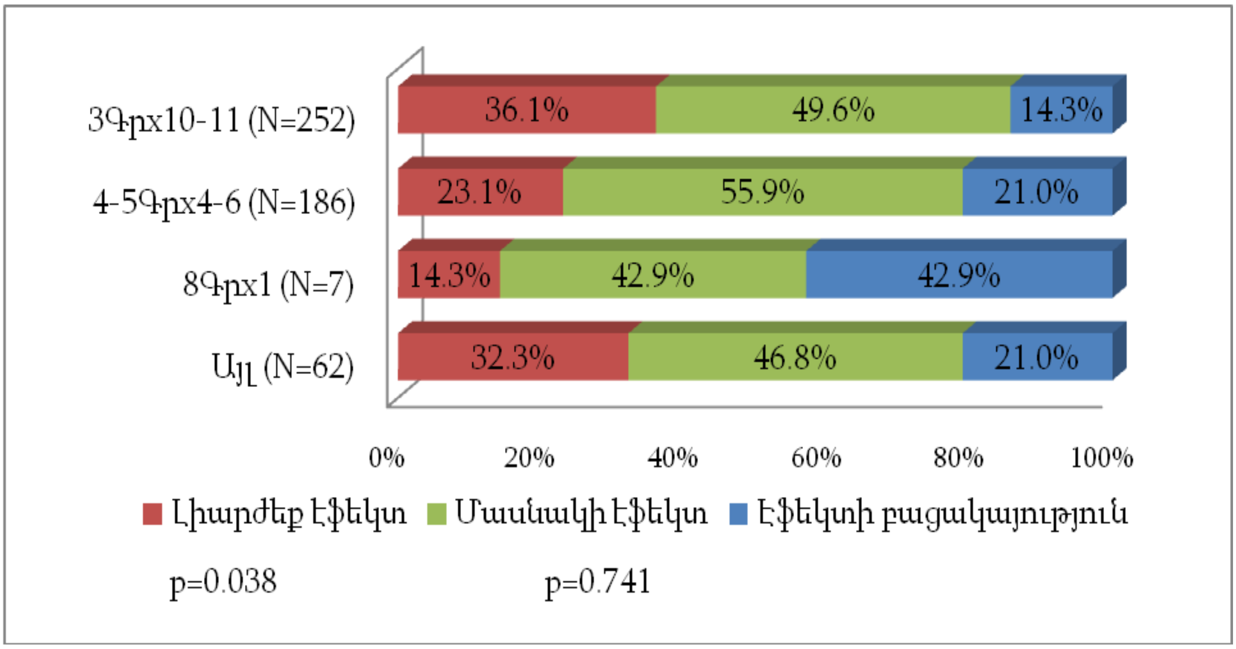
Գծապատկեր 19. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը՝ կախված հիվանդների ընդհանուր վիճակից

Ճառագայթային բուժումից հետո ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը ըստ NRS սանդղակի “ECOG 0-2” խմբում կազմել է 4,1±0,1 միավոր (95% ՎՄ 3,8-4,3), “ECOG 3” խմբում՝ 3,2±0,2 միավոր (95% ՎՄ 2,9-3,6), իսկ “ECOG 4” խմբում՝ 2,3±0,5 միավոր (95% ՎՄ 1,3-3,2): Այս տարբերությունը ևս եղել է վիճակագրորեն հավաստի՝ p<0,001:

Այսպիսով, ըստ ստացված արդյունքների հիվանդների ընդհանուր վիճակը որոշիչ գործոն է հանդիսանում ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ անցկացվող ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության համար: Ավելի բարվոք ընդհանուր վիճակի դեպքում ավելի բարձր է “լիարժեք հակացավային” արդյունքի հասնելու հավանականությունը, ինչպես նաև ավելի արտահայտված է

հակացավային ազդեցությունը` ցավի ուժգնության փոփոխության առումով:

Ճառագայթային բուժման տարբեր բաժնևորումների անմիջական հակացավային արդյունավետության վերլուծության տվյալները ներկայացված են Գծապատկեր 20-ում:



Գծապատկեր 20. Ճառագայթային բուժման տարբեր բաժնևորումների անմիջական հակացավային արդյունավետության

Առավել հաճախ կիրառվող բաժնևորման եղանակն է եղել 3Գր միանվագ և 30-33Գր գումարային դոզայով ճառագայթումը (ԿԱԴ` 39,0-42,9Գր, 252 հիվանդ` 49,7%): Ընդհանուր առմամբ հակացավային էֆեկտ այս բաժնևորման դեպքում դիտվել է հիվանդների 85,7%-ի մոտ, ընդ որում` “լիարժեք էֆեկտի” տեսակարար կշիռը կազմել է 36,1%, իսկ “մասնակի էֆեկտ” դիտվել է 49,6% դեպքերում: “3Գր/30-33Գր” բաժնևորման դեպքում ճառագայթային բուժումից հետո ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը կազմել է 3,9±0,1 միավոր:

Կիրառման հաճախությամբ երկրորդն է եղել 4-5Գր միանվագ և 20-25Գր գումարային դոզայով ճառագայթումը (ԿԱԴ` 28,0-37,5Գր, 186 հիվանդ` 36,7%): Այս հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժումը ոսկրային ցավի պարագայում արդյունավետ է եղել 79,0% դեպքերում, և “լիարժեք” ու “մասնակի” հակացավային էֆեկտ դիտվել է համապատասխանաբար 21% և 55,9% դեպքերում: Այս բաժնևորման դեպքում ճառագայթային բուժումից հետո ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունը կազմել է 3,5±0,2 միավոր:

Նշված երկու բաժնևորման եղանակների միջև արդյունավետության տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է եղել միայն “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” առումով (p=0,015), իսկ “ընդհանուր” և “մասնակի” հակացավային էֆեկտների, ինչպես նաև ցավի ուժգնության միջին փոփոխությունների տարբերությունը եղել է ոչ հավաստի (p>0,100):

Փորձ է կատարվել նաև առանձին վերլուծել 8Գր դոզայով միանգամյա ճառագայթային բուժման արդյունավետությունը (ԿԱԴ՝ 14,4Գր, 7 հիվանդ՝ 1,4%): Ինչպես և ակնկալվում էր, այս խմբում ավելի ցածր են եղել “ընդհանուր” և “լիարժեք հակացավային” արդյունավետության ցուցանիշները, կազմելով համապատասխանաբար 57,1% և 14,3%: Հաշվի առնելով այս խմբում հիվանդների փոքր թիվը (N=7), տարբերությունները նախորդ խմբերի հետ վիճակագրորեն հավաստի չեն եղել (p>0,05):

Մնացած 62 հիվանդների մոտ (12,2%) ճառագայթային բուժումը անց է կացվել տարբեր մուլտիֆրակցիոն ռեժիմներով, որոնք տարբերվել են միմյանցից ինչպես միանվագ, այնպես էլ գումարային դոզաներով, իսկ կենսաբանական համարժեք դոզան կազմել է 15,6-62,5 Գրեյ: Այս խմբում “ընդհանուր”, “լիարժեք” և “մասնակի” հակացավային էֆեկտները կազմել են համապատասխանաբար 79,0%, 32,3% և 46,8%: Տարբերությունները մյուս խմբերի հետ հավաստի չեն եղել:

Հարկ է ենք համարում նշել, որ բաժնևորման տարբեր ռեժիմների դեպքում ճառագայթային բուժման անմիջական արդյունավետության նկարագրված տարբերությունները մեծ չեն, և կարող են պայմանավորված լինել նաև այլ գործոններով: Մասնավորապես, միանգամյա 8Գր դոզայով ճառագայթային բուժումը անց է կացվել գերազանցապես ծանր վիճակում գտնվող, տարածուն ուռուցքային պրոցեսով հիվանդների բուժման համար, երբ բուժման միակ նպատակը եղել է ցավի մեղմացումը: Հիվանդների ընդհանուր վիճակը, ուռուցքային պրոցեսի տարածվածությունը, բուժման սպասվող արդյունքի և հիվանդի ակնկալվող ապրելիության վերաբերյալ բուժող բժիշկների սուբյեկտիվ գնահատականը ևս ամենայն հավանականությամբ ազդել են այս կամ այն բաժնևորման եղանակի ընտրության վրա:

Ուստի, մենք հակված ենք ենթադրելու, որ գրանցված տարբերությունները ավելի շուտ պայմանավորված են նշված "կողմնակի" (confounding) գործոններով, և մեր հետազոտության արդյունքները չեն հակասում հակացավային արդյունավետության առումով ոսկրային մետաստազների դեպքում հեռահար ճառագայթային բուժման տարբեր բաժնաորումների համարժեքության վերաբերյալ ընդունված կարծիքին:

Այսպիսով, վերլուծության մեջ ընդգրկված գործոններից ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցության համար վիճակագրորեն հավաստի նշանակություն են ունեցել առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, այլ հեռակա մետաստազների առկայությունը, նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժումը, արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակը, ցավի ինտենսիվությունը, ցավազրկողների կիրառումը և հիվանդի ընդհանուր վիճակը ըստ ECOG սանդղակի:

Տարբերությունը հակացավային էֆեկտի առումով վերաբերվել է գերազանցապես "լիարժեք էֆեկտին", այն դեպքում, երբ դեպքերի գերակշռող մեծամասնությունում "մասնակի էֆեկտի" առումով վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Ուստի հետագա բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծության համար որպես "կախյալ" (dependent) դիտարկվել է "լիարժեք հակացավային" էֆեկտը: Ցավազրկողների կիրառումը բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծության մեջ չի ներառվել, հաշվի առնելով, որ այն ուղղակիորեն կախված է ցավի ուժգնությունից, իսկ մյուս կողմից նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ լիարժեք հակացավային արդյունք չի դիտվել:

Բազմագործոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են Աղյուսակ 15–ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, վերլուծության մեջ ընդգրկված գործոնների համատեղ դիտարկման պարագայում տարբերությունների վիճակագրական հավաստիությունը պահպանվել է միայն ցավի ուժգնության, հիվանդների ընդհանուր վիճակի և առաջնային ուռուցքի տեղակայման առումով:

Այսպես, մեղմ ցավերի դեպքում "լիարժեք էֆեկտի" հասնելու հավանականությունը շուրջ 6,9 անգամ ավելի բարձր է, քան

ինտենսիվ ցավերի դեպքում (p<0,001): Միջին ուժգնության ցավերի դեպքում լիարժեք էֆեկտի հասնելու հավանականությունը ինտենսիվ ցավերի համեմատությամբ ավելի բարձր է եղել 2 անգամ (p=0,001):

Ըստ ECOG սանդղակի 0-2 միավոր և 4 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” առումով շանսերի հարաբերակցությունը (odds ratio, OR) կազմել է 10,4 (p=0,024), ինչը նշանակում է, որ առավել բարվոք ընդհանուր վիճակի դեպքում շուրջ 10 անգամ ավելի բարձր է ճառագայթային բուժման լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը: Շանսերի հարաբերակցությունը ըստ ECOG սանդղակի 3 միավոր և 4 միավոր գնահատված հիվանդների միջև կազմել է 6,2, սակայն այս ցուցանիշը վիճակագրական հավաստիության չի հասել (p=0,082):

Աղյուսակ 15.

Ճառագայթային բուժման լիարժեք հակացավային էֆեկտի վրա ազդող գործոնների բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները

Գործոն		Ռեգր. գործակից	Ստ. սխալ	X^2	P	OR	95% ՎՄ
Ցավ	Ինտենսիվ	-	-	-	-	1,0	-
	Միջին	0,7	0,2	10,5	0,001	2,0	1,3 - 3,2
	Մեղմ	1,9	0,5	13,9	<0,001	6,9	2,5-19,2
Վիճակը ըստ ECOG-ի	4	-	-	-	-	1,0	-
	3	1,8	1,0	3,0	0,082	6,2	0,8 - 47,8
	0-2	2,3	1,0	5,1	0,024	10,4	1,4 - 79,0
Առաջնային տեղակայում	Անբարենպաստ	-	-	-	-	1,0	-
	Բարենպաստ	0,9	0,3	10,2	0,001	2,4	1,4 - 9,0
Բիսֆոսֆոնատներ	Ստացել են	-	-	-	-	1,0	-
	Չեն ստացել	-1,1	0,8	1,8	0,175	0,3	0,1 - 1,7
Հեմոգլոբին	≥100	-	-	-	-	1,0	-
	<100	-0,5	0,3	2,0	0,154	0,6	0,3 - 1,2
Այլ հեռակա մետաստազներ	Առկա են	-	-	-	-	1,0	-
	Չկան	0,3	0,2	1,7	0,190	1,4	0,9 - 2,2

T՝ հիվանդության ախտորոշման պահից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատված, OR՝ շանսերի հարաբերակցություն*

Լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը հավաստիորեն ավելի բարձր է եղել “բարենպաստ” առաջնային

տեղակայումների՝ կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, վահանագեղձի և երիկամի քաղցկեղի դեպքում, և հետազոտության մեջ ընդգրկված այլ նորագոյացությունների համեմատությամբ շանսերի հարաբերակցությունը կազմել է 2.4 (p=0,001):

Հարկ ենք համարում նշել, որ ճառագայթային բուժման տարբեր բաժնևորումների դեպքում անմիջական հակացավային արդյունավետության տարբերությունները ևս բազմագործոն վերլուծության արդյունքում կորցրել են վիճակագրական հավաստիությունը (p=0,22), ինչը ևս խոսում է այն մասին, որ դիտարկված տարբերությունները ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված են այլ գործոններով:

Ամփոփելով, կատարված վերլուծության արդյունքները կարող ենք եզրակացնել, որ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի համար որոշիչ գործոններ են հանդիսանում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը և ցավի ինտենսիվությունը: Որպես անմիջական հակացավային արդյունքի պրեդիկտիվ գործոն կարող է ծառայել նաև մինչև ճառագայթային բուժումը հիվանդների կողմից ցավազրկողների կիրառումը, նկատի ունենալով, որ ըստ մեր ստացած արդյունքների, նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ “լիարժեք հակացավային էֆեկտ” չի դիտվել, իսկ մասնակի էֆեկտ նկատվել է հիվանդների շուրջ կեսի մոտ: Ի հակադրումն նշվածի, ցավազրկող դեղորայք չստացած բոլոր հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժման արդյունքում դիտվել է ցավերի մեղմացում, ընդ որում, հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ էֆեկտը եղել է լիարժեք:

Միագործոն վերլուծության դեպքում ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտը հավաստիորեն տարբերվել է նաև կախված նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժումից, այլ (արտաոսկրային) հեռակա մետաստազների առկայությունից, արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակից և մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածից:

Ըստ նշված գործոնների հիմնական տարբերությունը դիտվել է “լիարժեք հակացավային էֆեկտի” առումով, այն դեպքում երբ

“մասնակի էֆեկտի” տեսակարար կշիռը գրեթե կախված չի եղել դիտարկված գործոններից:

Վերլուծության արդյունքների համաձայն, հիվանդների տարիքի և սեռի, ոսկրային մետաստազների տեղակայման և քանակի, առաջնային օջախի վիճակի, ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների, նախկինում անցկացված քիմիաթերապիայի և ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունքի միջև հավաստի առնչություն չի հայտնաբերվել: Հակացավային էֆեկտի հավաստի կախվածություն ճառագայթային բուժման բաժնևորման ռեժիմից ևս մենք չենք հայտնաբերել:

3.2. Ընդհանուր ապրելիության վերլուծությունը

Հիվանդների հսկողության միջին տևողությունը (mean follow-up) կազմել է 16,4 ամիս (միջակայքը՝ 0,4-73,5 ամիս, միջինի ստանդարտ սխալը՝ 0,7 ամիս): Հսկողության ժամանակահատվածում մահացել են 404 հիվանդներ (78,4%), տարբեր ժամկետներում հսկողությունից դուրս են մնացել 18 –ը (censored cases, 3,5%), իսկ 93-ը (18,1%) ողջ են եղել հսկողության ժամկետի ավարտին: Վերջիններիս հսկողության միջին տևողությունը կազմել է 38,7 ամիս (միջակայքը՝ 14,6-73,5 ամիս, միջինի ստանդարտ սխալը՝ 1,8 ամիս):Աղյուսակ 16-ում ներկայացված են հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները:

Աղյուսակ 16.
Հետազոտության մեջ ընդգրկված 515 հիվանդների ակնկալվող ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները

Ցուցանիշ	Արժեք ± ստ.սխալ (ամիս)	95% Վստահության միջակայք		Ապրելիության ցուցանիշ			
				6-ամսվա	1-ամյա	2-ամյա	5-ամյա
Միջին	**21,5±1,1**	19,3-23,7		70%	46%	28%	15%
Մեդիանա	**10,0±0,8**	8,4-11,6					

Ուշագրավ է այն փաստը, որ հիվանդների 15%-ը ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժումից հետո

ապրել են ավելի քան 5 տարի, իսկ մեկ տարի և ավելի ապրել են հիվանդների շուրջ կեսը:

3.2.1. Ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների միագործոն վերլուծություն

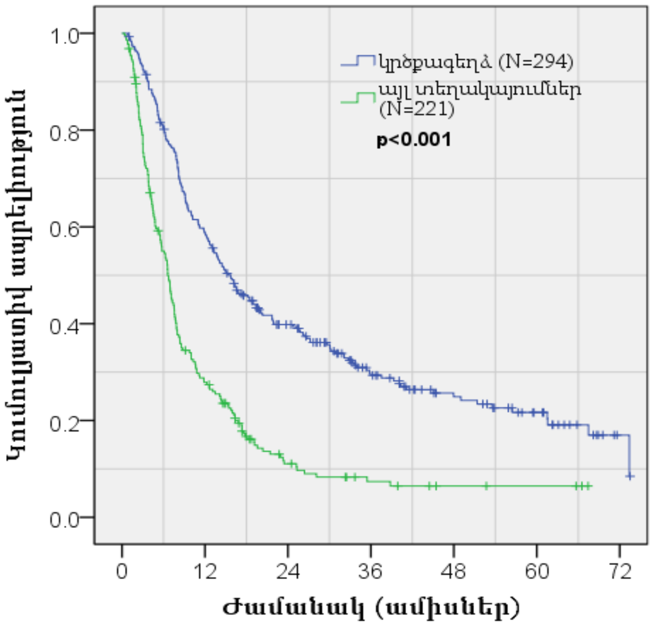
Ըստ միագործոն (univariate) վերլուծության արդյունքների, ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացող ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ակնկալվող ապրելիության վրա ազդող կարևորագույն գործոններից է առաջնային ուռուցքի տեղակայումը (Աղյուսակ 17):

Աղյուսակ 17.

Հիվանդների ակնկալվող ապրելիության միջինը և մեդիանան՝ տարբեր առաջնային ուռուցքների դեպքում

Առաջնային տեղակայում	Քանակ	Միջին (ամիս)		Մեդիանա(ամիս)	
		Արժեքը± Ստ.սխալ	95% ՎՄ	Արժեքը± Ստ.սխալ	95% ՎՄ
Կրծքագեղձ	**294**	**27,9±1,6**	24,7 - 31,1	**15,7±**1,5	12,8 - 18,6
Թոք	**74**	**7,9±0,9**	6,2- 9,7	**5,7±**1,2	3,3 – 8,0
Շագանակագեղձ	**33**	**16,3±**2,6	11,2 - 21,4	**7,6±**7,4	0 – 22,2
ՉԱՕ	**26**	**13,2±**2,9	7,6 – 18,8	**7,8±**2,0	4,0 – 11,7
Փափուկ հյուսվ. սարկոմաներ	**6**	**8,4±**2,6	3,2 – 13,5	**6,6±** 0,1	2,4 – 10,7
Գլուխ/պարանոց	**16**	**10,8±**3,9	3,1 – 18,4	**4,4±**2,9	0 – 10,2
Կոլոռեկտալ	**7**	**5,1±**0,9	3,3 – 6,9	**5,4±**2,2	1,2 – 9,6
Միզապարկ	**21**	**6,0±**1,2	3,6 – 8,3	**4,9±**0,8	3,4 – 6,4
Երիկամ	**10**	**28,5±**8,0	12,9 – 44,2	**10,8±**2,8	5,3 – 16,3
Ստամոքս	**5**	**4,6±**1,4	1,8 – 7,5	**3,0±**0,3	2,3 – 3,7
Վահանագեղձ	**13**	**15,6±**3,4	9,0 -22,1	**20,4±**9,6	1,6 – 39,1
Այլ ուռուցքներ	**7**	**9,1±**1,7	5,9 – 12,3	**6,6±**1,4	4,0 – 9,3
Ընդամենը՝	**515**	**21,5±**1,1	19,3 - 23,7	**10,0±**0,8	8,4 – 11,6

Հետազոտվող խմբում ամենամեծ տեսակարար կշիռը կազմել են ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդները (294 հիվանդ, 57,1%): Նրանց միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 27,9 ամիս (ստանդարտ սխալը` 1,6 ամիս, 95% վստահության միջակայքը` 24,7-31,1 ամիս), իսկ ապրելիության մեդիանան` 15,7 ամիս (ստանդարտ սխալը` 1,5 ամիս, 95% վստահության միջակայքը` 12,8-18,6 ամիս): Հիվանդների 6-ամսյա, 1-ամյա, 2-ամյա և 5- ամյա ապրելիության ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար 81%, 59%, 40% և 22%: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ վերլուծվել է նաև առաջնային ուռուցքի չափերի (T-փուլ), ուռուցքի տարբերակման աստիճանի (Grade), շրջակա ավշահանգույցների վիճակի (N-փուլ) կապակցվածությունը ընդհանուր ակնկալվող ապրելիության հետ: Ըստ առաջին երկու ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել: Շրջակա ավշահանգույցներում մետաստազների բացակայության դեպքում (N0) միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 39,6 ամիս (95% ՎՄ 30,7-48,5), իսկ մետաստազների առկայության դեպքում` 25,9 ամիս (95% ՎՄ 22,6-29,2), $p=0,006$, այսինքն` շրջակա ավշահանգույցների վիճակը պահպանում է իր պրոգնոստիկ նշանակությունը նաև ոսկրային մետաստազների առկայության պայմաններում: Տարբերությունը կրծքագեղձի քաղցկեղով և հետազոտության մեջ ընդգրկված այլ սոլիդ ուռուցքներով հիվանդների ակնկալվող ապրելիության միջև (Գծապատկեր 21) ևս եղել է վիճակագրորեն հավաստի (միջինը` 27,9 ամիս և 12,3 ամիս, $P<0,001$), ընդ որում ռիսկերի հարաբերակցությունը (ՌՀ, Risk Ratio, RR) կազմել է 2,3 (95% ՎՄ 1,9-2,8): Սա նշանակում է, որ ցանկացած ժամանակային միջակայքում այլ սոլիդ ուռուցքներով հիվանդների մահացության ռիսկը ավելի քան կրկնակի գերազանցում է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մահացության ռիսկին:



Գծապատկեր 21. Ճառագայթային բուժում ստացած ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի և այլ սոլիդ ուռուցքների դեպքում

Թոքի քաղցկեղի ոսկրային մետաստազների դեպքում ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների ապրելիության մեդիանան կազմել է 5,6 ամիս (95% ՎՄ 3,3-8,0 ամիս), միջին ապրելիությունը՝ 7,9 ամիս (95% ՎՄ 6,2-9,7 ամիս): Վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն է դիտվել թոքի մանրբջջային (մեդիանան՝ 2,9 ամիս, 95% ՎՄ 2,2-3,5 ամիս) և ոչ մանր բջջային քաղցկեղի (մեդիանան՝ 6,6 ամիս, 95% ՎՄ 5,1-8,0 ամիս) ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ակնկալվող ապրելիության միջև՝ p=0,021: Այլ հյուսվածաբանական ձևերի դեպքում ապրելիության ցուցանիշների տարբերություն չի գրանցվել: Թոքի քաղցկեղով հիվանդների ընդհանուր 6-ամսյա, 1-ամյա, և 2-ամյա ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 49%, 19% և 3%: Ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը ընդհանուր խմբի և կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների համեմատ եղել է վիճակագրորեն հավաստի (p<0,001), իսկ ռիսկերի հարաբերակցությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի համեմատ կազմել է 3,2 (95% ՎՄ 2,4-4,2):

Յետազոտության մեջ ընդգրկված շագանակագեղձի քաղցկեղով հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 16,3 ամիս (ստանդարտ սխալը՝ 2,6 ամիս, 95% ՎՄ 11,2-21,4 ամիս), իսկ մեդիանան՝ 7,6 ամիս: Այս հիվանդների վեցամսյա, 1-ամյա, և 2-ամյա ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 66%, 47% և 30%,

համապատասխանաբար: Հաշվի առնելով, որ մեր հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների մեծ մասը գտնվել են հորմոնալ-ռեֆրակտեր փուլում և ունեցել են բազմակի ոսկրային մետաստազներ, նշված ցուցանիշները համահունչ են են գրականությունում հրապարակված տվյալներին [117, 137]:

Միջին ընդհանուր ապրելիության ամենացածր ցուցանիշները գրանցվել են ստամոքսի քաղցկեղի և կոլոռեկտալ ուռուցքների ոսկրային մետաստազների դեպքում, կազմելով համապատասխանաբար 4,6 ամիս (95% ՎՄ 1,8-7,4 ամիս) և 5,1 ամիս (95% ՎՄ 3,3-6,9 ամիս):

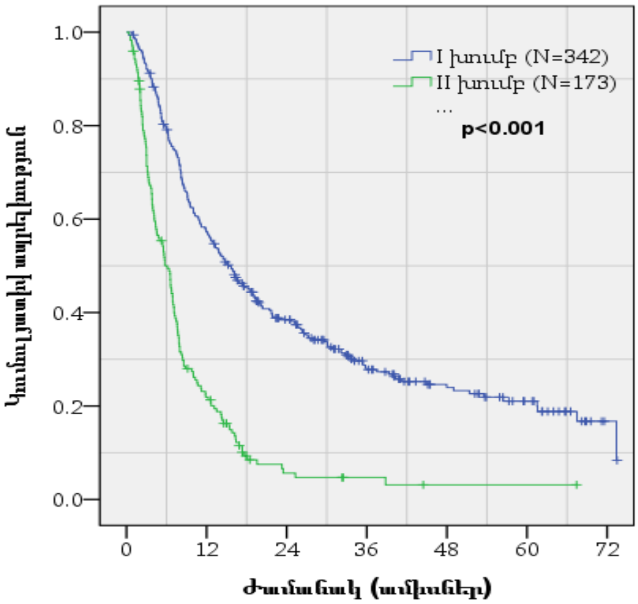
Հետագա վիճակագրական վերլուծության համար կատարվել է հիվանդների խմբավորում ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման՝ հիմք ընդունելով նրանց ընդհանուր ակնկալվող ապրելիության ցուցանիշները: Առաջին (“բարենպաստ”) խմբում ընդգրկվել են կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, վահանաձև գեղձի և երիկամի քաղցկեղով հիվանդները (միջին ապրելիությունը՝ 15,5-28,5 ամիս), իսկ երկրորդ (“անբարենպաստ”) խմբում՝ մնացած տեղակայումները (միջին ապրելիություն՝ 4,6-13,2 ամիս): Աղյուսակ 18-ում ամփոփված են ըստ նշված խմբերի հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները:

Աղյուսակ 18.

Հիվանդների ընդհանուր ակնկալվող ապրելիության միջինի և մեդիանայի ցուցանիշները՝ ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման խմբավորումից հետո: Միջխմբային տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի են՝ p<0.001:

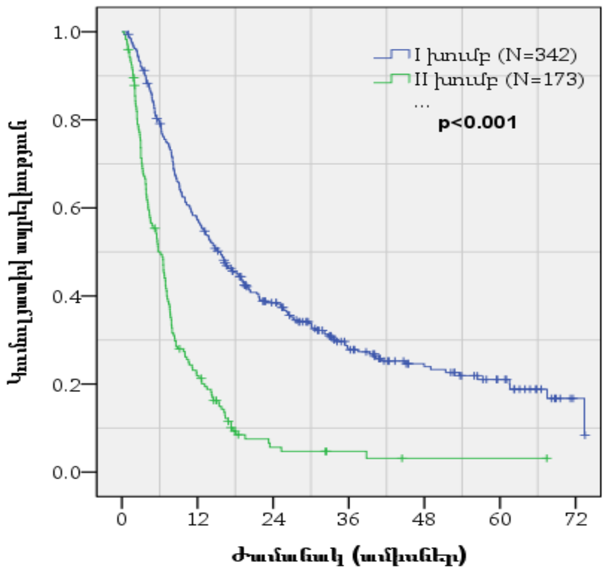
Խումբ	**N**	**Միջին (ամիս)**		**Մեդիանա(ամիս)**	
		Արժեք±ստ սխալ	**95%ՎՄ**	**Արժեք± Ստ Սխալ**	**95% ՎՄ**
I խումբ՝ "բարենպաստ"	342	27,2±1,5	24,3 - 30,2	15,3±1,4	12,5 - 18,0
II խումբ՝ "անբարենպաստ"	173	9,4±1,1	7,3 - 11,5	6,1±0,6	4,8 - 7,4

Գծապատկեր 22–ում ներկայացված են համապատասխան խմբերի ապրելիության կորերը:



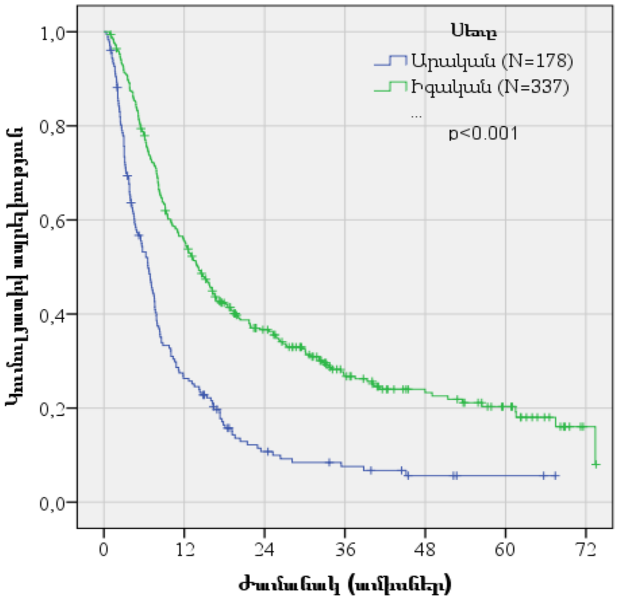
Գծապատկեր 22. Ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման ձևավորված խմբերի ապրելիության կորերը

Տարբեր տարիքային խմբերի միագործոն վերլուծությամբ ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել (Գծապատկեր 23), և մինչև 39 տարեկան, 40-59 տարեկան, 60 և բարձր տարիքային խմբերի միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 22,4±4,7 ամիս, 22±1,5 ամիս և 20,5±1,9 ամիս (p>0,05):



Գծապատկեր 23. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ տարբեր տարիքային խմբերում

Գծապատկեր 24-ում ներկայացված է հետազոտված հիվանդների ընդհանուր ապրելիության կորերը՝ կախված սեռից:

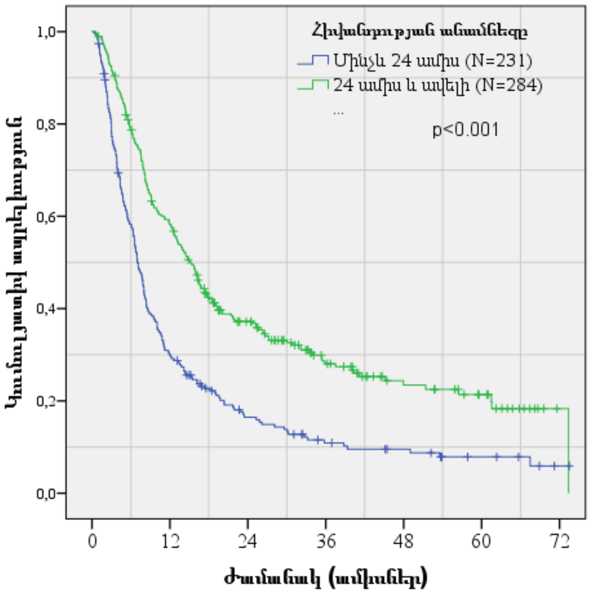


Գծապատկեր 24. Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը՝ ըստ սեռի

Ինչպես երևում է գծապատկերից, ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացած կանանց ընդհանուր ապրելիությունը զգալիորեն ավելի բարձր է, քան տղամարդկանցը, իսկ միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 26,3±1,5 ամիս և 11,9±1,3 ամիս: Հաշվի առնելով, որ կանանց գերակշիռ մասի մոտ ոսկրային մետաստազների պատճառ է հանդիսացել կրծքագեղձի քաղցկեղը, իսկ տղամարդկանց մոտ զգալի բաժին է կազմել շագանակագեղձի քաղցկեղը, հետազոտված հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը ըստ սեռի վերլուծվել է նաև այս երկու տեղակայումների բացառմամբ: Չնայած ավելի նվազ արտահայտված, սակայն սեռից կախված ընդհանուր ապրելիության տարբերությունը պահպանվել է, և միջին ապրելիությունը կազմել է 16,2±3,4 ամիս կանանց և 9,6±1,2 ամիս տղամարդկանց մոտ (p=0,027): Առանձին առաջնային տեղակայումների դեպքում ըստ սեռի ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը վիճակագրական հավաստիության չի հասել:

Ուշագրավ են ապրելիության ցուցանիշների վերլուծության տվյալներն ըստ հիվանդության անամնեզի տևողության (Գծապատկեր 25): Հիվանդության առաջին նշանների ի հայտ գալու պահից մինչև ամոքիչ ճառագայթային բուժման դիմելն ընկած կարճատև (մինչև 2 տարի) միջակայքի դեպքում միջին ապրելիությունը կազմել է 14,7±1,3 ամիս, իսկ երկարատև (2 տարի և ավելի) անամնեզի դեպքում՝

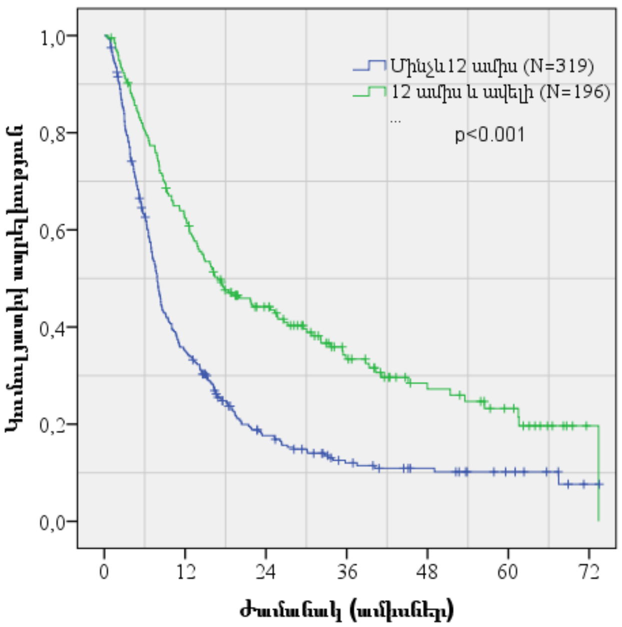
27,1±1,8 ամիս, ընդ որում, տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն հավաստի (p<0,001):



Գծապատկեր 25. Հիվանդների ընդհանուր ապրելիության կորերը՝ ըստ անամնեզի տևողության

Արդեն նշվել է, որ առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածի պրոգնոստիկ նշանակությունը հիվանդների ապրելիության համար դիտարկվել է մի շարք հետազոտություններում՝ հակասական եզրահանգումներով: Մեր վերլուծության տվյալներով, հիվանդների ընդանուր ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն տարբերվել են կախված այդ միջակայքի տևողությունից: Այսպես, առաջնային ախտորոշումից հետո մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած՝ 12 ամսից կարճ միջակայքի դեպքում միջին ապրելիությունը կազմել է 15,1±1,4ամիս (95% ՎՄ 12,3-17,9 ամիս), իսկ 12 ամիս և ավելի միջակայքի դեպքում՝ 29,8±2,0 (95% ՎՄ 25,8-33,8) ամիս, p<0,001 (Գծապատկեր 26):

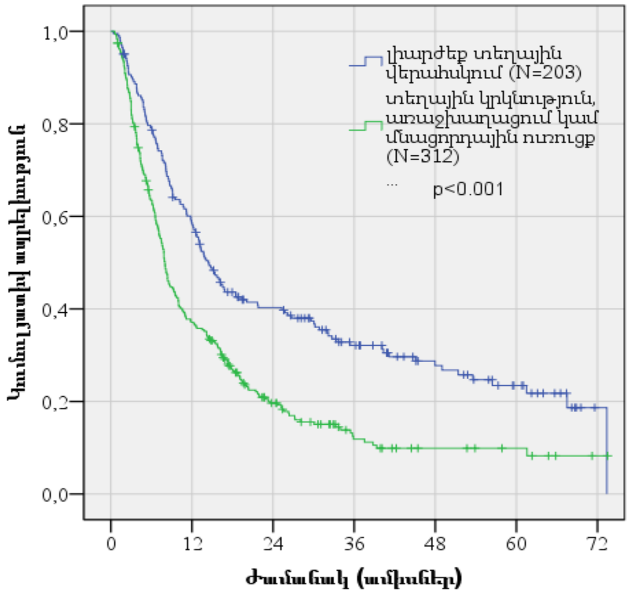
Հարկ է նաև նշել, որ առաջնային հիվանդության ախտորոշման պահին ոսկրային մետաստազներ ունեցող հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն չեն տարբերվել մինչև 12 ամիս “լուսավոր միջակայք” ունեցող հիվանդների ցուցանիշներից (միջինը՝ 17,9 ամիս և 15,1 ամիս, p=0,43):



Գծապատկեր 26. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած միջակայքի տևողության

Վերջին երկու ցուցանիշների վերլուծության արդյունքները հաստատում են այն դրույթը, որ հիվանդության ախտանշանների արագ զարգացումը, մետաստազների (այդ թվում՝ և ոսկրային) վաղ ի հայտ գալը վկայում են հիվանդության ագրեսիվ ընթացքի մասին և զուգակցվում են ավելի կարճատև ապրելիությամբ: Հետագա բազմագործոն վերլուծության մեջ այս երկու ցուցանիշներից ընտրվել է առաջնային ախտորոշումից հետո մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը:

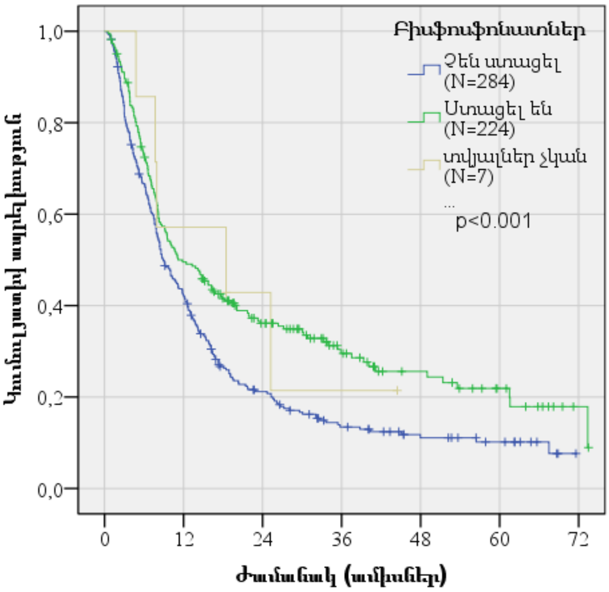
Վերլուծվել են նաև հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները՝ կախված ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժման դիմելիս հիվանդության առաջնային օջախի վիճակից: Հիվանդության տեղային կրկնության, առաջխաղացման և մնացորդային ուռուցքի առկայության դեպքում հիվանդների ապրելիությունը հավաստիորեն ցածր է եղել, քան հիվանդության լիարժեք տեղային վերահսկմամբ հիվանդների մոտ, միջինում կազմելով համապատասխանաբար 16,6±1,3 ամիս և 28,7±2,0 ամիս (p<0,001): Գծապատկեր 27-ում ներկայացված են հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ առաջնային օջախի վիճակի:



Գծապատկեր 27. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ առաջնային օջախի վիճակի

Որոշ հետազոտողներ նշում են ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ակնկալվող ապրելիության համար նախկինում անցկացված քիմիաթերապիայի բացասական պրոգնոստիկ դերի մասին: Մեր տվյալների համաձայն, ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ապրելիությունը հավաստիորեն չի տարբերվել՝ կախված նախկինում անցկացված քիմիաթերապևտիկ բուժումից (նախկինում քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների միջին ապրելիությունը՝ 22,1±1,6 ամիս, քիմիաթերապիա չստացած հիվանդներինը՝ 20.9±1,6 ամիս, p=0,42): Վերլուծության նման արդյունքը պահպանվել է նաև ըստ առաջնային ուռուցքի ստրատիֆիկացումից հետո:

Իրադրությունը այլ է բիսֆոսֆոնատային բուժման դեպքում: Այսպես, բիսֆոսֆոնատային բուժում ստացած հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 26,4±1,9 ամիս (95% ՎՄ 15,0-20,0), իսկ բիսֆոսֆոնատային բուժում չստացած հիվանդներինը՝ 17,5±1,3 ամիս (95% ՎՄ 22,6-30,2), p<0,001 (Գծապատկեր 28):

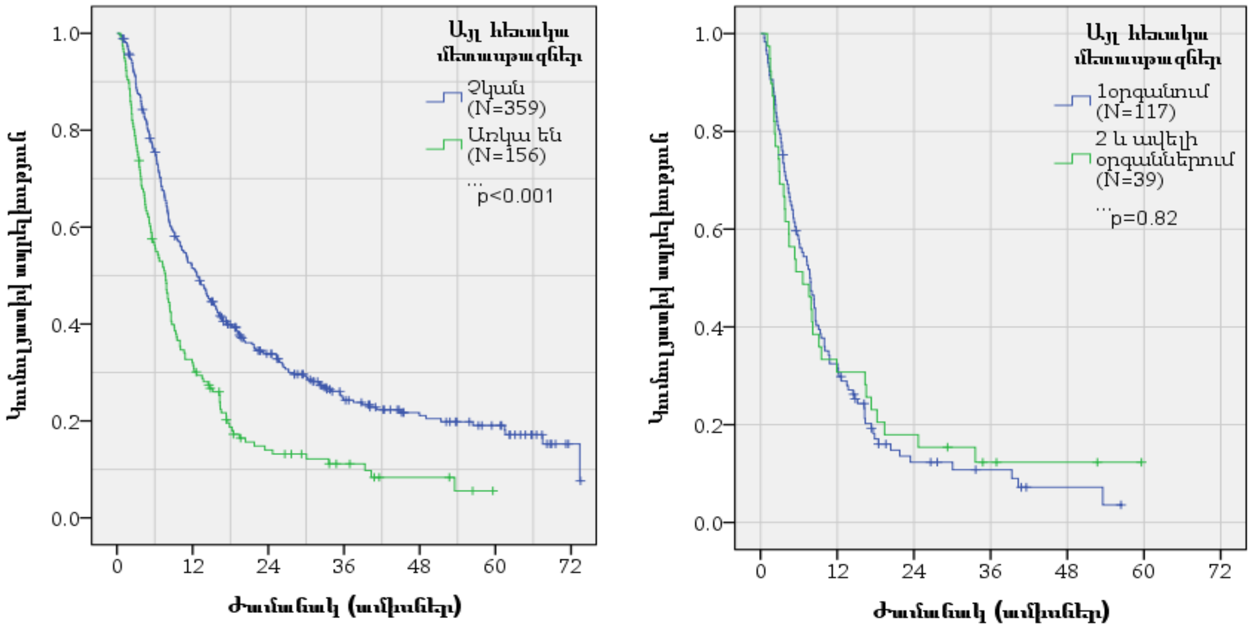


Գծապատկեր 28. Ապրելիության կորերը՝ նախկինում բիսֆոսֆոնատային բուժում չստացած և ստացած հիվանդների մոտ

Այնուամենայնիվ, ըստ առաջնային ուռուցքների ստրատիֆիկացիայից հետո, առանձին տեղակայումների դեպքում ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը կորցրել է վիճակագրական հավաստիությունը:

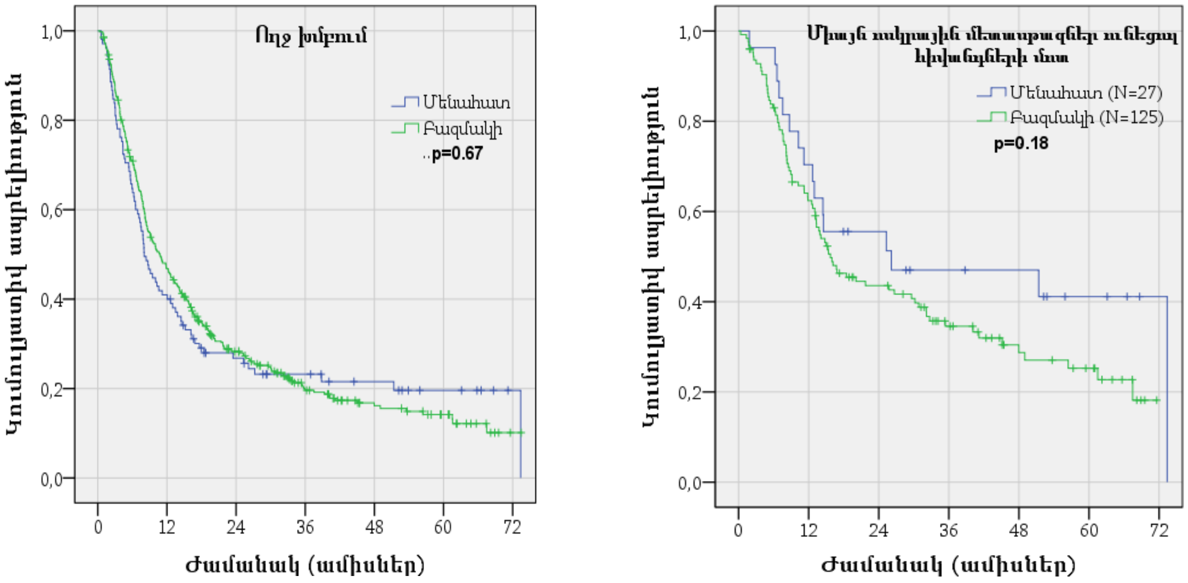
Այլ (արտոսկրային) հեռակա մետաստազների առկայությունը համարվում է առավել նշանակալից պրոգնոստիկ գործոններից մեկը՝ ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ: Միայն ոսկրային մետաստազներ ունեցող հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 24,7±1,4 ամիս (95% ՎՄ 21,9-27,5), ոսկրային և այլ հեռակա մետաստազների զուգակցման դեպքում՝ 13,2±1,3 ամիս (95% ՎՄ 10,5-15,8), տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն հավաստի՝ p<0,001: Հարկ ենք համարում նշել, որ արտոսկրային մետաստազների տեղակայումների քանակից կախված ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն չեն փոխվել. 1 օրգանի ախտահարման դեպքում միջին ապրելիությունը կազմել է 12,6±1,4 ամիս, 2 և ավելի օրգանների ախտահարման դեպքում՝ 14,5±3,0 ամիս (p=0.82): Գծապատկեր 29-ում պատկերված են հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված այլ հեռակա մետաստազների առկայությունից և ախտահարված օրգանների քանակից:

Ըստ վիսցերալ մետաստազների առանձին տեղակայումների՝ ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը վիճակագրական հավաստիության չի հասել:



Գծապատկեր 29. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված այլ (արտաոսկրային) հեռակա մետաստազների առկայությունից և քանակից

Հետազոտության մեջ ներառված բոլոր հիվանդների տվյալների վերլուծությամբ ապրելիության հավաստի տարբերություն չի նկատվել նաև ոսկրային օջախների քանակից կախված (Գծապատկեր 30). մենահատ ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 22,3±2,7 ամիս, բազմակի ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ՝ 21,3±1,2 ամիս (p=0,67):

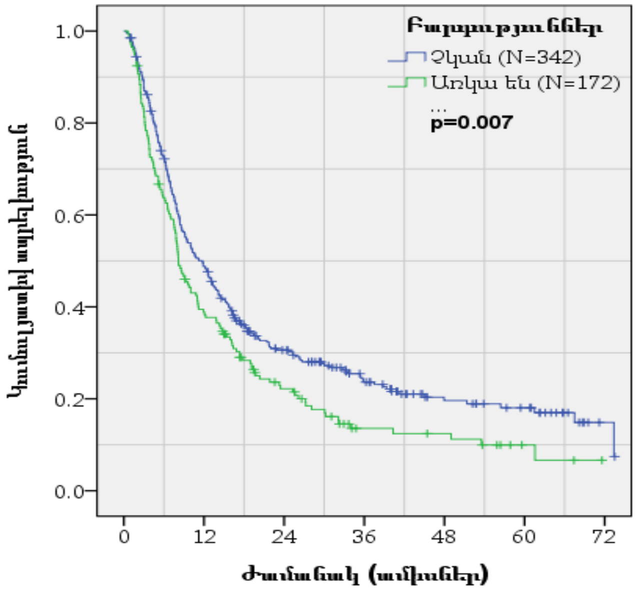


Գծապատկեր 30. Ապրելիության կորերը՝ կախված ոսկրերում մետաստատիկ օջախների քանակից

Մենահատ ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիությունը ավելի բարձր է եղել, երբ ուռուցքային պրոցեսը հիվանդների մոտ սահմանափակված է եղել միայն կմախքով (պրոցեսի լրիվ վերահսկում առաջնային օջախում, հեռակա մետաստազների բացակայություն), սակայն, այս դեպքում ևս վիճակագրական հավաստիություն չի գրանցվել:

Ոսկրային մետաստազների տեղակայման և ապրելիության ցուցանիշների միջև հավաստի կապ ևս մեր վերլուծությամբ չի հայտնաբերվել: Միջին ապրելիությունը միայն ողնաշարի ախտահարման դեպքում կազմել է 20,7±1,9 ամիս, միայն արտաողնաշարային մետաստազների դեպքում՝ 21,7±2,1 ամիս, իսկ ողնաշարի և այլ ոսկրերի զուգակցված ախտահարման դեպքում՝ 22,1±1,9 ամիս (p>0,05):

Ուսումնասիրվել է նաև ոսկրային մետաստազների առավել հաճախ հանդիպող բարդությունների՝ ախտաբանական կոտրվածքների և ողնուղեղի ճնշման համախտանիշի առկայության կապը ապրելիության ցուցանիշների հետ: Վերլուծության համար բավարար տվյալները 1 հիվանդի մոտ բացակայել են, ուստի գնահատման ենթակա են եղել 514 հիվանդներ: Բարդությունների առկայության դեպքում հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 17,2±1,6 ամիս (95%ՎՄ 14,0-20,4), չբարդացած մետաստազների դեպքում՝ 23,5±1,5 ամիս (95%ՎՄ 20,7-26,4), p=0,007 (Գծապատկեր 31):

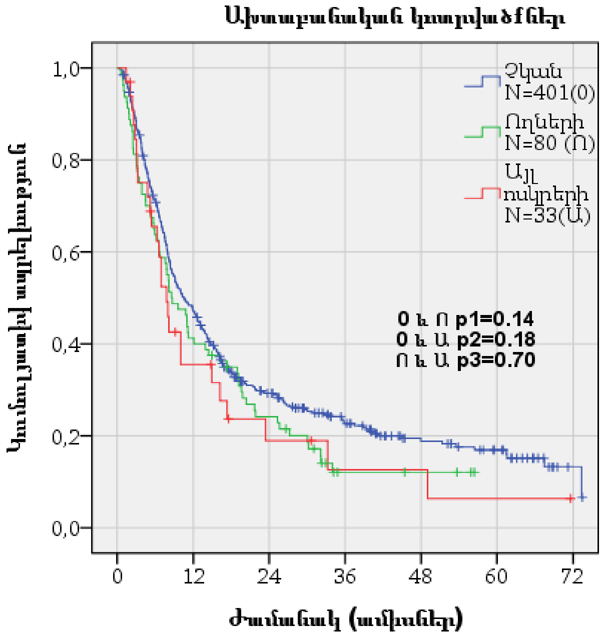


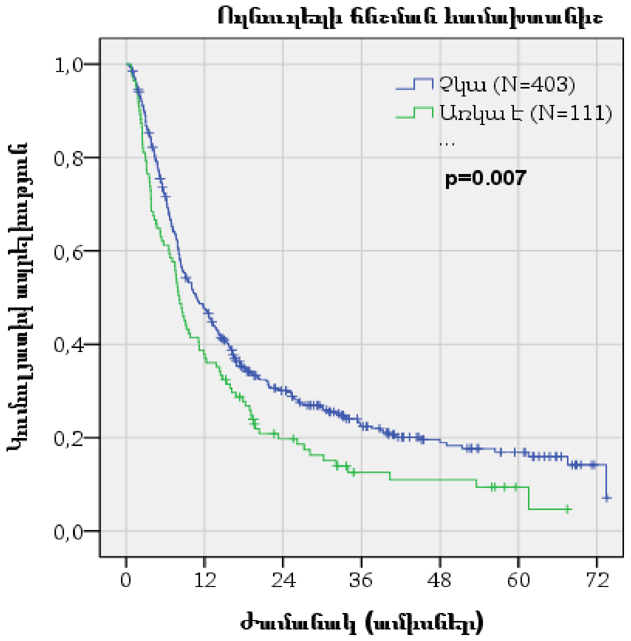
Գծապատկեր 31. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդություններից (ախտաբանական կոտրվածքներ և ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշ)

Առանձին դիտարկմամբ՝ ոսկրերի ախտաբանական կոտրվածքներով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշներն ավելի ցածր են եղել, քան կոտրվածքով չբարդացած ոսկրային մետաստազների դեպքում (միջինը՝ 17,5±2,1 ամիս և 22,6±1,3 ամիս), սակայն տարբերությունը վիճակագրական հավաստիության աստիճանի չի հասել (p=0,062): Ողների և այլ ոսկրերի ախտաբանական կոտրվածքներով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների միջև զգալի տարբերություն չի հայտնաբերվել (միջինը՝ 16,5±2,0 ամիս և 16,2±3,8 ամիս, p=0,70):

Ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշի դեպքում ապրելիության ցուցանիշները ավելի ցածր են եղել, քան նրա բացակայության դեպքում (միջինը՝ 15,9±1,8 ամիս, 95%ՎՄ 12,3-19,6, և 22,9±1,3 ամիս, 95%ՎՄ 20,3-25,5, p=0,007):

Ախտաբանական կոտրվածքների և ողնուղեղի ճնշման համախտանիշի առկայությունից կախված ապրելիության կորերը ներկայացված են Գծապատկեր 32-ում:





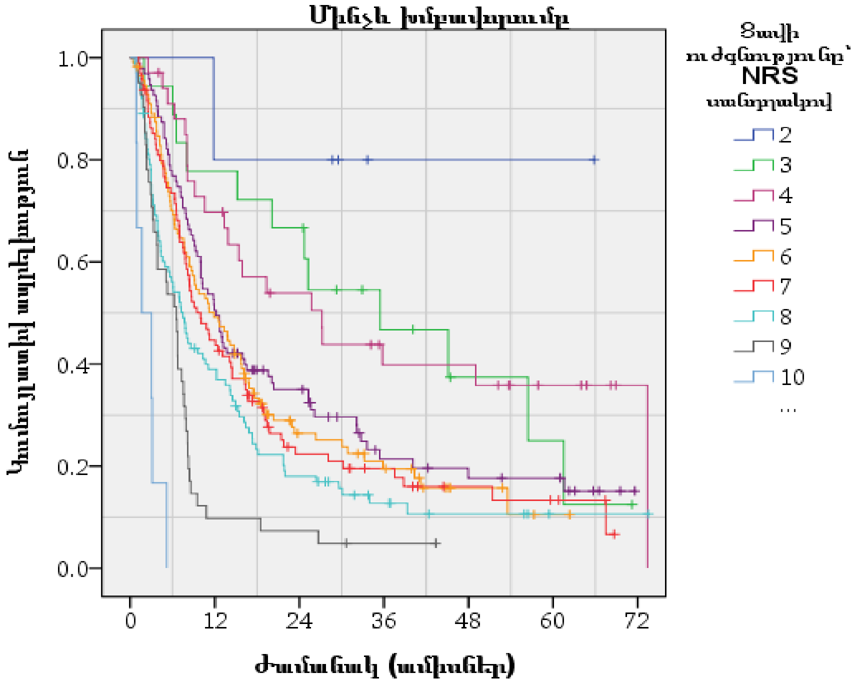
Գծապատկեր 32. Ապրելիության կորերը՝ կախված ախտաբանական կոտրվածքների և ողնուղեղի ճնշման համախտանիշի առկայությունից

Որպես պոտենցիալ պրոգնոստիկ գործոն դիտարկվել են նաև մինչև ճառագայթային բուժումը կատարված պալիատիվ վիրահատական միջամտությունները՝ ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ: Միագործոն վերլուծությամբ հավաստի տարբերություն վիրահատված և չվիրահատված հիվանդների

ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների միջև չի հայտնաբերվել, միջին ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 16,3±3,3 ամիս և 21,8±1,2 ամիս (p=0,39):

Ժամանակակից գրականությունում ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ապրելիության կանխատեսման համար ցավի ուժգնության պրոգնոստիկ նշանակությանը վերաբերվող տվյալները խիստ սակավ են: Այս առումով մեր հետազոտության մեջ նշված ցուցանիշի վերլուծությանը տրամադրվել է հատուկ ուշադրություն:

Գծապատկեր 33-ում պատկերված են հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ NRS սանդղակի տարբեր ինտենսիվության ցավերի դեպքում: Ակնհայտ է ընդհանուր ապրելիության նվազման միտումը՝ ցավի ուժգնության աճին զուգահեռ:



Գծապատկեր 33. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ NRS սանդղակի տարբեր ինտենսիվության ցավերի դեպքում

Հետագա վիճակագրական հաշվարկների համար ըստ ցավի ինտենսիվության հիվանդները խմբավորվել են 2 տարբեր եղանակներով.

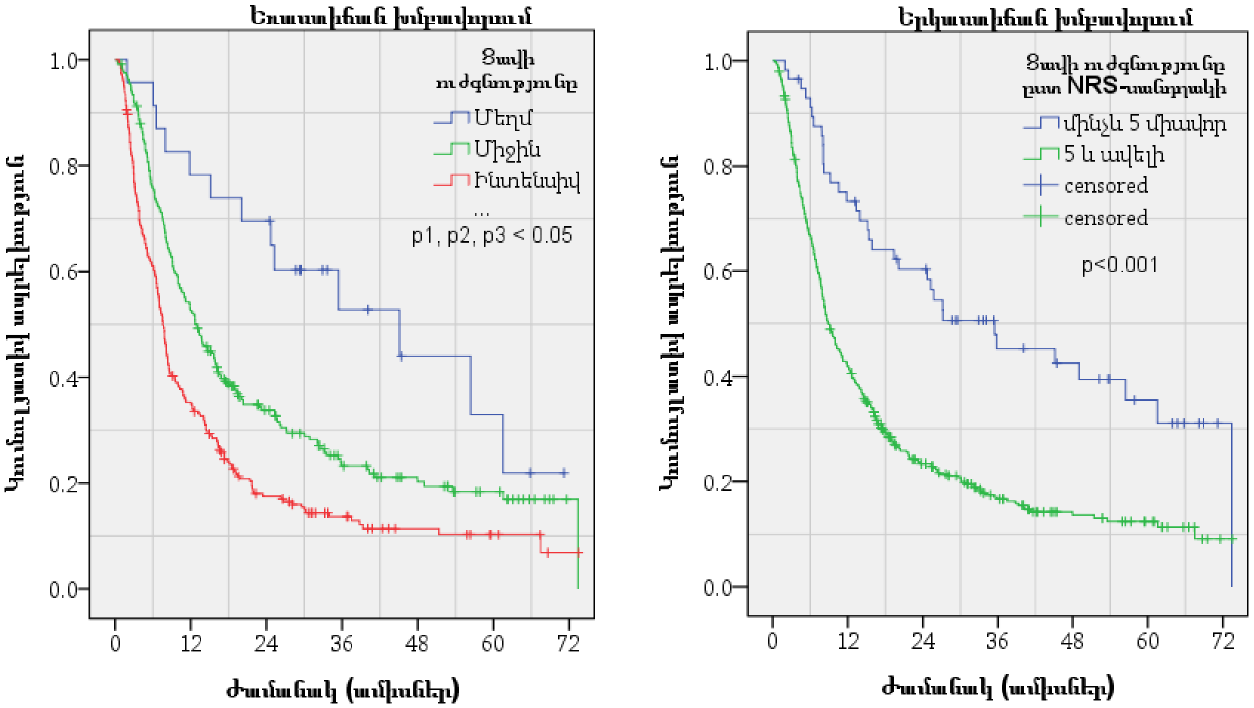
ա. Եռաստիճան (NRS≤3՝ “մեղմ”, NRS 4-6՝ “միջին ուժգնության” և NRS 7-10՝ “ինտենսիվ”),

բ. Երկաստիճան (I խումբ՝ ցավի ուժգնությունը ըստ NRS սանդղակի 5-ից ցածր, և II խումբ՝ 5 և ավելի):

Եռաստիճան խմբավորման պարագայում, “մեղմ” ցավի դեպքում հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 40,6±5,5 ամիս (95% ՎՄ 29,8-51,4), “միջին ուժգնության” ցավերի դեպքում՝ 24,7±1,7 ամիս (95% ՎՄ 21,3-28,1), իսկ “ինտենսիվ” ցավերի դեպքում՝ 16,2±1,4 ամիս (95% ՎՄ 13,4-19,0): Միջխմբային տարբերությունները եղել են հավաստի (p հավաստիության գործակցի առավելագույն արժեքը՝ 0,019):

Երկաստիճան խմբավորման պարագայում առաջին խմբի միջին ապրելիությունը կազմել է 38,9±3,9 ամիս (95% ՎՄ 31,2-46,6), իսկ երկրորդ խմբինը՝ 19,1±1,1 ամիս (95% ՎՄ 16,8-21,3), p<0,001:

Գծապատկեր 34-ում պատկերված են հիվանդների ապրելիության կորերը՝ համապատասխան խմբավորումից հետո:



Գծապատկեր 34. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված ցավի ինտենսիվությունից

Այսպիսով, ճառագայթային բուժումից առաջ ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը ըստ ստացած արդյունքների, կարող է հանդիսանալ պրոգնոստիկ գործոն հիվանդների ընդհանուր ապրելիության կանխատեսման համար:

Համաձայն կատարված վերլուծության արդյունքների՝ մինչև ամոքիչ ճառագայթային բուժումը հիվանդների ընդհանուր վիճակը ապրելիության վրա ազդող գլխավոր գործոններից մեկն է հանդիսանում: Ըստ ECOG սանդղակի հիվանդների ընդհանուր

վիճակից կախված ապրելիության ցուցանիշները ներկայացված են Աղյուսակ 19–ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ըստ ECOG սանդղակի “0” գործունակության դեպքում հիվանդների միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է ավելի քան 3,5 տարի, իսկ մեդիանան՝ շուրջ 3,0 տարի, այն դեպքում երբ “4” արժեքի դեպքում նույն ցուցանիշները կազմել են 4,4 ամիս և 2,7 ամիս համապատասխանաբար:

Աղյուսակ 19.
Հիվանդների ապրելիության միջինի և մեդիանայի ցուցանիշները՝ կախված նրանց ընդհանուր վիճակից ըստ ECOG սանդղակի

Վիճակը ըստ ECOG սանդղակի	Հիվանդների քանակը	Միջին (ամիս)		Մեդիանա (ամիս)	
		Արժեքը± Ստ Սխալ	95% ՎՄ	Արժեքը± Ստ սխալ	95%ՎՄ
0	15	**43,4±**6,9	29,8 – 56,9	**35,8±**7,3	21,4 – 50,2
1	90	**30,4±**3,0	24,6 – 36,2	**16,5±**2,8	11,0 - 22,0
2	220	**25,1±**1,8	21,5 - 28,7	**12,7±**1,8	9,2 – 16,2
3	159	**12,0±**1,2	9,6 - 14,2	**6,8±**1,0	4,9 – 8,7
4	31	**4,4±**0,7	3,2 – 5,7	**2,7±**1,0	0,7 – 4,7
Ընդամենը՝	**515**	**21,5±1,1**	**19,3 – 23,7**	**10,0±0,8**	**8,4 – 11,6**

Հաշվի առնելով տարբերությունների հավաստիությունը ոչ բոլոր ենթախմբերի միջև, ինչպես նաև հետագա բազմագործոն վերլուծության համար ենթախմբերի քանակի կրճատման անհրաժեշտությունը, կատարվել է հիվանդների խմբավորում՝ առաջին խմբում ընդգրկելով ըստ ECOG սանդղակի մինչև 2 միավոր գնահատված (N=325), երկրորդ խմբում՝ 3 միավոր գնահատված հիվանդներին (N=159) և երրորդ խմբում՝ 4 միավոր գնահատված հիվանդներին (N=31): Ստացված արդյունքները ներկայացված են Աղյուսակ 20–ում:

Աղյուսակ 20.
Հիվանդների ապրելիության միջինի և մեդիանայի ցուցանիշները՝ կախված ընդհանուր վիճակից ըստ ECOG սանդղակի (0-2 vs. 3-4)

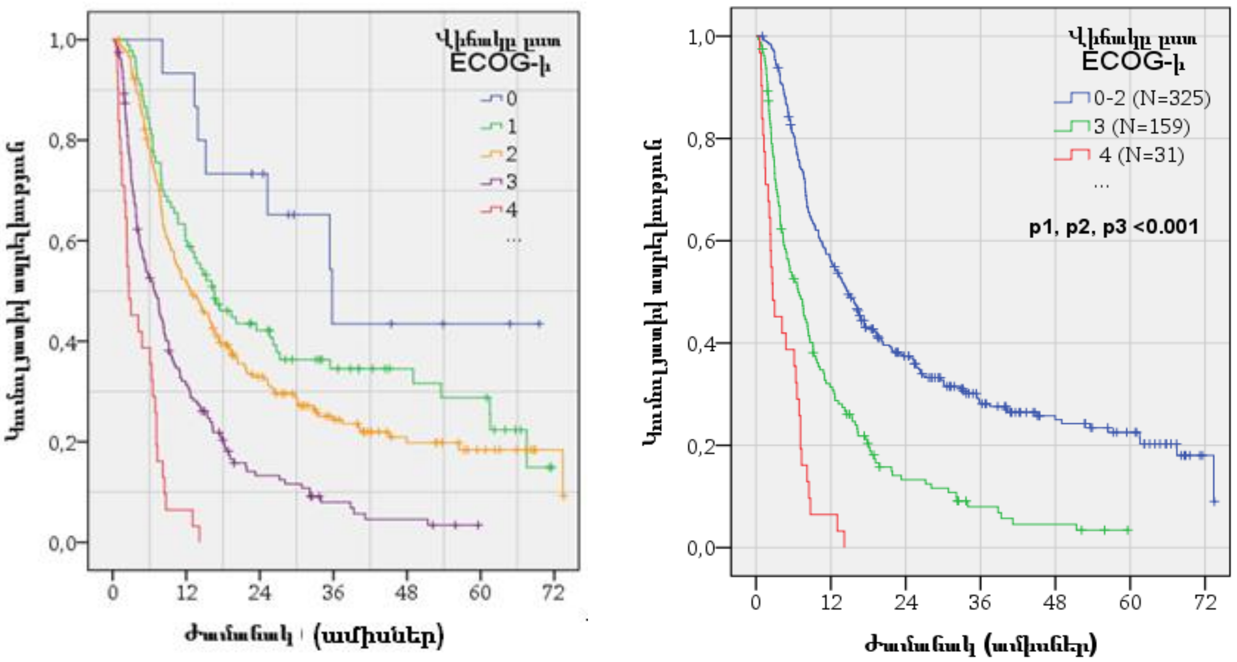
ECOG	Միջին (ամիս)		Մեդիանա (ամիս)		ՌՀ	P
	Արժեքը±ստ սխալ	95% ՎՄ	Արժեք±ստ սխալ	95% ՎՄ		

0-2	**27,5**±1,6	24,5 – 30,6	**14,7**±1,2	12,4 - 17,0	1,0 (ref.)	**-**
3	**11,9**±1, 2	9,7 – 14,2	**6,8**±1,0	4,9-8,7	**2,2**	**p<0,001**
4	**4,4**±0,7	3,2 – 5,7	**2,7**±1.0	0,7-4,7	**5,6**	**p<0,001**

Ինչպես երևում է աղյուսակից, մինչև ճառագայթային բուժումը ըստ ECOG սանդղակի “3” և “4” գնահատված հիվանդների ապրելիության միջինը և մեդիանան զգալիորեն ավելի ցածր են, քան “0-2” գնահատված հիվանդներինը, իսկ նրանց “մահացության ռիսկը” ցանկացած ժամանակային միջակայքում ավելի բարձր է համապատասխանաբար 2,2 և 5,6 անգամ:

Համապատասխան ապրելիության կորերը ներկայացված են Գծապատկեր 35–ում:

.



Գծապատկեր 35. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված ընդհանուր վիճակից՝ ըստ ECOG սանդղակի մինչև խմբավորումը (ձախ) և խմբավորումից հետո (աջ)

Վերլուծությունը իրականացվել է նաև Կարնոֆսկու սանդղակի կիրառմամբ՝ կատարելով համարժեք խմբավորում (I խումբ՝ 60-100%, II խումբ՝ 40-50% և III խումբ՝ 10-30%): Այս դեպքում ստացված արդյունքները հավաստիորեն չեն տարբերվել ըստ ECOG սանդղակի ստացված արդյունքներից, ուստի հետագա վիճակագրական

հաշվարկների և վերջնական պրոգնոստիկ սանդղակի մշակման համար ընտրվել է ECOG սանդղակը:

Որպես ապրելիության պոտենցիալ պրոգնոստիկ գործոն դիտարկվել է նաև ճառագայթային բուժումից առաջ ծայրամասային արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակը: Այս դեպքում ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Վերլուծության արդյունքները ներկայացված են Աղյուսակ 21-ում:

Աղյուսակ 21.

Ապրելիության միջինի և մեդիանայի ցուցանիշները՝ կախված արյան մեջ հեմոգլոբինի քանակից

Հեմոգլոբին	**Հիվանդների թիվը**	**Միջին (ամիս)**	**Մեդիանա (ամիս)**	**p**
մինչև 100գ/լ	87	19,5±2,6	7,1±0,9	0,18
100 գ/լ և ավելի	428	21,8±1,2	10,8±0,8	

Այսպիսով, ըստ կատարված միագործոն վերլուծության արդյունքների, դիտարկված պոտենցիալ պրոգնոստիկ գործոններից հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների հետ հավաստիորեն փոխկապակցված են՝

- առաջնային ուռուցքի տեղակայումը,
- հիվանդի սեռը,
- հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը,
- առաջնային օջախի վիճակը,
- այլ օրգաններում հեռավոր մետաստազների առկայությունը,
- նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժումը,
- ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների առկայությունը,
- ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը և
- հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի:

Աղյուսակ 22-ում ներկայացված են ըստայս գործոնների ընդհանուր ապրելիության վերլուծության ամփոփիչ տվյալները:

Աղյուսակ 22.

Ընդհանուր ապրելիության միագործոն վերլուծության արդյունքների ամփոփիչ տվյալները

Գործոն		N	Միջին (ամիս)		Մեդիանա(ամիս)		ՌՌ	P
			Արժեքը (±ստ. սխալ)	95% ՎՄ	Արժեքը (±ստ. սխալ)	95% ՎՄ		
Առաջնային ուռուցք	բարենպաստ	**342**	27,2±1,5	24,3 - 30,2	15,3±1,4	12,5 - 18,0	**1,0**	-
	անբարենպ.	**173**	9,4±1,1	7,3-11,5	6,1±0,6	4,8-7,4	**2,5**	*<0,001*
Սեռ	իգական	**337**	26,3±1,5	23,4 - 29,2	14,4±1,1	12,0-16,2	**1,0**	-
	արական	**178**	11,9±1,3	9,4 - 14,4	6,6±0,6	5,4 - 7,8	**2,2**	*<0,001*
T*	>12ամիս	**196**	29,8±2,0	25,8 – 33,8	16,9±2,6	11,8 - 21,9	**1,0**	-
	≤12 ամիս	**319**	16,3±1,2	13,8 – 18,7	7,9±0,4	7,2 – 8,6	**1,9**	*<0,001*
Առաջնային օջախի վիճակը	Լիարժեք վերահսկում	**203**	28,7±2,0	24,8-32,7	14,5±1,2	12,1 - 16,8	**1,0**	-
	Պրոցեսի առկայություն	**312**	16,6±1,3	14,1-19,1	8,0±0,4	7,2 – 8,8	**1,7**	*<0,001*
Այլ հեռավոր մետաստազներ	Չկան	**359**	24,7±1,4	21,9 – 27,5	12,7±1,2	10,4 - 14,9	**1,0**	-
	Առկա են	**156**	13,2±1,3	10,5 – 15,8	7,7±0,8	6,2 – 9,2	**1,8**	*<0,001*
Բիսֆոսֆոնատ բուժում	Ստացել են	**224**	26,4±1,9	22,6 – 30,2	11,2±2,1	7,1-15,2	**1,0**	-
	Չեն ստացել	**284**	17,5±1,3	15,0-20,0	8,9±0,8	7,3 – 10,6	**1,5**	*<0,001*
	Տվյալներ չկան	**7**	-	-	-	-	**-**	-
Բարդություն	Չկա	**342**	23,5±1,5	20,7 - 26,4	11,8±1,1	9,6 – 14,0	**1,0**	-
	Առկա է	**172**	17,2±1,6	14,0 – 20,4	8,2±0,6	6,9 – 9,4	**1,3**	*0,007*
	Տվյալներ չկան	**1**	-	-	-	-	**-**	-
Ցավի ուժգնություն	Մեղմ	**23**	40,6±5,5	29,8 – 51,4	45,1±15,2	15,3 – 74,9	**1,0**	-
	Միջին	**241**	24,7±1,7	21,3 - 28,1	13,0±1,2	10,6 - 15,3	**2,0**	*0,019*
	Ինտենսիվ	**243**	16,2±1,4	13,4 – 19,0	7,6±0,4	6,8 – 8,4	**3,1**	*<0,001*
	Տվյալներ չկան	**8**	-	-	-	-	**-**	-
Վիճակը ըստ ECOG-ի	0-2	**325**	27,5±1,6	24,5 – 30,6	14,7±1,2	12,4 - 17,0	**1,0**	-

3	**159**	11,9±1,2	9,7 – 14,2	6,8±1,0	4,9-8,7	**2,2**	<0,001
4	**31**	4,4±0,7	3,2 – 5,7	2,7±1,0	0,7-4,7	**5,6**	<0,001

T-ն հիվանդության ախտորոշման պահից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերում ընկած ժամանակահատվածն է*

3.2.2. Ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բազմագործոն վերլուծություն և պրոգնոստիկ սանդղակի մշակում

Ընդհանուր ապրելիության բազմագործոն վերլուծությունը կատարվել է համամասնական ռիսկերի ռեգրեսիոն մոդելի (Կոքսի մոդելի) միջոցով: Մոդելի մեջ ներառվել են այն գործոնները, որոնցից կախված դիտվել են ընդհանուր ապրելիության վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ՝ միագործոն վերլուծության փուլում:

Բազմագործոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են Աղյուսակ 23–ում:

Աղյուսակ 23.
Ընդհանուր ապրելիության բազմագործոն վերլուծության արդյունքները

Գործոն	ՌԳ	Ստ. Սխալ	χ^2	ՌՅ	ՌՅ-ի 95,0% ՎՄ	p
ECOG 3 vs. ECOG 0-2	**0,58**	**0,11**	**26,38**	**1,78**	**1,33 – 2,38**	**<0,001**
ECOG 4 vs. ECOG 0-2	**1,47**	**0,20**	**50,24**	**4,37**	**2,56 - 7,47**	**<0,001**
Ցավի ուժգնություն (NRS≥5 vs. NRS<5)	**0,56**	**0,19**	**9,14**	**1,75**	**1,09 – 2,83**	**0,003**
Առաջնային ուռուցք ("անբարենպաստ" vs. "բարենպաստ")	**0,39**	**0,13**	**8,34**	**1,47**	**1,04 – 2,08**	**0,004**
Այլ հեռակա մետաստազներ (առկաեն vs. չկան)	**0,43**	**0,11**	**15,75**	**1,54**	**1,16 – 2,04**	**<0,001**
***T≤12 ամիս vs. T>12 ամիս**	**0,31**	**0,12**	**6,70**	**1,36**	**1,02 -1,83**	**0,010**
Բիսֆոսֆոնատներ (չեն ստացել vs. ստացել են)	0,15	0,11	2,00	1,16	0,88 – 1,54	0,157
Առաջնային օջախ (“պրոցեսի առկայություն” vs.	0,12	0,12	1,02	1,13	0,82 – 1,54	0,311

"վերահսկում")						
Սեռ (արական vs. իգական)	**0,36**	**0,13**	**7,88**	**1,44**	**1,03 – 2,00**	**0,005**
Բարդություններ (առկաեն vs. չկան)	0,12	0,11	1,20	1,12	0,85 – 1,48	0,273

**T- հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատված, ՌԳ-ռեգրեսիայի գործակից, ՌՅ-ռիսկերի հարաբերակցություն, ՎՄ-վստահության միջակայք*

Ինչպես երևում է աղյուսակից, մնացած գործոնների հետ համատեղ դիտարկել իս ոսկրային բարդությունների առկայության, նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժման և առաջնային օջախի վիճակի նշանակությունը ընդհանուր ապրելիության համար կորցրել են վիճակագրական հավաստիությունը:

Ռիսկերի առավելագույն հարաբերակցությունը դիտվել է հիվանդների ընդհանուր վիճակից կախված: Մասնավորապես, ըստ ECOG սանդղակի 4 միավոր գնահատված հիվանդների դեպքում ռիսկերի հարաբերակցությունը կազմել է 4,37, ինչը նշանակում է, որ նրանց մահացության ռիսկը ցանկացած ժամանակային միջակայքում ավելի քան քառակի գերազանցում է 0-2 միավոր գնահատված հիվանդների մահացության ռիսկին: Ըստ ECOG սանդղակի 3 միավոր գնահատված հիվանդների դեպքում ռիսկերի հարաբերակցությունը կազմել է 1,78, հետևաբար, վերջիններիս մահացության ռիսկը գրեթե կրկնակի անգամ գերազանցում է 0-2 միավոր գնահատված հիվանդների ռիսկին:

Ցավի ուժգնության պարագայում, բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծությունը կատարվել է ինչպես գործոնի եռաստիճան բաժանմամբ (թեթև, միջին ուժգնության և սաստիկ), այնպես էլ երկաստիճան բաժանմամբ (ըստ NRS սանդղակի՝ “մինչև 5 միավոր” և “5 և ավելի միավոր”): Չաշվի առնելով, որ եռաստիճան բաժանման դեպքում միջին ուժգնության ցավի պարագայում ընդհանուր ապրելիության տարբերությունը կորցնում էր վիճակագրական հավաստիությունը (p=0,87), մոդելի ամփոփիչ տարբերակում ընդգրկվել է ըստ ցավի ինտենսիվության երկաստիճան խմբավորումը: Վերջինիս դեպքում, ինտենսիվ ոսկրային ցավեր (NSR≥5) ունեցող հիվանդների մահացության ռիսկը ցանկացած ժամանակային միջակայքում գերազանցել է ավելի թեթև ցավեր

ունեցող (NSR<5) հիվանդների մահացության ռիսկին 1,75 անգամ (p<0,001):

"Անբարենպաստ" խմբի առաջնային տեղակայումների դեպքում մահացության ռիսկը գերազանցել է "բարենպաստ" խմբի (կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, վահանաձև գեղձի, երիկամի ուռուցքներ) ուռուցքներով հիվանդների մահացության ռիսկին շուրջ 47%-ով (ՌՀ=1,47, p=0,004):

Ուշագրավ է, նաև, որ ըստ բազմագործոն վերլուծության, վիճակագրորեն հավաստի անբարենպաստ գործոն է հանդիսացել նաև արական սեռը, որի դեպքում ռիսկերի հարաբերակցությունը կանանց համեմատ կազմել է 1,44 (p=0,004):

Հիվանդության անբարենպաստ ելքի հետ հավաստի փոխկապակցվածություն են դրսևորել նաև այլ հեռակա (արտաոսկրային) մետաստազների առկայությունը (ՌՀ=1,54, p<0,001) և առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած կարճ ժամանակահատվածը (ՌՀ=1,36, p=0,01):

Այսպիսով, կատարված բազմագործոն վերլուծության տվյալներով, դիտարկված գործոններից ընդհանուր ապրելիության վրա վիճակագրորեն հավաստի կերպով ազդել են՝

- հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի,
- առաջնային ուռուցքի տեղակայումը,
- այլ օրգաններում հեռավոր մետաստազների առկայությունը,
- ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը
- հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը,
- հիվանդի սեռը՝

հանդիսանալով անկախ պրոգնոստիկ գործոններ:

Վերջիններս կիրառվել են ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր ապրելիության պրոգնոստիկ սանդղակի մշակման համար:

Սանդղակի համար հիմք են հանդիսացել համապատասխան գործոնների ռեգրեսիայի գործակիցները: Ըստ յուրաքանչյուր գործոնի՝ միավորների ձևավորման համար ռեգրեսիոն գործակիցը

բազմապատկվել է 2-ով, և արդյունքը կլորացվել է մինչև ամբողջ թիվ [85, 107]:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների համար ըստ մշակված սանդղակի հաշվարկվել է պրոգնոստիկ ցուցիչ, որը իրենից ներկայացնում է ըստ վերոնշյալ գործոնների տվյալ հիվանդի մոտառկամիավորների գումարը: Վերջինս կարող է կազմել 0-ից մինչև 8, ընդ որում՝ որքան ցածր է հիվանդի պրոգնոստիկ ցուցիչը, այնքան ակնկալվող ապրելիությունը ավելի բարձր է:

Մշակված պրոգնոստիկ սանդղակը, նրանում ներառված գործոններով և համապատասխան միավորներով, ներկայացված է Աղյուսակ 24-ում:

Աղյուսակ 24.

Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր ապրելիության պրոգնոստիկ սանդղակը

Գործոն		**Ռեգրեսիայի գործակից**	**Միավոր**
Վիճակը ըստ ECOG-ի	0-2 3 4	- 0,58 1,47	**0** **1** **3**
Ցավի ուժգնություն ըստ NRS-ի	<5 ≥5	- 0,56	**0** **1**
Առաջնային ուռուցք	"բարենպաստ" "անբարենպաստ"	- 0,39	**0** **1**
Այլ հեռակա մետաստազներ	Չկան Առկաեն	- 0,43	**0** **1**
Սեռ	իգական արական	- 0,36	**0** **1**
T*	>12ամիս ≤12 ամիս	- 0,31	**0** **1**

T-ն հիվանդության ախտորոշման պահից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածն է:*

Օրինակ՝ եթե արական սեռի հիվանդի մոտ ախտորոշված է թոքի քաղցկեղ, ցավը ըստ NRS սանդղակի գնահատված է 7 միավոր, ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի 3 միավոր, ոսկրային մետաստազները ի հայտ են եկել առաջնային հիվանդության ախտորոշումից 5 ամիս անց, և չկան այլ հեռակա մետաստազներ, ապա նրա պրոգնոստիկ ցուցիչը կազմում է 1+1+1+1+1+0=5 միավոր:

Աղյուսակ 25-ում ներկայացված է հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների բաշխվածությունը, ապրելիության միջինի և մեդիանայի տվյալները՝ կախված պրոգնոստիկ ցուցիչի

արժեքից, իսկ Գծապատկեր 36–ում՝ համապատասխան ապրելիության կորերը ըստ Կապլան-Մեյերի:

Ապրելիության լավագույն ցուցանիշները դիտվել են պրոգնոստիկ ցուցիչի 0 և 1 արժեքների դեպքում. միջին ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 55,7 և 41,5 ամիս, իսկ ապրելիության մեդիանան՝ 73,4 և 35,9 ամիս: Սակայն, ռիսկերի հարաբերակցությունը (ՌՀ=1,6) այս երկու ենթախմբերի միջև եղել է ոչ հավաստի (p=0,222):Պրոգնոստիկ ցուցիչի մնացած արժեքների դեպքում բոլոր տարբերությունները եղել են վիճակագրորեն հավաստի: Այսպես, պրոգնոստիկ ցուցիչի 2 արժեքի դեպքում միջին ապրելիությունը կազմել է 21,5 ամիս, ապրելիության մեդիանան՝ 13,8 ամիս, իսկ ռիսկերի հարաբերակցությունը՝ 0 արժեքի համեմատ՝ 3,9 (p<0,001), ինչը նշանակում է, որ ցանկացած ժամանակային միջակայքում, պրոգնոստիկ սանդղակով 2 միավոր գնահատված հիվանդների մահացության ռիսկը գերազանցում է 0 միավոր գնահատված հիվանդների մահացության ռիսկին շուրջ 3,9 անգամ: Ռիսկերի հարաբերակցության առավելագույն արժեքները դիտվել են պրոգնոստիկ ցուցիչի 7-8 արժեքների դեպքում կազմելով 40,3-50,2, ինչը համապատասխանում է այդ հիվանդների մոտ 40-50-ապատիկ բարձր մահացության ռիսկին՝ 0 արժեք ունեցող հիվանդների նկատմամբ (p<0,001):

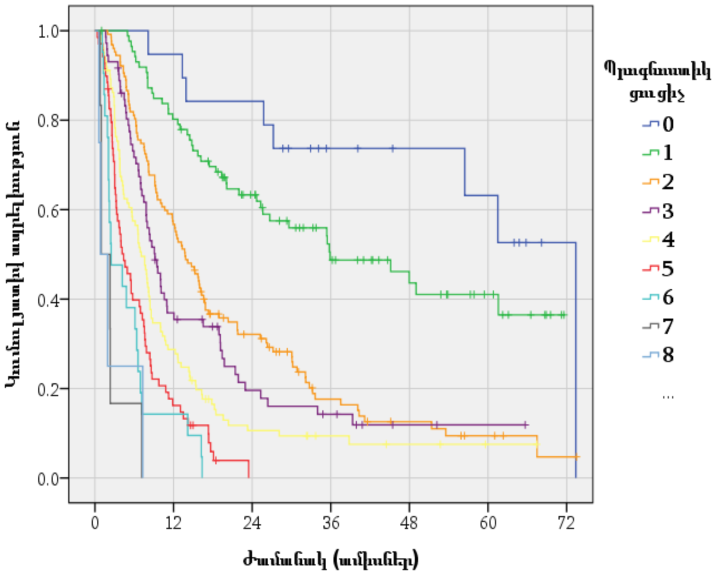
Աղյուսակ 25.

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների բաշխվածությունը, ապրելիության միջինի, մեդիանայի տվյալները և ռիսկերի հարաբերակցությունը՝ կախված պրոգնոստիկ ցուցիչի արժեքից

Պրոգնոստիկ ցուցիչ	Բացարձակ թիվ (տոկոս)	Միջին (ամիս)		Մեդիանա(ամիս)		ՌՀ	P (ՌՀ)
		Արժեք ± ստ. սխալ	95% ՎՄ	Արժեք ± ստ սխալ	95% ՎՄ		
0	19 (3,7)	**55,7±6,0**	44,0 - 67,4	**73,4**	-	1,0	<0,001
1	87(17,2)	**41,5±3,1**	35,4 - 47,5	**35,9±8,8**	18,6 - 53,1	1,6	0,222
2	127(25,0)	**21,5±1,9**	17,8 - 25,2	**13,8±1,5**	10,8 - 16,7	3,9	<0,001
3	72(14,2)	**17,7±2,5**	12,9 - 22,5	**9,2±1,0**	7,1 - 11,2	5,0	<0,001
4	102(20,1)	**12,8±1,8**	9,3 - 16,3	**7,1±0,6**	5,8 - 8,3	7,3	<0,001
5	69 (13,6)	**6,7±0,7**	5,4 - 8,1	**4,4±0,9**	2,6 - 6,1	12,3	<0,001

6	21(4,1)	**5,2±1,0**	3,2 - 7,3	**2,5±1,5**	0,0-5,4	17,4	<0,001
7	6 (1,2)	**2,4±1,0**	0,5 - 4,3	**1,0±0,6**	0,0 - 2,2	50,2	<0,001
8	4 (0,8)	**2,7±1,6**	0,0 - 5,7	**0,9±0,7**	0,0 - 2,2	40,3	<0,001
Ընդամենը*	507(100%)			-			

**վերլուծության մեջ ընդգրկվել են 507 հիվանդներ, 8 հիվանդների մոտ բացակայել են ցավի ինտենսիվության վերաբերյալ հստակ տվյալները*

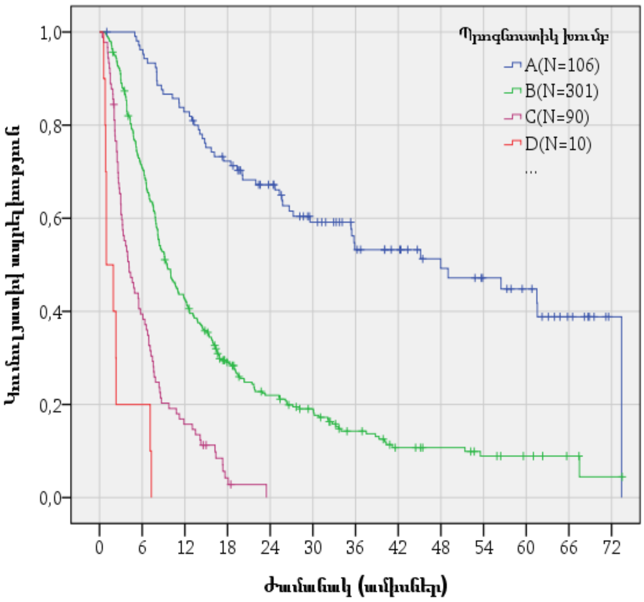


Գծապատկեր 36. Հիվանդների ապրելիության կորերը ըստ Կապլան-Մեյերի՝ կախված պրոգնոստիկ ցուցիչի արժեքից

Պրոգնոստիկ մոդելի մշակման եզրափակիչ փուլում հիվանդները բաժանվել են 4 պրոգնոստիկ խմբերի հետևյալ կերպ.

- A խումբ, պրոգնոստիկ ցուցիչը՝ 0-1
- B խումբ, պրոգնոստիկ ցուցիչը՝ 2-4
- C խումբ, պրոգնոստիկ ցուցիչը՝ 5-6
- D խումբ, պրոգնոստիկ ցուցիչը՝ 7-8

Հիվանդների ապրելիության կորերը ըստ պրոգնոստիկ խմբերի ներկայացված են Գծապատկեր 37–ում:



Գծապատկեր 37. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ պրոգնոստիկ խմբերի

Այս կորերում ակնհայտորեն երևում են ընդհանուր ապրելիության էական տարբերությունները ձևավորված պրոգնոստիկ խմբերի միջև: Հարկ ենք համարում նշել, որ բոլոր խմբերի միջև տարբերությունները ըստ Լոգ-ռանգ տեստի վիճակագրորեն հավաստի են, և հավաստիության գործակցի առավելագույն արժեքը կազմել է p=0,001:

Աղյուսակ 26-ում ներկայացված են ընդհանուր ապրելիության միջինի, մեդիանայի արժեքները, ռիսկերի հարաբերակցությունը, իսկ Աղյուսակ 27-ում՝ հիվանդների 1-ամսյա, 3-ամսյա, 6-ամսյա, 1-ամյա, 2-ամյա և 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը տարբեր պրոգնոստիկ խմբերում:

Աղյուսակ 26.

Տարբեր պրոգնոստիկ խմբերում ընդհանուր ապրելիության միջինի, մեդիանայի արժեքները և ռիսկերի հարաբերակցությունը (N=507)

Պրոգնոս-տիկ խումբ	**Բացար-ձակ թիվ** (%)	**Միջին (ամիս)**		**Մեդիանա(ամիս)**		**ՌՀ**	**p (ՌՀ)**
		Արժեք ± ստ. սխալ	95% ՎՄ	Արժեք± ստ. սխալ	95% ՎՄ		
A	106 (20,9)	44,5±2,9	38,9 - 50,2	48,0±10,3	27,8 -68,2	1,0	<0,001
B	301 (59,4)	17,8±1,2	15,4 - 20,2	9,5±0.7	8,1 - 10,9	3,4	<0,001
C	90 (17,7)	6,4±0,6	5,2 - 7,5	4,1±0,7	2,8 - 5,5	8,8	<0,001
D	10 (2,0)	2,5±0,8	0,9 - 4,1	1,0±0,6	0,0 - 2,1	29,8	<0,001

Ընդամենը`	507 (100)	21,4±1,1	19,1 - 23,6	10,0±0,8	8,4 - 11,6	-

ՎՄ- վստահության միջակայք, ՌՅ - ռիսկերի հարաբերակցություն

Աղյուսակ 27.
Տարբեր ժամկետներում ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները՝ ըստ պրոգնոստիկ խմբերի

Պրոգնոստիկ խումբ	**Ընդհանուր ապրելիություն (%)**					
	1 ամսվա	**3 ամսվա**	**6 ամսվա**	**1-ամյա**	**2-ամյա**	**5-ամյա**
A	100	100	96	83	67	45
B	99	90	71	43	22	9
C	98	63	40	16	1	0
D	50	20	20	0	0	0

3.3. Ընդհանուր ապրելիության կապը ճառագայթային բուժման բաժնևորման և անմիջական հակացավային էֆեկտի հետ

Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման բաժնևորման կիրառված ռեժիմների և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության միջև կապի բացահայտման նպատակով կատարվել է տարբեր ռեժիմներով բուժում ստացած հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների վերլուծություն:

3 Գրեյ միանվագ դոզայով և 30-33 Գրեյ գումարային դոզայով բուժում ստացած 255 հիվանդների միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 23,2±1,6 ամիս (95% ՎՄ` 20,0-26,3 ամիս), իսկ ապրելիության մեդիանան` 12,2±1,3 ամիս (95% ՎՄ`9,7-14,7 ամիս): Այս հիվանդների 6-ամսյա, 1-ամյա, 2-ամյա և 5-ամյա ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 74%, 50%, 33% և 16%:

4-5 Գրեյ միանվագ դոզայով և 20-25 Գրեյ գումարային դոզայով բուժում ստացած 190 հիվանդների միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 19,4±1,8 ամիս (95% ՎՄ` 15,9-23,0 ամիս), ապրելիության մեդիանան` 8,5±0,8 ամիս (95% ՎՄ` 7,0-10,0 ամիս): Այս խմբում 6-ամսյա, 1-ամյա, 2-ամյա և 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար 65%, 43%, 23% և 16%:

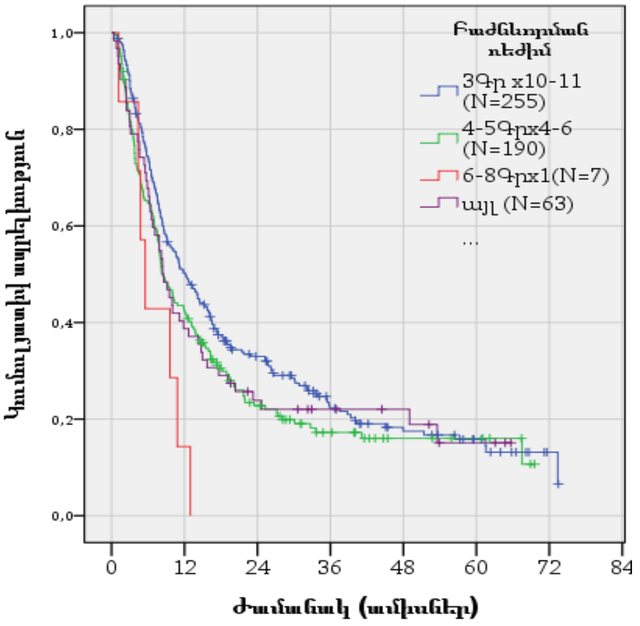
Այս երկու բազմաֆրակցիոն ռեժիմների դեպքում հավաստի են եղել 6-ամսյա (p=0,047) և 2-ամյա (p=0,026) ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունները, իսկ միջին ապրելիության և ապրելիության մեդիանայի տարբերությունը եղել է սահմանային (p=0,052): Հավաստի տարբերություն 1-ամյա և 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշների միջև չի գրանցվել:

Միանվագ 8 Գրեյ դոզայով ճառագայթային բուժում ստացած 7 հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 7,0±1,6 ամիս (95% ՎՄ՝ 3,9-10,1 ամիս), իսկ ապրելիության մեդիանան՝5,5±1,0 ամիս (95% ՎՄ՝ 3,6-7,5 ամիս): Այս հիվանդներից միայն 3-ն են ապրել 6 ամիս և ավելի (43%), իսկ 1 տարուց ավելի ապրել է միայն 1-ը (14%): Ինչպես երևում է, միանգամյա ճառագայթման դեպքում ապրելիության ցուցանիշները էապես զիջել են բազմաֆրակցիոն ճառագայթում ստացած հիվանդների ապրելիության ցուցանիշներին, ընդ որում, այս տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն հավաստի: Սակայն, մենք հակված ենք մտածելու, որ տարբերությունը ամենայն հավանականությամբ արդյունք է կողմնակի գործոնների: Մասնավորապես՝ այս ռեժիմը ընտրվել է տարածուն ուռուցքային պրոցեսով, ծանր ընդհանուր վիճակով հիվանդների բուժման համար, երբ բուժման միակ նպատակն է եղել ցավի շուտափույթ մեղմացումը:

Ավելին, նշված 3 բաժնևորման ռեժիմներով բուժված հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունները կորցրել են վիճակագրական հավաստիությունը՝ բազմագործոն վերլուծության ժամանակ:

Մնացած 63 հիվանդների մոտ բուժումը անց է կացվել այլ բազմաֆրակցիոն ռեժիմներով: Այս խմբում միջին ապրելիությունը կազմել է 19,9±3,0 ամիս (95% ՎՄ՝ 14,1-25,7 ամիս), իսկ մեդիանան՝ 8,4±1,3 ամիս (95% ՎՄ՝ 6,0-10,9 ամիս): Այս հիվանդների 6-ամսյա, 1-ամյա, 2-ամյա և 5-ամյա ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 68%, 39%, 24% և 15%: Ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը մնացած խմբերի հետ վիճակագրական հավաստիության չի հասել:

Գծապատկեր 38-ում ներկայացված են հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ կիրառված բաժնևորման ռեժիմների:



Գծապատկեր 38. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ կիրառված բաժնևորման ռեժիմների

Ժամանակակից գրականության մեջ խիստ սակավաթիվ են տեղեկությունները՝ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության միջև կապի վերաբերյալ: Արդեն նշվել է, որ համաձայն DBMS խոշոր հետազոտության արդյունքների, այն հիվանդների մոտ, որոնք մահացել են ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժումից հետո 3 ամսվա ընթացքում, ոսկրային ցավի մեղմացում դիտվել է շուրջ 45% դեպքերում: Ի հակադրումն նշվածի, 3 ամսից ավելի ապրող հիվանդների մոտ հակացավային արդյունք է գրանցվել 78% դեպքերում:

Մեր վերլուծության տվյալներով ևս հաստատվել է ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ընհանուր ապրելիության միջև սերտկորելացիան:

Այսպես, գնահատման ենթակա 507 հիվանդներից ամոքիչ ճառագայթային բուժման արդյունքում “Լիարժեք հակացավային էֆեկտ” գրանցվել է 155 հիվանդների մոտ (30,6%): Այս խմբի միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 34,9±2,4 ամիս (95% ՎՄ՝ 30,2-39,5 ամիս), իսկ ապրելիության մեդիանան՝ 27,2±5,9 ամիս (95% ՎՄ՝ 15,6-38,8 ամիս):

“Մասնակի հակացավային էֆեկտ” գրանցած 261 հիվանդների (51,5%) միջին ակնկալվող ապրելիությունը եղել է 18,6±1,3 ամիս (95% ՎՄ՝ 15,9-21,2 ամիս), իսկ մեդիանան՝ 10,8±1,2 ամիս (95% ՎՄ՝ 8,4-13,2 ամիս):

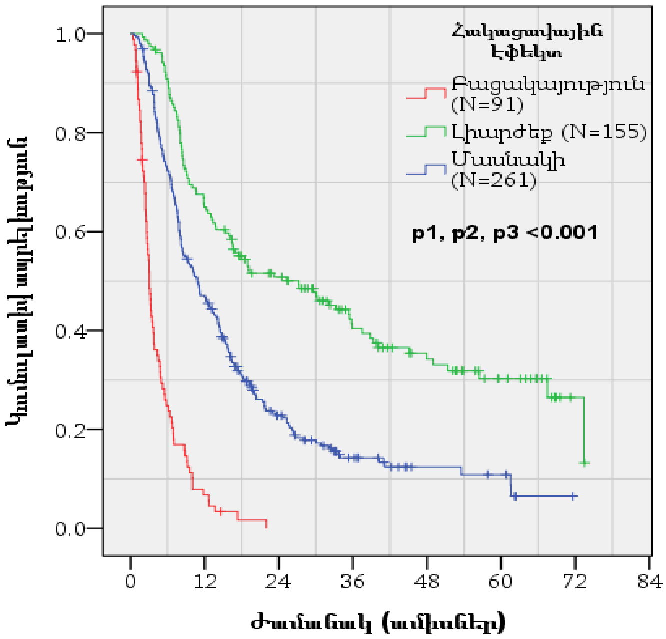
Հիվանդներից 91-ի մոտ (17,9%) ճառագայթային բուժումը ոսկրային ցավի պարագայում եղել է անարդյունավետ: Այս խմբի միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 4,6±0,4 ամիս (95% ՎՄ՝ 3.7-5.5 ամիս), իսկ ապրելիության մեդիանան՝ 3,0±0.2 ամիս (95% ՎՄ՝ 2,6-3,4 ամիս):

Աղյուսակ 28–ում ներկայացված է տարբեր ժամկետներում այս հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները:

Աղյուսակ 28.
Տարբեր ժամկետներում ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները՝ ըստ ճառագայթային բուժման հակացավային էֆեկտի

Հակացավային էֆեկտ	**Ընդհանուր ապրելիություն (%)**			
	6 ամսվա	**1-ամյա**	**2-ամյա**	**5-ամյա**
Լիարժեք	91	65	51	30
Մասնակի	72	47	23	11
Բացակայություն	26	7	0	0

Գծապատկեր 39-ում արտացոլված են հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ամոքիչ ճառագայթային բուժման նկատմամբ տարբեր անմիջական հակացավային արդյունքների դեպքում:



Գծապատկեր 39. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված ճառագայթային բուժման հակացավային էֆեկտից

Ինչպես բխում է վերոշարադրյալից, ճառագայթային բուժման "լիարժեք հակացավային էֆեկտը" զուգակցվել է ավելի բարձր ընդհանուր ապրելիությամբ, իսկ հակացավային էֆեկտի բացակայության դեպքում բոլոր ժամանակային միջակայքերում ապրելիության ցուցանիշները եղել են բազմակի ցածր:

Սա նշանակում է, որ ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը սերտորեն կապված է հիվանդների ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների հետ:

Նշված օրինաչափությունը հաստատվել է նաև մեր կողմից ձևավորված պրոգնոստիկ խմբերում ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության տվյալների վերլուծությամբ, որի արդյունքները ներկայացված են Աղյուսակ 29-ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, առավել բարձր ակնկալվող ապրելիության դեպքում բարձր է եղել նաև ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետությունը, իսկ անբարենպաստ պրոգնոզի դեպքում (C և D խմբերում) ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը եղել է 60%-ի սահմաններում և "լիարժեք հակացավային էֆեկտի" տեսակարար կշիռը չի գերազանցել 10%-ը:

Աղյուսակ 29.
Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունքը՝ տարբեր պրոգնոստիկ խմբերում

Խումբ	Հակացավային էֆեկտ			Ընդանուր հակացավային էֆեկտ
	Բացակայություն	Լիարժեք էֆեկտ	Մասնակի էֆեկտ	
A	4 (3,8%)	49 (46,2%)	53 (50,0%)	102 (96,2%)
B	48 (15,9%)	98 (32,6%)	155 (51,5%)	253 (84,1%)
C	35 (38,9%)	7 (7,8%)	48 (53,3%)	55 (61,1%)
D	4 (40,0%)	1 (10,0%)	5 (50%)	6 (60,0%)
Ընդամենը	***91 (17,9%)***	***155 (30,6%)***	***261 (51,5%)***	***416 (82,1%)***

Այսպիսով, կարող ենք եզրակացնել, որ կա նշանակալի կորելացիոն կապ ճառագայթային բուժման հակացավային ազդեցության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության միջև: Մենք հակված ենք մտածելու, որ այս կապը պայմանավորված է բազմաթիվ և բազմապիսի գործոններով, որոնք որոշիչ են ինչպես ճառագայթային բուժման հակացավային ազդեցության, այնպես էլ հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար:

Ավելին, ապրելիության կանխատեսման համար մշակված պրոգնոստիկ սանդղակում ընդգրկված այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, ցավի ինտենսիվությունը, հիվանդների ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի, կատարված բազմագործոն վերլուծության արդյունքներով անկախ պրեդիկտիվ գործոններ են հանդիսացել նաև ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետության համար: Ուստի, կարելի է ենթադրել, որ մշակված պրոգնոստիկ սանդղակը, որոշակի արժեք կարող է ունենալ նաև ճառագայթային բուժման ակնկալվող հակացավային արդյունավետության գնահատման համար:

3.4. *Ոսկրային մետաստազների ցավի ճառագայթային բուժման մոտեցումները՝ առաջարկված պրոգնոստիկ սանդղակի հիման վրա*

Ինչպես ցույց են տալիս բերված տվյալները, **A պրոգնոստիկ խմբում** դիտվել են ընդհանուր ապրելիության ամենաբարձր ցուցանիշները: Միջին ակնկալվող ապրելիությունը այս խմբում կազմել է 44,5±2,9 ամիս, իսկ ապրելիության մեդիանան՝ 48,0±10,3 ամիս: Հիվանդների շուրջ 96%-ը ապրել են 6 ամիս և ավելի, իսկ մեկամյա, երկամյա և հնգամյա ապրելիությունը կազմել են համապատասխանաբար 83%, 67% և 45%: Այս հիվանդների մոտ ամենաբարձրն են նաև ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետության ցուցանիշները (ընդհանուր՝ 96,2%, լիարժեք՝ 46,2%): Հաշվի առնելով երկարատև ակնկալվող ապրելիությունը, այս հիվանդների մոտ ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման դեպքում բացի ցավի հսկողությունից, ոչ պակաս կարևոր է ուռուցքային պրոցեսի տեղային վերահսկումը և ոսկրային հյուսվածքի մեխանիկական կայունացումը: Իսկ վերջիններիս հավանականությունը, ինչպես հայտնի է, մեծապես կախված է ճառագայթման գումարային դոզայից և ավելի բարձր է բազմաբաժնեմասային ճառագայթման դեպքում: Ուռուցքային պրոցեսի տեղային վերահսկումը ապահովելու նպատակով այս դեպքերում առավել նպատակահարմար է բաժնևորված բարձր գումարային դոզայով (ԿԱԴ>40Գր) ճառագայթահարումը: Մյուս կողմից, այս հիվանդների երկարատև ապրելիության պայմաններում մեծանում է ուշ ճառագայթային ռեակցիաների և բարդությունների հավանականությունը՝ հատկապես ողնաշարի մետաստատիկ օջախների ճառագայթման ժամանակ: Ուստի, այս հիվանդների մոտ առանձնահատուկ կարևորություն է ստանում հարակից առողջ հյուսվածքների ճառագայթային ծանրաբեռնվածության սահմանափակումը: Հետևաբար, չնայած ներկայումս ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման պլանավորման ընդունված ստանդարտ մոտեցումներին, այս հիվանդների մոտ նպատակահարմար է բուժման եռաչափ պլանավորումը, որը թույլ է տալիս հնարավորինս սահմանափակել շրջակա առողջ հյուսվածքների ճառագայթային ծանրաբեռնվածությունը:

B պրոգնոստիկ խմբում միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 17,8±1,2 ամիս, ապրելիության մեդիանան՝ 9,5±0,7 ամիս: Այս խմբում հիվանդների 6-ամսյա մեկամյա, երկամյա և հնգամյա

ապրելիությունը եղել զգալիորեն ցածր, քան A խմբում, կազմելով համապատասխանաբար 71%, 43% և 22% և 9%: Ռիսկերի հարաբերակցությունը A խմբի համեմատ կազմել է 3,4, ինչը նշանակում է, որ ցանկացած ժամանակային միջակայքում B խմբի հիվանդների մահացության ռիսկը ավելի քան եռակի գերազանցում է A խմբի հիվանդների մահացության ռիսկին: Համեմատաբար երկարատև ապրելիության պայմաններում այս հիվանդների համար առավել նպատակահարմար մոտեցում կարելի է համարել 3 Գր միանգամյա դոզայով և 30-33 Գր գումարային դոզայով ճառագայթումը, որը հակացավային էֆեկտին զուգահեռ կարող է ապահովել բավականաչափ տեղային հսկողություն: Միաժամանակ, հաշվի առնելով, որ այս հիվանդների ավելի քան կեսը ապրում են մեկ տարուց պակաս և նշված բաժնևորման պայմաններում ուշ ռադիոտոքսիկության երևույթների զարգացման հավանականությունը բավականին ցածր է, բուժման պլանավորումը կարող է կատարվել ընդունված ստանդարտ եղանակներով, խուսափելով եռաչափ պլանավորման բարդ և աշխատատար փուլից, ինչը կնպաստի ռադիոթերապևտիկ սուղ ռեսուրսների օպտիմալ օգտագործմանը:

Այս խմբում ընդհանուր առմամբ հակացավային էֆեկտ դիտվել է հիվանդների 84,1%-ի մոտ, իսկ “լիարժեք էֆեկտ”՝ 32,6%-ի մոտ: Ըստ հիվանդների ստացած ցավազրկող դեղորայքի՝ ներխմբային վերլուծությամբ պարզվել է, որ նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ (N=25) ճառագայթային բուժման ընդհանուր հակացավային էֆեկտը կազմել է 56%, իսկ լիարժեք հակացավային էֆեկտ չի դիտվել: Նշված տարբերությունը խմբի ընդհանուր ցուցանիշների հետ եղել է հավաստի ($p<0,05$): Ընդհանուր ապրելիության վերլուծությամբ պարզվել է, որ մինչև ճառագայթային բուժումը նարկոտիկ ցավազրկողներ ստացած հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները ևս հավաստիորեն ցածր են խմբի ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշներից՝ միջին ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 6,1±1,1 ամիս, իսկ մեդիանան՝ 3,8±0,9 ամիս ($p<0,001$): Ուստի, նշվածը հաշվի առնելով, այս հիվանդների մոտ առավել նպատակահարմար է ամոքիչ ճառագայթային բուժման կարճատև կուրսերի անցկացումը (4-5Գր x5 կամ 8Գր x1):

C պրոգնոստիկ խմբում ընդգրկված հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 6,4±0,6 ամիս (95% ՎՄ՝ 5,2 – 7,5 ամիս), ապրելիության մեդիանան՝ 4,1±0,7 ամիս (95% ՎՄ՝ 2,8 – 5,5 ամիս): A խմբի համեմատությամբ, ռիսկերի հարաբերակցությունը կազմել է 8,8, ինչը համապատասխանում է շուրջ 9 անգամ ավելի բարձր մահացության ռիսկին՝ ցանկացած ժամանակային միջակայքում: Այս խմբի 6-ամսյա, 1-ամյա և 2-ամյա ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 40%, 16% և 1%: Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետությունը կազմել է 61,1%, ընդ որում՝ լիարժեք հակացավային էֆեկտ դիտվել է 7,8% դեպքերում:

Հաշվի առնելով սահմանափակ ակնկալվող ապրելիությունը, այս հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժման հիմնական նպատակը ոսկրային ցավի վերահսկողությունն է, ինչը կարող է ապահովվել ամոքիչ ճառագայթային բուժման կարճատև կուրսերի (4-5Գր x5 կամ 8Գր x1) միջոցով: Վերջիններս նաև գերադասելի են ինչպես հիվանդի համարավետության տեսանկյունից, այնպես էլ ռադիոթերապևտիկ ռեսուրսների օպտիմալ օգտագործման տեսանկյունից:

Այս խմբում ևս նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ ինչպես հակացավային, այնպես էլ ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն ավելի ցածր են եղել, քան մնացած հիվանդների ցուցանիշները: Ճառագայթային բուժման արդյունքում այս հիվանդներից միայն 33%-ի մոտ է դիտվել ցավի մասնակի մեղմացում, իսկ 67% դեպքերում՝ ճառագայթային բուժումը եղել է անարդյունավետ: Ընդհանուր ապրելիության վերլուծությամբ պարզվել է, որ նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների միջին ընդհանուր ապրելիությունը և ապրելիության մեդիանան (համապատասխանաբար՝ 2,9±0,5 ամիս և 2,4±0,3 ամիս) գրեթե 2,5 անգամ ավելի ցածր է եղել, քան նարկոտիկներ չստացող հիվանդների մոտ (7,2±0,7 ամիս և 5,5±0,9 ամիս), և այս տարբերությունը եղել է հավաստի: Ստացվում է, որ այս հիվանդների շուրջ 2/3-ի մոտ ճառագայթային բուժումը լինում է անարդյունավետ, իսկ հիվանդների շուրջ 72%-ն ապրում են 3 ամսից պակաս: Հետևաբար, այս հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումները որոշելիս անհրաժեշտ է ավելի զգուշավոր մոտեցում՝ կլինիկական

բոլոր տվյալների համակողմանի գնահատմամբ, ինչպես նաև բուժման ակնկալվող արդյունքների հանգամանալից քննարկմամբ՝ հիվանդի և/կամ նրա հարազատների հետ, ինչը հնարավորություն կտա դեպքերի զգալի մասում խուսափել ճառագայթային բուժման չարդարացված կուրսերի անցկացումից: Ամոքիչ ճառագայթային բուժման անցկացման դեպքում առավել նպատակահարմար կարելի է համարել 8Գր դոզայով միանգամյա ճառագայթումը, ինչը բավարար է արագ հակացավային արդյունք ապահովելու համար:

D պրոգնոստիկ խմբում դիտվել են ապրելիության ամենացածր ցուցանիշները: Միջին ապրելիությունը կազմել է 2,5±0,8 ամիս, իսկ ապրելիության մեդիանան՝ 1,0±0,6 ամիս: A խմբի համեմատությամբ ռիսկերի հարաբերակցությունը կազմել է 29,8: Այս խմբի հիվանդների շուրջ կեսը ապրել են 1 ամսից պակաս, իսկ 3 ամիս և ավելի ապրել են ընդամենը 20%-ը: Ճառագայթային բուժման արդյունքում ցավերի մեղմացում դիտվել է շուրջ 60% դեպքերում: Միաժամանակ, հարկ ենք համարում նշել, որ կապված այս խմբում հիվանդների փոքր քանակի հետ (N=10), որևէ այլ ներխմբային վերլուծություն հնարավոր չի եղել անցկացնել: Այս խմբի հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժման միակ նպատակը ցավի հնարավոր մեղմացումն է: Ուստի, այս հիվանդների մոտ ևս առավել նպատակահարմար է միանգամյա 8Գրեյ դոզայով ճառագայթումը՝ մինիմալ ստանդարտ դոզիմետրիկ պլանավորմամբ: Միաժամանակ նկատի ունենալով, որ այս հիվանդների շուրջ 80%-ը ապրում են 3 ամսից պակաս, և շուրջ 40% դեպքերում ճառագայթային բուժումը ոսկրային ցավի պարագայում լինում է անարդյունավետ, ամոքիչ ճառագայթային բուժման անցկացման մասին որոշումը պետք է կայացվի առանձնահատուկ զգուշությամբ, հաշվի առնելով կլինիկական պատկերի մյուս բոլոր բաղադրիչները: Սա թույլ կտա մի շարք դեպքերում խուսափել ճառագայթային բուժման չհիմնավորված կուրսերի անցկացումից և հիվանդին առաջարկել ուղղակի ախտանշային բուժում: Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման շարադրված մոտեցումների ամփոփիչ ալգորիթմային սխեման ներկայացված է հավելված 1-ում:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ոսկրերի մետասթատիկ ախտահարումը (ՈՄԱ) տարածուն ուռուցքային պրոցեսի առավել հաճախ հանդիպող դրսևորումներից մեկն է՝ զբաղեցնելով երրորդ տեղը տարբեր օրգանների մետասթատիկ ախտահարումների շարքում՝ թոքերի և լյարդի ախտահարումներից հետո: Այն շուրջ 80% դեպքերում զարգանում է կրծքագեղձի, շագանակագեղձի և թոքի քաղցկեղի դեպքում: Միաժամանակ, զգալի հաճախությամբ ոսկրային մետասթազների աղբյուր են հանդիսանում նաև երիկամի, վահանաձև գեղձի, միզապարկի քաղցկեղը և այլ սոլիդ ուռուցքներ: Ըստ տարբեր աղբյուրների, ՈՄԱ-ը կլինիկորեն դրսևորվում է ուռուցքաբանական հիվանդների 14-70%-ի մոտ:

Ոսկրային մետասթազների ամենահաճախ հանդիպող կլինիկական ախտանիշն է ցավը, որը դիտվում է հիվանդների շուրջ 75%-ի մոտ, իսկ մյուս կողմից, ոսկրային մետասթազները հանդիսանում են չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների մոտ ցավի ամենահաճախ հանդիպող պատճառը: ՈՄԱ-ի պատճառով հաճախ զարգանում են այնպիսի լուրջ բարդություններ, ինչպիսիք են ախտաբանական կոտրվածքները, ողնուղեղի և խոշոր նյարդաբների ճնշումը, արտահայտված ֆունկցիոնալ խանգարումները, որոնք զգալիորեն սահմանափակում են հիվանդների կյանքի ֆիզիոլոգիական, ֆունկցիոնալ և սոցիալ-հոգեբանական հարմարավետությունը, ինչպես նաև բացասաբար են անդրադառնում ապրելիության վրա:

Ինչպես ցանկացած հեռակա մետասթազների, այնպես էլ ոսկրային մետասթազների առկայության դեպքում հիվանդների բուժումը սովորաբար կրում է ամոքիչ (պալիատիվ) բնույթ, այսինքն, սակավաթիվ բացառություններով՝ նպատակաուղղված է կյանքի պատշաճ որակի պահպանմանը և բարելավմանը: Ոսկրերի

մետաստատիկ ախտահարման պարագայում կարելի է առանձնացնել բուժման հետևյալ նպատակները՝ 1. Ցավի առավելագույն հսկողություն, 2. ֆունկցիոնալ վիճակի պահպանում և վերականգնում, 3. կմախքի մեխանիկական կայունության պահպանում և վերականգնում; և 4. Ուռուցքի տեղային հսկողություն:

Բուժման եղանակների ընտրությունը կախված է մի շարք գործոններից՝ ներառյալ ընդհանուր կլինիկական իրավիճակը, հիվանդի կյանքի սպասվող տևողությունը ու կյանքի որակը, և պահանջում է բազմադիսցիպլինար մոտեցում՝ պատշաճ ցավազրկմամբ, համակարգային ու տեղային բուժական եղանակների համակցմամբ:

Հեռահար ճառագայթային բուժումը իր ուրույն տեղն ունի ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ամոքիչ բուժման մոտեցումներում, հանդիսանալով առավել հաճախ կիրառվող տեղային բուժման եղանակը: Ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետությունը ոսկրային մետաստազների դեպքում հասնում է 66-90%-ի, ընդ որում, հիվանդների 25-50%-ի մոտ դիտվում է լիարժեք հակացավային էֆեկտ: Կասեցնելով ոսկրի քայքայումը և նպաստելով ախտահարված ոսկրային կառուցվածքների վերականգնմանը, ճառագայթային բուժումը կանխում է այնպիսի ծանր բարդությունների զարգացումը, ինչպիսիք են ախտաբանական կոտրվածքները, ողնուղեղի և պերիֆերիկ նյարդաբների ճնշումը, իսկ առկա բարդությունների դեպքում՝ ռադիոթերապիան ապահովում է խանգարված ֆունկցիաների մասնակի կամ լրիվ վերականգնում, կամ կանխում է ֆունկցիոնալ խանգարումների հետագա խորացումը:

Ըստ մի շարք աղբյուրների, ԱՄՆ-ի կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժումը կազմում է տարբեր ռադիոթերապևտիկ կլինիկաների ծանրաբեռնվածության 10-40%-ը: Մեր կլինիկայում տարեկան ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում են ստանում 70-120 հիվանդներ, ինչը կազմում է ընդհանուր ծանրաբեռնվածության 6-11%-ը:

Թեև ոսկրային մետաստազների բուժման դեպքում ամոքիչ ռադիոթերապիայի արդյունավետությունը կասկած չի հարուցում, մի շարք առանցքային հարցեր, որոնք վերաբերվում են

ճառագայթային բուժման ցուցումներին, նրա անմիջական հակացավային արդյունավետության վրա ազդող գործոններին, հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոններին, ճառագայթահարման օպտիմալ դոզայի և բաժնևորման ընտրությանը, արդյունքի գնահատման չափանիշներին, որոշակի կանխատեսական գործոնների նշանակությանը՝ ճառագայթային բուժման օպտիմալ տակտիկայի որոշման հարցում, մնում են վիճելի, իսկ դրանց նվիրված հետազոտությունների քանակը խիստ սահմանափակ է:

Վերը նշվածը ընդգծում է ՈՄԱ-ով հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ակնկալվող ապրելիության վրա ազդող կլինիկական գործոններին վերաբերվող հետազոտությունների արդիականությունը:

Ներկա հետազոտության նպատակն է եղել ոսկրային մետաստազներով հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման մոտեցումների օպտիմալացումը՝ ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության համար պրոգնոստիկ գործոնների ուսումնասիրման և համալիր գնահատման միջոցով:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ՀՀ ԱՆ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի ճառագայթային ուռուցքաբանության բաժանմունքում 2007-2011թթ. ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժում ստացած 515 հիվանդների տվյալները: Վերջիններիս համար աղբյուր են հանդիսացել ճառագայթային ուռուցքաբանության բաժանմունքում ներդրված տվյալների էլեկտրոնային շտեմարանը, հիվանդների դիսպանսեր հսկողության քարտերը և հիվանդության պատմագրերը: Միաժամանակ, հետազոտության պլանավորման փուլում մշակվել և 2007-2011թթ. պրոսպեկտիվ ձևով լրացվել է առանձին տվյալների շտեմարան:

Microsoft Excel 2007 և SPSS 20 (SPSS Inc, IBM company, Chicago, Illinois, USA) համակարգչային ծրագրային փաթեթների և համապատասխան վիճակագրական գործիքների կիրառմամբ ուսումնասիրվել է հետևյալ գործոնների նշանակությունը՝ ՈՄԱ-ների ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային

արդյունավետության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար.

- Առաջնային ուռուցքի տեղակայում
- Տարիք
- Սեռ
- Անամնեզի տևողություն
- Առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատված
- Առաջնային օջախի վիճակ
- Նախկինում ստացած քիմիաթերապևտիկ բուժում
- Նախկինում ստացած բիսֆոսֆոնատային բուժում
- Արտաոսկրային (վիսցերալ) մետաստազների առկայություն
- Ոսկրային մետաստազների քանակ
- Ոսկրային մետաստազների տեղակայում
- Ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների առկայություն (ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշում և ախտաբանական կոտրվածքներ)
- Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ վիրահատական բուժում
- Ցավի ինտենսիվություն
- Մինչև ճառագայթային բուժումը՝ ցավազրկող դեղորայքի կիրառում
- Հիվանդների ընդհանուր վիճակ (ըստ ECOG և Կարնոֆսկու գործունակության սանդղակների)
- Մինչև ճառագայթային բուժումը արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակ
- Ճառագայթային բուժման բաժնևորում

Հիվանդների հսկողության միջին տևողությունը կազմել է 16.4 (0,4-73,5) ամիս: Հսկողության ժամանակահատվածում մահացել են հիվանդների 78,4%-ը, տարբեր ժամկետներում հսկողությունից դուրս են մնացել 3,5%-ը, իսկ 18,1%-ը ողջ են եղել հսկողության ժամկետի ավարտին:

Հեռահար ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցության գնահատման համար հետազոտության մեջ ընդգրկված

515 հիվանդներից վերլուծության մեջ ներառվել են 507-ի տվյալները, 8 հիվանդ վերլուծությունից դուրս է մնացել՝ ցավի ինտենսիվության վերաբերյալ հավաստի տվյալների բացակայության հետևանքով:

Ընդհանուր առմամբ, համաձայն IBMCWP–ի կողմից ընդունված սանդղակի, ամոքիչ ճառագայթային բուժումից հետո "ընդհանուր հակացավային էֆեկտ" դիտվել է հիվանդների 82,1%-ի մոտ (416 հիվանդ), ընդ որում՝ 30,6%-ի մոտ (155 հիվանդ) դիտվել է "լիարժեք էֆեկտ", իսկ 51,5%-ի մոտ (261 հիվանդ)՝ "մասնակի էֆեկտ": Դեպքերի 17,9%-ում (91 հիվանդ) ճառագայթային բուժումից հետո ցավի մեղմացում չի դիտվել կամ նկատվել է ցավի ուժգնացում:

Կատարված միագործոն վերլուծությամբ պարզվել է, որ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցությունը հավաստիորեն տարբերվել է կախված՝

- առաջնային ուռուցքի տեղակայումից,
- հիվանդի ընդհանուր վիճակից՝ ըստ ECOG սանդղակի,
- ցավի ինտենսիվությունից,
- մինչև ճառագայթային բուժումը ցավազրկող դեղորայքի կիրառումից,
- նախկինում անցկացված բիսֆոսֆոնատային բուժումից,
- այլ (արտաոսկրային) հեռակա մետաստազների առկայությունից,
- արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակից:

Հետագա բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքներով ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի համար որոշիչ գործոններ են հանդիսացել առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը և ցավի ինտենսիվությունը: Հիմնական տարբերությունները վերաբերվել են "լիարժեք հակացավային էֆեկտին", այն դեպքում, երբ "մասնակի հակացավային էֆեկտի" տեսակարար կշիռը անհամեմատ ավելի քիչ է կախված եղել նշված գործոններից:

Մեղմ ցավերի դեպքում "լիարժեք էֆեկտի" հասնելու հավանականությունը շուրջ 6,9 անգամ ավելի բարձր է եղել, քան ինտենսիվ ցավերի դեպքում ($p<0,001$): Միջին ուժգնության ցավերի դեպքում լիարժեք էֆեկտի հասնելու հավանականությունը

ինտենսիվ ցավերի համեմատությամբ ավելի բարձր է եղել 2 անգամ (p=0,001):

Ըստ ECOG սանդղակի 0-2 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ շուրջ 10 անգամ ավելի բարձր է ճառագայթային բուժման լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը քան 4 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ (p=0,024): Շանսերի հարաբերակցությունը ըստ ECOG սանդղակի 3 միավոր և 4 միավոր գնահատված հիվանդների միջև կազմել է 6,2, սակայն այս ցուցանիշը վիճակագրական հավաստիության չի հասել (p=0,082):

Լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը հավաստիորեն ավելի բարձր է եղել “բարենպաստ” առաջնային տեղակայումների՝ կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, վահանագեղձի և երիկամի քաղցկեղի դեպքում, և հետազոտության մեջ ընդգրկված այլ նորագոյացությունների համեմատ շանսերի հարաբերակցությունը կազմել է 2,4 (p=0,001):

Մինչև ճառագայթային բուժումը ցավազրկողների կիրառումը բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծության մեջ չի ներառվել, հաշվի առնելով, որ այն ուղղակիորեն կախված է ցավի ուժգնությունից: Միաժամանակ, նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ “լիարժեք հակացավային էֆեկտ” չի դիտվել, իսկ “ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” եղել է զգալիորեն ցածր, քան նարկոտիկներ չստացող հիվանդների մոտ, ուստի այս հանգամանքը հաշվի է առնվել ամոքիչ ճառագայթային բուժման ալգորիթմային մոտեցումների մշակման փուլում:

Հետազոտման մեջ ընդգրկված 515 հիվանդների միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է 21,5 ամիս, ապրելիության մեդիանան՝ 10,0 ամիս: Հիվանդների 6-ամսյա, 1-ամյա, 2-ամյա և 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է համապատասխանաբար 70%, 46%, 28%, 15%: Կապլան-Մեյերի մեթոդով կատարված միագործոն վերլուծություններով, հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը հավաստիորեն տարբերվել է հետևյալ գործոններից կախված.

- Առաջնային ուռուցք
- Սեռ
- Առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակային միջակայք

- Առաջնային օջախի վիճակ
- Այլ հեռավոր մետաստազների առկայություն
- Նախկինում ստացած բիսֆոսֆոնատային բուժում
- Ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների առկայություն
- Մինչև ճառագայթային բուժումը՝ ցավի ուժգնություն
- Հիվանդի ընդհանուր վիճակը ըստ ECOG սանդղակի

Հետագա բազմագործոն վերլուծության արդյունքներով (Կոքսի համամասնական ռիսկերի ռեգրեսիոն մոդել) դիտարկված գործոններից ընդհանուր ապրելիության վրա վիճակագրորեն հավաստի կերպով ազդել են՝

- հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի,
- առաջնային ուռուցքի տեղակայումը,
- այլ օրգաններում հեռավոր մետաստազների առկայությունը,
- ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը
- հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը,
- հիվանդի սեռը՝

հանդիսանալով անկախ պրոգնոստիկ գործոններ:

Ռիսկերի առավելագույն հարաբերակցությունը դիտվել է հիվանդների ընդհանուր վիճակից կախված: Մասնավորապես, ըստ ECOG սանդղակի 4 միավոր գնահատված հիվանդների դեպքում ռիսկերի հարաբերակցությունը կազմել է 4,37, ինչը նշանակում է, որ նրանց մահացության ռիսկը ցանկացած ժամանակային միջակայքում ավելի քան քառակի գերազանցում է 0-2 միավոր գնահատված հիվանդների մահացության ռիսկին: Ըստ ECOG սանդղակի 3 միավոր գնահատված հիվանդների դեպքում ռիսկերի հարաբերակցությունը կազմել է 1,78, հետևաբար, վերջիններիս մահացության ռիսկը գրեթե կրկնակի անգամ գերազանցում է 0-2 միավոր գնահատված հիվանդների ռիսկին:

Ցավի ուժգնության պարագայում, ինտենսիվ ոսկրային ցավեր (NSR≥5) ունեցող հիվանդների մահացության ռիսկը ցանկացած ժամանակային միջակայքում գերազանցել է ավելի թեթև ցավեր

ունեցող (NSR<5) հիվանդների մահացության ռիսկին 1,75 անգամ (p<0,001):

“Անբարենպաստ” խմբի առաջնային տեղակայումների դեպքում մահացության ռիսկը գերազանցել է “բարենպաստ” խմբի (կրծքագեղձի, շագանակագեղձի, վահանաձև գեղձի, երիկամի ուռուցքներ) ուռուցքներով հիվանդների մահացության ռիսկին շուրջ 47%-ով (ՌՀ=1,47, p=0,004):

Ուշագրավ է, նաև, որ ըստ բազմագործոն վերլուծության, վիճակագրորեն հավաստի անբարենպաստ գործոն է հանդիսացել նաև արական սեռը, որի դեպքում ռիսկերի հարաբերակցությունը կանանց համեմատ կազմել է 1,44 (p=0,004):

Հիվանդության անբարենպաստ ելքի հետ հավաստի փոխկապակցվածություն են դրսևորել նաև այլ հեռակա (արտոսկրային) մետաստազների առկայությունը (ՌՀ=1,54, p<0,001) և առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած կարճ ժամանակահատվածը (ՌՀ=1,36, p=0,01):

Այս 6 գործոններն էլ հենց կիրառվել են ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր ապրելիության պրոգնոստիկ սանդղակի մշակման համար, որի հիմքում ընկել են համապատասխան ռեգրեսիայի գործակիցները: Ըստ սանդղակում ընդգրկված գործոնների, յուրաքանչյուր հիվանդի համար հաշվարկվել է համապատասխան միավորների գումարը,որը կազմել է նրա **պրոգնոստիկ ցուցիչը**: Վերջինս իրենից ներկայացնում է ամբողջ թիվ, 0-ից մինչև 8-ի սահմաններում, ընդ որում, որքան բարձր է ցուցիչը, այնքան ցածր է ակնկալվող ապրելիությունը:

Պրոգնոստիկ մոդելի մշակման եզրափակիչ փուլում հիվանդները բաժանվել են 4 պրոգնոստիկ խմբերի` աղյուսակ 30-ում նկարագրված ձևով:

Աղյուսակ 30.

Հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները ըստ պրոգնոստիկ խմբերի

Պրոգն. ցուցիչ	Խումբ	Ակնկալվող ապրելիություն					
		Միջին	Մեդիանա	6-	1-ամյա	2-	5-ամյա

		(ամիս)	(ամիս)	ամսյա		ամյա	
0-1	**A**	44,5±2,9	48,0±10,3	96%	83%	67%	45%
2-4	**B**	17,8±1,2	9,5±0,7	71%	43%	22%	9%
5-6	**C**	6,4±0,6	4,1±0,7	40%	16%	1%	0%
7-8	**D**	2,5±0,8	1,0±0,6	20%	0%	0	0%

Ըստ ապրելիության ցուցանիշների ձևավորված պրոգնոստիկ խմբերը միմյանցից հավաստիորեն տարբերվել են նաև նրանցում ընդգրկված հիվանդների մոտ ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության ցուցանիշներով: Նշվածը ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է այն գործոններով, որոնք որոշիչ են ինչպես բուժման հակացավային արդյունավետության այնպես էլ հիվանդների ապրելիության համար: Հետևաբար, պրոգնոստիկ մոդելը թույլ է տալիս որոշակի ճշգրտությամբ դատել նաև հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժման ակնկալվող հակացավային արդյունավետության մասին: Այսպես՝ A խմբում ճառագայթային բուժման արդյունքում ցավերի մեղմացում դիտվել է հիվանդների 96%-ի մոտ, ընդ որում՝ հիվանդների ավելի քան 46%-ի մոտ հակացավային էֆեկտը եղել է լիարժեք: B խմբում “ընդհանուր” և “լիարժեք” հակացավային էֆեկտը կազմել են համապատասխանաբար 84,1% և 32,6%: C և D խմբերում ընդհանուր հակացավային արդյունավետությունը կազմել է շուրջ 60%, իսկ լիարժեք հակացավային էֆեկտը չի գերազանցել 10%-ը: Միաժամանակ, B և C խմբերում թե՛ ընդհանուր ապրելիության և թե՛ ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետության առումով զգալիորեն ցածր են եղել նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների ցուցանիշները, ինչը ևս հաշվի է առնվել հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման նպատակահարմարության, բաժնևորման ռեժիմի, ճառագայթահարման մեթոդիկայի ընտրության առաջարկվող ալգորիթմում:

A պրոգնոստիկ խմբում միջին ակնկալվող ապրելիությունը գերազանցել է 3.5 տարին: Հաշվի առնելով երկարատև ակնկալվող ապրելիությունը, այս հիվանդների մոտ ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման դեպքում բացի ցավի հսկողությունից, ոչ պակաս կարևոր է ուռուցքային պրոցեսի

տեղային վերահսկումը և ոսկրային հյուսվածքի մեխանիկական կայունացումը: Իսկ վերջիններիս հավանականությունը, ինչպես հայտնի է, մեծապես կախված է ճառագայթման գումարային դոզայից և ավելի բարձր է բազմաբաժնեմասային ճառագայթման դեպքում: Ուռուցքային պրոցեսի տեղային վերահսկումը ապահովելու նպատակով այս դեպքերում առավել նպատակահարմար է բաժնորված բարձր գումարային դոզայով (ԿԱԴ>40Գր) ճառագայթահարումը: Մյուս կողմից, այս հիվանդների երկարատև ապրելիության պայմաններում մեծանում է ուշ ճառագայթային ռեակցիաների և բարդությունների հավանականությունը՝ հատկապես ողնաշարի մետաստատիկ օջախների ճառագայթման ժամանակ: Ուստի, այս հիվանդների մոտ առանձնահատուկ կարևորություն է ստանում հարակից առողջ հյուսվածքների ճառագայթային ծանրաբեռնվածության սահմանափակումը: Հետևաբար, չնայած ներկայումս ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման պլանավորման ընդունված ստանդարտ մոտեցումներին, այս հիվանդների մոտ նպատակահարմար է բուժման եռաչափ պլանավորումը, որը թույլ է տալիս հնարավորինս սահմանափակել շրջակա առողջ հյուսվածքների ճառագայթային ծանրաբեռնվածությունը:

B պրոգնոստիկ խմբում միջին ակնկալվող ապրելիությունը կազմել է շուրջ 1.5 տարի: Համեմատաբար երկար ապրելիության պայմաններում այս հիվանդների համար առավել նպատակահարմար մոտեցում կարելի է համարել 3Գր միանգամյա դոզայով և 30-33Գր գումարային դոզայով ճառագայթումը, որը հակացավային էֆեկտին զուգահեռ կարող է ապահովել բավականաչափ տեղային հսկողություն: Միաժամանակ, հաշվի առնելով, որ այս հիվանդների ավելի քան կեսը ապրում են մեկ տարուց պակաս և նշված բաժնորման պայմաններում ուշ ռադիոտոքսիկության երևույթների զարգացման հավանականությունը բավականին ցածր է, բուժման պլանավորումը կարող է կատարվել ընդունված ստանդարտ եղանակներով, խուսափելով եռաչափ պլանավորման բարդ և աշխատատար փուլից, ինչը կնպաստի ռադիոթերապևտիկ սուղ ռեսուրսների օպտիմալ օգտագործմանը:

B խմբի նարկոտիկ ցավազրկողներ ստացած հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները զգալիորեն ցածր են եղել խմբի

ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշներից՝ միջին ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 6,1±1,1 ամիս, իսկ մեդիանան՝ 3,8±0,9 ամիս ($p<0,001$): Զգալիորեն ցածր է եղել նաև այս հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետությունը (ընդհանուր՝ 56%, լիարժեք՝ 0%): Ուստի, նշվածը հաշվի առնելով, այս հիվանդների մոտ առավել նպատակահարմար է ամոքիչ ճառագայթային բուժման կարճատև կուրսերի անցկացումը (4-5Գրx5 կամ 8Գրx1):

C պրոգնոստիկ խմբում ընդգրկված հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է շուրջ 6.4 ամիս, ապրելիության մեդիանան՝ շուրջ 4 ամիս: Հաշվի առնելով սահմանափակ ակնկալվող ապրելիությունը, այս հիվանդների մոտ ճառագայթային բուժման հիմնական նպատակը ոսկրային ցավի վերահսկողությունն է, ինչը կարող է ապահովվել ամոքիչ ճառագայթային բուժման կարճատև կուրսերի (4-5Գրx5 կամ 8Գրx1) միջոցով՝ ստանդարտ մեթոդիկաների կիրառմամբ և կարճատև պլանավորման գործընթացով: Վերջիններս նաև գերադասելի են ինչպես հիվանդի համարավետության, այնպես էլ ռադիոթերապևտիկ ռեսուրսների օպտիմալ օգտագործման տեսանկյունից:

Այս խմբում ևս նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ ինչպես հակացավային, այնպես էլ ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն ավելի ցածր են եղել, քան մնացած հիվանդների ցուցանիշները: Ճառագայթային բուժման արդյունքում այս հիվանդներից միայն 33%-ի մոտ է դիտվել ցավի մասնակի մեղմացում, իսկ 67% դեպքերում՝ ճառագայթային բուժումը եղել է անարդյունավետ: Ավելին, այս հիվանդների շուրջ 72%-ն ապրել են 3 ամսից պակաս: Հետևաբար, այս հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումները որոշելիս անհրաժեշտ է ավելի զգուշավոր մոտեցում՝ կլինիկական բոլոր տվյալների համակողմանի գնահատմամբ, ինչպես նաև բուժման ակնկալվող արդյունքների հանգամանալից քննարկմամբ՝ հիվանդի և/կամ նրա հարազատների հետ, ինչը հնարավորություն կտա դեպքերի զգալի մասում խուսափել ճառագայթային բուժման չարդարացված կուրսերի անցկացումից: Ամոքիչ ճառագայթային բուժման անցկացման դեպքում առավել նպատակահարմար կարելի է համարել

8Գր դոզայով միանգամյա ճառագայթումը, ինչը բավարար է արագ հակացավային արդյունք ապահովելու համար:

D պրոգնոստիկ խմբում հիվանդների շուրջ կեսը ապրել են 1 ամսից պակաս, իսկ 3 ամիս և ավելի ապրել են ընդամենը 20%-ը: Զգալիորեն ցածր է եղել նաև ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետությունը: Ուստի, այս հիվանդների մոտ դեպքերի զգալի մասում ճառագայթային բուժման անցկացումը հիմնավորված չէ: Եթե ընդհանուր կլինիկական իրավիճակը հաշվի առնելով այնուամենայնիվ նշանակվում է ռադիոթերապիա, առավել նպատակահարմար մոտեցում կարող է լինել միանգամյա 8Գրեյ դոզայով ճառագայթումը՝ մինիմալ ստանդարտ դոզիմետրիկ պլանավորմամբ:

ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ

1. ՈՄԱ հեռահար ճառագայթային բուժման ընդհանուր հակացավային արդյունավետությունը գերազանցում է 80%-ը, ընդ որում "լիարժեք հակացավային էֆեկտ" դիտվում է շուրջ 30,6% դեպքերում: Կիրառված բաժնաորման ռեժիմների շրջանակներում ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցության հավաստի կախվածություն ճառագայթման բաժնաորումից չի հայտնաբերվել:
2. Ոսկրային մետաստազների ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության համար անկախ պրոգնոստիկ գործոններ են հանդիսանում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը, ցավերի ինտենսիվությունը և մինչև ճառագայթային բուժումը նարկոտիկ անալգետիկների օգտագործումը:
3. ՈՄԱ ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության տարբերությունները՝ կախված դիտարկված գործոններից, վերաբերվում են գերազանցապես "լիարժեք հակացավային էֆեկտին", այն դեպքում, երբ "մասնակի էֆեկտի" տեսակարար կշիռը գրեթե միշտ եղել է 50-55%-ի սահմաններում:
4. ՈՄԱ կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար անկախ պրոգնոստիկ

գործոններ են հանդիսանում հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի, առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, այլ օրգաններում հեռակա մետասթազների առկայությունը, ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը, հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետասթազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը և հիվանդի սեռը:

5. Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային էֆեկտի և հիվանդների ընդհանուր ակնկալվող ապրելիության միջև առկա է հստակ կորելացիա՝ որքան բարձր է լիարժեք հակացավային արդյունքի հասնելու հավանականությունը այնքան ավելի բարձր է ապրելիությունը:

6. Ապրելիության պրոգնոստիկ գործոնների մշակված համալիրը (**պրոգնոստիկ մոդելը**) հնարավորություն է տալիս ճառագայթային բուժումից առաջ բարձր ճշգրտությամբ կանխորոշել հիվանդների ակնկալվող ապրելիությունը: Միաժամանակ, այն որոշակի պատկերացում է տալիս տվյալ հիվանդի մոտ ամոքիչ ճառագայթային բուժման ակնկալվող արդյունավետության վերաբերյալ:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ոսկրերի մետասթատիկ ախտահարմամբ հիվանդների ամոքիչ ճառագայթային բուժման մասին որոշում կայացնելիս **պետք է կիրառել** տարբերակված մոտեցում՝ ճառագայթային բուժման ցուցումների որոշում, բաժնևորման եղանակի, ճառագայթման եղանակի ընտրություն, հաշվի առնելով հիվանդների ակնկալվող ապրելիությունը և ճառագայթային բուժման ակնկալվող արդյունավետությունը:

2. Հիվանդների ակնկալվող ապրելիության կանխորոշման համար առաջարկվում է նոր **անկախ պրոգնոստիկ գործոնների համալիր** (պրոգնոստիկ մոդել), որի միջոցով հիվանդները դասակարգվում են 4 պրոգնոստիկ խմբերի:

3. Առաջարկվում է ՈՄԱ ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումների հստակեցման, բաժնևորման եղանակի և ճառագայթման մեթոդիկայի ընտրության **ալգորիթմ՝** հիմնված հիվանդների ակնկալվող ապրելիության և բուժման ակնկալվող արդյունավետության համալիր գնահատման վրա:

4. Առավել բարենպաստ ակնկալվող պրոգնոզի դեպքում (A պրոգնոստիկ խումբ) նպատակահարմար է կիրառել ավելի բարձր գումարային դոզայով ճառագայթային բուժում, որը բացի հակացավային էֆեկտից կարող է ապահովել նաև ուռուցքային պրոցեսի պատշաճ տեղային հսկողություն և ոսկրային հյուսվածքի տևական կայունացում:

5. Անբարենպաստ պրոգնոզի դեպքում (C խմբի նարկոտիկներ ստացող հիվանդներ և D պրոգնոստիկ խումբ) ճառագայթային բուժման ցուցումները որոշելիս անհրաժեշտ է խիստ զգուշավոր մոտեցում՝ հաշվի առնելով նաև մյուս կլինիկական գործոնները՝ ճառագայթային բուժման չհիմնավորված կուրսերի անցկացումից խուսափելու համար:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Галстян А. М., Базикян Г. К., *Основные принципы организации онкологической помощи населению в Республике Армения.* Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 3 (03) 2014, стр. 33.

2. Галстян А. М., Базикян Г. К. *Рост показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Армения за 2000–2013 гг.*: Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал, 3 (03) 2014, стр. 64.
3. Давыдов М. И., Вышковский Г. Л., *Энциклопедия клинической онкологии.* 2004, Изд. Медицина, стр. 1536.
4. Жуков Н. В., *Метастатическое поражение костей.* Практическая онкология, 2009. 10,(3), стр. 125-130.
5. Кондратьев В. Б., Мартынюк В. В., Ли Л. А., *Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение.* Практическая онкология, 2000. 2, (1), стр. 41-46.
6. Крживицкий П. И., *Клинико-лучевая диагностика метастатического поражения скелета.* Практическая онкология, 2011. т. 12, (3), стр. 103-111.
7. Меньшикова Е. С., Важенин А. В., Шарабура Т. М., et al., *Оценка эффективниости Стронция-89 хлорида в сочетании с дистанционной лучевой терапией костных метастазов рака предстательной и молочной желез.* Сибирский Онкологический Журнал, 3(27), стр. 34-37, 2008.
8. Моисеенко В. М., *Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей.* Практическая онкология, 2001. 5 (1), стр. 33-38.
9. Проценко С. А., *Неотложные состояния в онкологии.* Практическая Онкология., 2001. 1 (5), стр. 54-59.
10. Пташников Д. А., Усиков В. Д., Засульский Ф. Ю., *Патологические переломы костей.* Практическая онкология, 2006. 7 (2), стр. 117-125.
11. Семков А. С., Махсон А. Н., Петерсон С. Б., et al., *Хирургическое лечение костных метастазов рака почки.* Онкоурология, 2010, т. 4, стр. 10-15.
12. Сергеев Н. И., Котляров П. М., Солодкий В. А., *Лучевые методы в диагностике метастатического поражения костной системы.* Вестник РНЦРР Минздрава России, 2011. Выпуск N 11, стр. 125-130.
13. Agarawal J. P., Swangsilpa T., van der Linden Y., et al., *The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18(10): p. 747-60.
14. Ahn S. G., Lee H. M., Cho S. H., et al., *Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in breast cancer.* Yonsei Med J, 2013. 54(5): p. 1168-77.

15. Amichetti M., Orru P., Madeddu A., et al., *Comparative evaluation of two hypofractionated radiotherapy regimens for painful bone metastases.* Tumori, 2004. 90(1): p. 91-5.
16. Arcangeli G., Giovinazzo G., Saracino B., et al., *Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 42(5): p. 1119-26.
17. Attar S., Steffner R. J., Avedian R., et al., *Surgical intervention of nonvertebral osseous metastasis.* Cancer Control, 2012. 19(2): p. 113-21.
18. Barni S., Mandala M., Cazzaniga M., et al., *Bisphosphonates and metastatic bone disease.* Ann Oncol, 2006. 17 Suppl 2: p. ii91-95.
19. Barton M. B., Jacob S. A., Gebsky V., *Utility-adjusted analysis of the cost of palliative radiotherapy for bone metastases.* Australas Radiol, 2003. 47(3): p. 274-8.
20. Ben-Josef E., Shamsa F., Youssef E., et al., *External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. 45(3): p. 715-9.
21. Bezy O., Tran T. T., Pihlajamaki J., et al., *PKCdelta regulates hepatic insulin sensitivity and hepatosteatosis in mice and humans.* J Clin Invest, 2011. 121(6): p. 2504-17.
22. Bocchi L., Lazzeroni L., Maggi M., *The surgical treatment of metastases in long bones.* Ital J Orthop Traumatol, 1988. 14(2): p. 167-73.
23. Bradley N. M., Husted J., Sey M. S., et al., *Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy.* Support Care Cancer, 2007. 15(4): p. 373-85.
24. Buga S., Sarria J. E., *The management of pain in metastatic bone disease.* Cancer Control, 2012. 19(2): p. 154-66.
25. Buggay D., Jaffe K., *Metastatic bone tumors of the pelvis and lower extremity.* J Surg Orthop Adv, 2003. 12(4): p. 192-9.
26. Cai B., Nickman N. A., Gaffney D. K., *The role of palliative external beam radiation therapy in boney metastases pain management.* J Pain Palliat Care Pharmacother, 2013. 27(1): p. 28-34.
27. Campos S., Presutti R., Zhang L., et al., *Elderly patients with painful bone metastases should be offered palliative radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76(5): p. 1500-6.

28. Cappuccio M., Bandiera S., Babbi L., et al., *Management of bone metastases.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010. 14(4): p. 407-14.
29. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., et al., *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9.
30. Chia S. K., Speers C. H., D'Yachkova Y., et al., *The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer.* Cancer, 2007. 110(5): p. 973-9.
31. Choong P. F., *The molecular basis of skeletal metastases.* Clin Orthop Relat Res, 2003(415 Suppl): p. S19-31.
32. Chow E., Danjoux C., Wong R., et al., *Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists.* Radiother Oncol, 2000. 56(3): p. 305-14.
33. Chow E., Fung K., Panzarella T., et al., *A predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 53(5): p. 1291-302.
34. Chow E., Harris K., Fan G., et al., *Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review.* J Clin Oncol, 2007. 25(11): p. 1423-36.
35. Chow E., Hoskin P., van der Linden Y., et al., *Quality of life and symptom end points in palliative bone metastases trials.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18(1): p. 67-9.
36. Chow E., Zeng L., Salvo N., et al., *Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. 24(2): p. 112-24.
37. Chow E. W. J., Hoskin P. J, Coia L. R., Bentzen Soren M., Blitzer Peter H. , *International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases.* Radiotherapy and Oncology, 2002. 64: p. 275-280.
38. Clines G. A., Guise T. A., *Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone.* Endocr Relat Cancer, 2005. 12(3): p. 549-83.
39. Coleman R. E., *Bisphosphonates: clinical experience.* Oncologist, 2004. 9 Suppl 4: p. 14-27.
40. Coleman R. E., *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity.* Clin Cancer Res, 2006. 12(20 Pt 2): p. 6243s-6249s.

41. Coleman R. E., *Management of bone metastases.* Oncologist, 2000. 5(6): p. 463-70.
42. Coleman R. E., *Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies.* Cancer Treat Rev, 2001. 27(3): p. 165-76.
43. Coleman R. E., Lipton A., Roodman G. D., et al., *Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention.* Cancer Treat Rev, 2010. 36(8): p. 615-20.
44. Coleman R. E., Marshall H., Cameron D., et al., *Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid.* N Engl J Med, 2011. 365(15): p. 1396-405.
45. Coleman R. E., Seaman J. J., *The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases.* Semin Oncol, 2001. 28(2 Suppl 6): p. 11-6.
46. Coleman R. E., Smith P., Rubens R. D., *Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer.* Br J Cancer, 1998. 77(2): p. 336-40.
47. Dearnaley D. P., Mason M. D., Parmar M. K., et al., *Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials.* Lancet Oncol, 2009. 10(9): p. 872-6.
48. Dennis K., Makhani L., Zeng L., et al., *Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials.* Radiother Oncol, 2013. 106(1): p. 5-14.
49. Edgerton E. S., Hartsell B. E., Saylor R. D., et al., *The Southeastern Aerosol Research and Characterization Study: Part II. Filter-based measurements of fine and coarse particulate matter mass and composition.* J Air Waste Manag Assoc, 2005. 55(10): p. 1527-42.
50. Enkaoua E. A., Doursounian L., Chatellier G., et al., *Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic tokuhashi score in a series of 71 cases.* Spine (Phila Pa 1976), 1997. 22(19): p. 2293-8.
51. Even-Sapir E., *Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities.* Journal of Nuclear Medicine, 2005. 46(8): p. 1356-67.
52. Exposito J., Jaen J., Alonso E., et al., *Use of palliative radiotherapy in brain and bone metastases (VARA II study).* Radiat Oncol, 2012. 7: p. 131.
53. Fairchild A., Barnes E., Ghosh S., et al., *International Patterns of Practice in Palliative Radiotherapy for Painful Bone Metastases: Evidence-Based Practice?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009.

54. Falkmer U., Jarhult J., Wersall P., et al., *A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases.* Acta Oncol, 2003. 42(5-6): p. 620-33.
55. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2014) *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* International Journal of Cancer. doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014
56. Fizazi K., Carducci M., Smith M., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study.* Lancet, 2011. 377(9768): p. 813-22.
57. Fleisch H., *Development of bisphosphonates.* Breast Cancer Res, 2002. 4(1): p. 30-4.
58. Foro Arnalot P., Fontanals A. V., Galceran J. C., et al., *Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction.* Radiother Oncol, 2008. 89(2): p. 150-5.
59. Fottner A., Szalantzy M., Wirthmann L., et al., *Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment.* BMC Musculoskelet Disord, 2010. 11: p. 145.
60. Fowler J. F., *21 years of biologically effective dose.* Br J Radiol, 2010. 83(991): p. 554-68.
61. Giordano S. H., Buzdar A. U., Smith T. L., et al., *Is breast cancer survival improving?* Cancer, 2004. 100(1): p. 44-52.
62. Green J. R., *Bisphosphonates: preclinical review.* Oncologist, 2004. 9 Suppl 4: p. 3-13.
63. Guise T. A., Mohammad K. S., Clines G., et al., *Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases.* Clin Cancer Res, 2006. 12(20 Pt 2): p. 6213s-6216s.
64. Halabi S., Vogelzang N. J., Kornblith A. B., et al., *Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer.* J Clin Oncol, 2008. 26(15): p. 2544-9.
65. Hamaoka T., Madewell J. E., Podoloff D. A., et al., *Bone imaging in metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2004. 22(14): p. 2942-53.
66. Harada H., Katagiri H., Kamata M., et al., *Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy.* J Radiat Res (Tokyo). 51(2): p. 131-6.

67. Hartsell W. F., Scott C. B., Bruner D. W., et al., *Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases.* J Natl Cancer Inst, 2005. 97(11): p. 798-804.
68. He J., Zeng Z. C., Yang P., et al., *Clinical features and prognostic factors for patients with bone metastases from prostate cancer.* Asian J Androl, 2012. 14(3): p. 505-8.
69. Henry D. H., Costa L., Goldwasser F., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma.* J Clin Oncol, 2011. 29(9): p. 1125-32.
70. Heymann D., Ory B., Gouin F., et al., *Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumors.* Trends Mol Med, 2004. 10(7): p. 337-43.
71. Hillegonds D. J., Franklin S., Shelton D. K., et al., *The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy.* J Natl Med Assoc, 2007. 99(7): p. 785-94.
72. Hirabayashi H., Ebara S., Kinoshita T., et al., *Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases: palliative surgery in spinal metastases.* Cancer, 2003. 97(2): p. 476-84.
73. Hird A., Chow E., Zhang L., et al., *Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75(1): p. 193-7.
74. Hoskin P. J., Price P., Easton D., et al., *A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain.* Radiother Oncol, 1992. 23(2): p. 74-8.
75. Hosono N., Yonenobu K., Fuji T., et al., *Orthopaedic management of spinal metastases.* Clin Orthop Relat Res, 1995(312): p. 148-59.
76. Howard A Chansky H. G. (2012) *Metastatic Bone Disease: Overview.*
77. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute.* http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014, 2014.
78. Jeremic B., *Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain. A review.* J Pain Symptom Manage, 2001. 22(6): p. 1048-58.

79. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L., et al., *A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 42(1): p. 161-7.

80. Jeremic B. W., N., *Criteria for palliation of bone metastases- clinical applications.* IAEA-TECDOC-1549, 2007.

81. Johnstone C. L. S. T., *External beam radiotherapy and bone metastases.* Ann Palliat Med., 2014. 3(2): p. 114-122.

82. Joiner M., van der Kogel A., *Fractionation: the linear-quadratic approach*, in *Basic Clinical Radiobiology*. 2009, Hodder Arnold: London. p. 102-119.

83. Kallel F., Hamza F., Charfeddine S., et al., *Clinical features of bone metastasis for differentiated thyroid carcinoma: A study of 21 patients from a Tunisian center.* Indian J Endocrinol Metab, 2014. 18(2): p. 185-90.

84. Kardamakis D. V. V., Chow E., *Bone Metastases*, in *Natural History, Prognosis, Clinical Features and Complications.* . 2009, Springer. p. 77-92.

85. Katagiri H., Takahashi M., Wakai K., et al., *Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis.* J Bone Joint Surg Br, 2005. 87(5): p. 698-703.

86. Kataoka M., Kunisada T., Tanaka M., et al., *Statistical analysis of prognostic factors for survival in patients with spinal metastasis.* Acta Med Okayama, 2012. 66(3): p. 213-9.

87. Klepstad P., Kaasa S., *Predication of cancer patients' survival by pain interference items is not the same as evidence that pain intensity is a survival predictor.* J Clin Oncol, 2008. 26(25): p. 4215-6; author reply 4216-7.

88. Klimo P., Jr., Schmidt M. H., *Surgical management of spinal metastases.* Oncologist, 2004. 9(2): p. 188-96.

89. Koizumi M., Yoshimoto M., Kasumi F., et al., *Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients.* Ann Oncol, 2003. 14(8): p. 1234-40.

90. Komatsu T., Kunieda E., Oizumi Y., et al., *An analysis of the survival rate after radiotherapy in lung cancer patients with bone metastasis: is there an optimal subgroup to be treated with high-dose radiation therapy?* Neoplasma, 2012. 59(6): p. 650-7.

91. Konski A., *Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastasis from prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60(5): p. 1373-8.

92. Konski A., James J., Hartsell W., et al., *Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases.* Am J Clin Oncol, 2009. 32(4): p. 423-8.
93. Koswig S., Budach V., *Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study.* Strahlenther Onkol, 1999. 175(10): p. 500-8.
94. Lee S. J., Park S., Ahn H. K., et al., *Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer.* Cancer Res Treat, 2011. 43(2): p. 89-95.
95. Leithner A., Radl R., Gruber G., et al., *Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases.* Eur Spine J, 2008. 17(11): p. 1488-95.
96. Li S., Peng Y., Weinhandl E. D., et al., *Prevalence of recognized bone metastases in the U.S. adult population.* Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(Supplement): p. abst. 1534.
97. Lipton A., Small E., Saad F., et al., *The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate.* Cancer Invest, 2002. 20 Suppl 2: p. 45-54.
98. Lipton A., Uzzo R., Amato R. J., et al., *The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors.* J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7 Suppl 7: p. S1-29; quiz S30.
99. Loblaw D. A., Laperriere N. J., *Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline.* J Clin Oncol, 1998. 16(4): p. 1613-24.
100. Loftus L. S., Edwards-Bennett S., Sokol G. H., *Systemic therapy for bone metastases.* Cancer Control, 2012. 19(2): p. 145-53.
101. Mackiewicz-Wysocka M., Pankowska M., Wysocki P. J., *Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients.* Expert Opin Investig Drugs, 2012. 21(6): p. 785-95.
102. McDonald R., Chow E., Rowbottom L., et al., *Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review.* J Bone Oncol, 2015. 4(1): p. 24-31.
103. McKay R. R., Lin X., Perkins J. J., et al., *Prognostic Significance of Bone Metastases and Bisphosphonate Therapy in Patients with Renal Cell Carcinoma.* Eur Urol, 2014.

104. McQuay H. J., Carroll D., Moore R. A., *Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 1997. 9(3): p. 150-4.

105. McQuay H. J., Collins S. L., Carroll D., et al., *Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001793.

106. Mishra S., Bhatnagar S., *The diagnosis and treatment of bone metastases.* European Journal of Palliative Care, 2007. 14(2): p. 49-52.

107. Mizumoto M., Harada H., Asakura H., et al., *Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy for metastases to the spinal column: a review of 544 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital.* Cancer, 2008. 113(10): p. 2816-22.

108. Montebello J. F., Hartson-Eaton M., *The palliation of osseous metastasis with 32P or 89Sr compared with external beam and hemibody irradiation: a historical perspective.* Cancer Invest, 1989. 7(2): p. 139-60.

109. Moore R. E., Lackman R. D., *Metastatic Bone Disease.* University of Pennsylvania Orthopaedic Journal, 2010. 20: p. 117-120.

110. Mundy G. R., *Mechanisms of bone metastasis.* Cancer, 1997. 80(8 Suppl): p. 1546-56.

111. Mundy G. R., *Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities.* Nat Rev Cancer, 2002. 2(8): p. 584-93.

112. Nathan S. S., Chan L., Tan W. L., et al., *The need for a system of prognostication in skeletal metastasis to decide best end-of-life care - a call to arms.* Ann Acad Med Singapore, 2010. 39(6): p. 476-81.

113. Nathan S. S., Healey J. H., Mellano D., et al., *Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care.* J Clin Oncol, 2005. 23(25): p. 6072-82.

114. Nieder C., Haukland E., Pawinski A., et al., *Pathologic fracture and metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer and bone metastases.* BMC Urol, 2010. 10: p. 23.

115. Nieder C., Pawinski A., Dalhaug A., *Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies?* Radiat Oncol, 2013. 8: p. 85.

116. Niibe Y., Kuranami M., Matsunaga K., et al., *Value of high-dose radiation therapy for isolated osseous metastasis in breast cancer in terms of oligo-recurrence.* Anticancer Res, 2008. 28(6B): p. 3929-31.

117. Norgaard M., Jensen A. O., Jacobsen J. B., et al., *Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007).* J Urol, 2010. 184(1): p. 162-7.
118. Ohmori K., Matsui H., Yasuda T., et al., *Evaluation of the prognosis of cancer patients with metastatic bone tumors based on serial bone scintigrams.* Jpn J Clin Oncol, 1997. 27(4): p. 263-7.
119. Pandit-Taskar N., Larson S. M., Carrasquillo J. A., *Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: alpha therapy with 223Ra-dichloride.* J Nucl Med, 2014. 55(2): p. 268-74.
120. Pavlakis N., Schmidt R., Stockler M., *Bisphosphonates for breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD003474.
121. Penel N., Hollebecque A., Maynou C., et al., *Development of a score that predicts survival among patients with bone metastasis revealing solid tumor.* Support Care Cancer, 2008. 16(9): p. 1089-93.
122. Pitot H. C., Loeb D. D., *Fundamentals of oncology*. 4th ed. 2002, New York: M. Dekker. xiii, 998 p.
123. Portenoy R. K., Payne D., Jacobsen P., *Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain.* Pain, 1999. 81(1-2): p. 129-34.
124. Price P., Hoskin P. J., Easton D., et al., *Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: a pilot study.* Radiother Oncol, 1988. 12(4): p. 297-300.
125. Putz C., Wiedenhofer B., Gerner H. J., et al., *Tokuhashi prognosis score: an important tool in prediction of the neurological outcome in metastatic spinal cord compression: a retrospective clinical study.* Spine (Phila Pa 1976), 2008. 33(24): p. 2669-74.
126. Rades D., Douglas S., Veninga T., et al., *Validation and simplification of a score predicting survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression.* Cancer, 2010. 116(15): p. 3670-3.
127. Rades D., Fehlauer F., Schulte R., et al., *Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression.* J Clin Oncol, 2006. 24(21): p. 3388-93.
128. Rades D., Schild S. E., Abrahm J. L., *Treatment of painful bone metastases.* Nat Rev Clin Oncol, 2010. 7(4): p. 220-9.
129. Rades D., Veninga T., Stalpers L. J., et al., *Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for*

metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64(1): p. 182-8.

130. Ratanatharathorn V., Powers W. E., Moss W. T., et al., *Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. 44(1): p. 1-18.

131. Robson M., Dawson N., *How is androgen-dependent metastatic prostate cancer best treated?* Hematol Oncol Clin North Am, 1996. 10(3): p. 727-47.

132. Roodman G. D., *Mechanisms of bone metastasis.* Discov Med, 2004. 4(22): p. 144-8.

133. Rosen L., Harland S. J., Oosterlinck W., *Broad clinical activity of zoledronic acid in osteolytic to osteoblastic bone lesions in patients with a broad range of solid tumors.* Am J Clin Oncol, 2002. 25(6 Suppl 1): p. S19-24.

134. Rosen L. S., Gordon D., Kaminski M., et al., *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial.* Cancer, 2003. 98(8): p. 1735-44.

135. Rosen L. S., Gordon D., Tchekmedyian N. S., et al., *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial.* Cancer, 2004. 100(12): p. 2613-21.

136. Rosenthal D. I., *Radiologic diagnosis of bone metastases.* Cancer, 1997. 80(8 Suppl): p. 1595-607.

137. Sabbatini P., Larson S. M., Kremer A., et al., *Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer.* J Clin Oncol, 1999. 17(3): p. 948-57.

138. Sande T. A., Ruenes R., Lund J. A., et al., *Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomised multicentre trial.* Radiother Oncol, 2009. 91(2): p. 261-6.

139. Santini D., Procopio G., Porta C., et al., *Natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey.* PLoS One, 2013. 8(12): p. e83026.

140. Schindler F., Lajolo P. P., Pinczowski H., et al., *Bone and total alkaline phosphatase for screening skeletal metastasis in patients with solid tumours.* Eur J Cancer Care (Engl), 2008. 17(2): p. 152-6.

141. Serafini A. N., *Therapy of metastatic bone pain.* J Nucl Med, 2001. 42(6): p. 895-906.

142. Shakespeare T. P., Lu J. J., Back M. F., et al., *Patient preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases.* J Clin Oncol, 2003. 21(11): p. 2156-62.

143. Sharma K., Bahadur A., Mohanta P., et al., *Palliative treatment of painful bone metastases: Does fractionation matter?* Indian J Palliat Care, 2008. 14(1): p. 7-15.

144. Sioutos P. J., Arbit E., Meshulam C. F., et al., *Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival.* Cancer, 1995. 76(8): p. 1453-9.

145. Smith H. S., Barkin R. L., *Painful boney metastases.* Am J Ther, 2014. 21(2): p. 106-30.

146. Souchon R., Wenz F., Sedlmayer F., et al., *DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC).* Strahlenther Onkol, 2009. 185(7): p. 417-24.

147. Steenland E., Leer J. W., van Houwelingen H., et al., *The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.* Radiother Oncol, 1999. 52(2): p. 101-9.

148. Stella G. M., Senetta R., Cassenti A., et al., *Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies.* J Transl Med, 2012. 10: p. 12.

149. Stopeck A. T., Lipton A., Body J. J., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.* J Clin Oncol, 2010. 28(35): p. 5132-9.

150. Sugiura H., Yamada K., Sugiura T., et al., *Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer.* Clin Orthop Relat Res, 2008. 466(3): p. 729-36.

151. Sze W. M., Shelley M., Held I., et al., *Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD004721.

152. Szumacher E., Llewellyn-Thomas H., Franssen E., et al., *Treatment of bone metastases with palliative radiotherapy: patients' treatment preferences.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61(5): p. 1473-81.

153. Taira A. V., Herfkens R. J., Gambhir S. S., et al., *Detection of Bone Metastases: Assessment of Integrated FDG PET/CT Imaging1.* Radiology, 2007. 243(1): p. 204-211.

154. Tancioni F., Lorenzetti M. A., Navarria P., et al., *Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art.* J Support Oncol, 2011. 9(1): p. 4-10.
155. Tharmalingam S., Chow E., Harris K., et al., *Quality of life measurement in bone metastases: A literature review.* J Pain Res, 2008. 1: p. 49-58.
156. Tong D., Gillick L., Hendrickson F. R., *The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group.* Cancer, 1982. 50(5): p. 893-9.
157. Truntzer P., Atlani D., Pop M., et al., *Early evaluation predicts pain relief of irradiated bone metastases: a single-center prospective study.* BMC Palliat Care, 2013. 12: p. 12.
158. Tsuya A., Kurata T., Tamura K., et al., *Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study.* Lung Cancer, 2007. 57(2): p. 229-32.
159. Ulmar B., Naumann U., Catalkaya S., et al., *Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer.* Ann Surg Oncol, 2007. 14(2): p. 998-1004.
160. Ulmar B., Reichel H., Catalkaya S., et al., *Evaluation and modification of the Tomita score in 217 patients with vertebral metastases.* Onkologie, 2007. 30(8-9): p. 414-8.
161. Ulmar B., Richter M., Cakir B., et al., *The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases.* Spine (Phila Pa 1976), 2005. 30(19): p. 2222-6.
162. Vakaet L. A., Boterberg T., *Pain control by ionizing radiation of bone metastasis.* Int J Dev Biol, 2004. 48(5-6): p. 599-606.
163. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2014. 25 Suppl 3: p. iii1-9.
164. van den Hout W. B., van der Linden Y. M., Steenland E., et al., *Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial.* J Natl Cancer Inst, 2003. 95(3): p. 222-9.
165. van der Linden Y., Roos D., Lutz S., et al., *International Variations in Radiotherapy Fractionation for Bone Metastases: Geographic Borders Define Practice Patterns?* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009.
166. van der Linden Y. M., Dijkstra S. P., Vonk E. J., et al., *Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy.* Cancer, 2005. 103(2): p. 320-8.

167. van der Linden Y. M., Steenland E., van Houwelingen H. C., et al., *Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study.* Radiother Oncol, 2006. 78(3): p. 245-53.

168. Voyant C., Julian D., Roustit R., et al., *Biological effects and equivalent doses in radiotherapy: A software solution.* Rep Pract Oncol Radiother, 2014. 19(1): p. 47-55.

169. Wilson W. C. F. L. A., et al, *Systemic Bone-Seeking Radionuclides for Palliation of Painful Osseous Metastases: Current Concepts.* CA-A cancer Journal for Clinicians, 1998. 48(6): p. 361-374.

170. Wolanczyk M. J., Fakhrian K., Adamietz I. A., *Radiotherapy, Bisphosphonates and Surgical Stabilization of Complete or Impending Pathologic Fractures in Patients with Metastatic Bone Disease.* J Cancer, 2016. 7(1): p. 121-4.

171. Wong M. H., Stockler M. R., Pavlakis N., *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2: p. CD003474.

172. Wu J. S., Wong R., Johnston M., et al., *Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55(3): p. 594-605.

173. Yamaguchi S., Ohguri T., Matsuki Y., et al., *Palliative radiotherapy in patients with a poor performance status: the palliative effect is correlated with prolongation of the survival time.* Radiat Oncol, 2013. 8: p. 166.

174. Yamashita K., Denno K., Ueda T., et al., *Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer.* Cancer, 1993. 71(4): p. 1297-302.

175. Yamashita K., Ueda T., Komatsubara Y., et al., *Breast cancer with bone-only metastases. Visceral metastases-free rate in relation to anatomic distribution of bone metastases.* Cancer, 1991. 68(3): p. 634-7.

176. Yamazaki H., Inoue T., Yoshida K., et al., *Changes in performance status of elderly patients after radiotherapy.* Radiat Med, 2001. 19(1): p. 9-18.

177. Yarnold J. R., *8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party.* Radiother Oncol, 1999. 52(2): p. 111-21.

178. Yu H. H., Tsai Y. Y., Hoffe S. E., *Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone.* Cancer Control, 2012. 19(2): p. 84-91.

Հավելված

Ոսկրային մետաստազների ամոքիչ ճառագայթային բուժման մոտեցումների ալգորիթմը՝ առաջարկվող պրոգնոստիկ սանդղակի հիման վրա

Գործոն		Միավոր
Վիճակը ըստ ECOG-ի	0-2	0
	3	1
	4	3
Ցավի ուժգնություն ըստ NRS-ի	<5	0
	≥5	1
Առաջնային ուռուցք	"բարենպաստ"	0
	"անբարենպաստ"	1
Այլ հեռակա մետաստազներ	Չկան	0
	Առկա են	1
Սեռ	իգական	0
	արական	1
Մինչև ՈՄ հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատված	>12ամիս	0
	≤12 ամիս	1

A խումբ

- Միանվագ դոզան՝ 2.5-3.0Գր
- Գումարային դոզան՝ ԿՀԴ>40Գր
- Պլանավորումը՝ հնարավորության դեպքում՝ 3-աչափ կոնֆորմալ

B խումբ

Նարկոտիկ ցավազրկողներ չստացող հիվանդներ

- 3Գրx10-11
- Պլանավորումը՝ ստանդարտ երկչափ

Նարկոտիկ ցավազրկողներ ստացող հիվանդներ

- 4-5Գրx4-5 սեանս կամ 8Գրx1
- Պլանավորումը՝ ստանդարտ երկչափ

Նարկ...
չստաց...
•4-5Գ...
8Գրx1
•Պլան...
ստան...
Նարկ...
ստաց...
•8Գրx...
ս...
•*կամ ...*