ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՍԱՂԱԹԵԼՅԱՆ ԹԱԹՈՒԼ ՇՈՊԵՆԻ

**ՊՐՈԳՆՈՍՏԻԿ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՍԿՐԱՅԻՆ ՄԵՏԱՍՏԱԶՆԵՐԻ ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ**

ԺԴ.00.08-«Ուռուցքաբանություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

ԵՐԵՎԱՆ-2016

---

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

**САГАТЕЛЯН ТАТУЛ ШОПЕНОВИЧ**

**ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.08 – «Онкология»

ЕРЕВАН – 2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԱՆ Բ.Ա.Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի Գիտական խորհրդի 28.03.2011թ. նիստում (արձանագրություն թիվ 3):

**Գիտական ղեկավար՝** բ.գ.դ. **Ս. Կ. Քարամյան**

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝** բ.գ.դ., պրոֆ. **Ռ. Գ. Սարգսյան**
բ.գ.թ. **Հ. Հ. Կարապետյան**

**Առաջատար կազմակերպություն՝ «Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ» ՓԲԸ**

Պաշտպանությունը կայանալու է 2016 թ. ապրիլի 5-ին, ժամը 15.00-ին Երևանի Մ.Հերացու անվ. Պետական բժշկական համալսարանին կից գործող 061 «Մանկաբարձության, գինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք.Երևան, Կորյունի 2):
Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2016թ. մարտի 4-ին:

**061 մասնագիտական խորհրդի**
**գիտական քարտուղար՝** **բ.գ.դ., պրոֆ.** ***Տ. Գ. Ավագյան***

---

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Национального Центра Онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА, 28.03.2011г. (протокол №3).

**Научный руководитель:** д.м.н. **С. К. Карамян**

**Официальные оппоненты:** д.м.н., проф. **Р. Г. Саргсян**
к.м.н. **Г.Г. Карапетян**

**Ведущая организация: АОЗТ «Институт Хирургии Микаелян»**

Защита диссертации состоится **5-го апреля** 2016г. в 15.00 часов на заседании Специализированного совета 061 по "Акушерству, гинекологии и онкологии" при ЕГМУ им. М.Гераци (РА, 0025, г.Ереван, Корюна 2).
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М.Гераци.
Автореферат разослан 4-го марта 2016г.

**Ученый секретарь**
**специализированного совета 061** **д. м. н., проф.** ***Т. Г. Авакян***

## Թեմայի արդիականություն

Ոսկրերի մետաստատիկ ախտահ[illegible]ՄԱ) տարածուն ուռուցքային պրոցեսի առավել հաճախ դիտվո[illegible]ություններից մեկն է: 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:

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: 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 ՈՄԱ-ով հիվանդների կյանքի տևողության զգալի մեծացում, որի հետ կապված մեծանում է նաև ամոքիչ բուժման կարիք ունեցող հիվանդների թիվը:

Ճառագայթային բուժումը իր ուրույն տեղն ունի ՈՄԱ-ով հիվանդների ամոքիչ բուժման մեջ, հանդիսանալով ոսկրային մետասթազների տեղային բուժման առավել լայնորեն կիրառվող եղանակը: Ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետությունը ՈՄԱ-ի 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 նաև ոսկրային մետասթազների հետ կապված ծանր բարդությունների առաջացումը: Համաձայն մի շարք աղբյուրների, ՈՄԱ-ի կապակցությամբ ամոքիչ ճառագայթային բուժումը կազմում է տարբեր ռադիոթերապևտիկ կլինիկաների ծանրաբեռնվածության 10-40%-ը:

Թեև ՈՄԱ-ի բուժման դեպքում ամոքիչ ռադիոթերապիայի արդյունավետությունը կասկած չի հարուցում, այս հիմնախնդրին վերաբերվող մի շարք առանցքային հարցեր մնում են վիճելի: Մասնավորապես, բազմաթիվ հակասություններ կան ամոքիչ ճառագայթային բուժման ցուցումների առմամբ, իսկ գիտական գրականության տվյալները ռադիոթերապիայի անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոնների վերաբերյալ` խիստ սակավ են: 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: Թեև ըստ հետազոտողների մեծամասնության այս հիվանդների բուժման եղանակների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի բուժման ակնկալվող արդյունավետության և հիվանդի ակնկալվող ապրելիության վրա, դեռևս չկա ոսկրային մետասթազներով հիվանդների ընդունված պրոգնոստիկ դասակարգում: Մինչդեռ, ոսկրային մետասթազներով հիվանդները պրոգնոստիկ տեսանկյունից ներկայացնում են խիստ անհամասեռ կլինիկական խումբ, որում ապրելիությունը տատանվում է շաբաթներից մինչև տարիներ, իսկ հիվանդների ճառագայթային բուժման նպատակները կարող են լինել ցավի որոշ մեղմացումից մինչև ոսկրային օջախի լիարժեք տեղային վերահսկում:

Նշվածը ընդգծում է ՈՄԱ-ի ամոքիչ ճառագայթային բուժման ժամանակ տարբեր կլինիկական գործոնների պրոգնոստիկ նշանակության ուսումնասիրման արդիականությունը:

**Հետազոտության նպատակն է եղել** ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարմամբ հիվանդների ճառագայթային բուժման մոտեցումների օպտիմալացումը՝ ամոքիչ ռադիոթերապիայի հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ապրելիության համար մի շարք հիմնական կլինիկական գործոնների պրոգնոստիկ նշանակության ուսումնասիրման և համալիր գնահատման միջոցով:

Այս նպատակին հասնելու համար առաջադրվել են հետևյալ 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 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:

**Հետազոտության գիտական նորույթը** կայանում է նրանում, որ համակողմանիորեն ուսումնասիրվել է մի շարք կլինիկական գործոնների պրոգնոստիկ նշանակությունը ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար:

Մշակվել է պրոգնոստիկ սանդղակ, որը հնարավորություն է տալիս ՈՄԱ կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդներին խմբավորել ըստ ակնկալվող ապրելիության, ըստ էության՝ ծառայելով որպես այդ հիվանդների պրոգնոստիկ դասակարգման հիմք: Առաջարկվել 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:

**Աշխատանքի կիրառական արժեքը** 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 կնպաստի նաև ռադիոթերապևտիկ սուղ ռեսուրսների օպտիմալ օգտագործմանը:

**Ատենախոսության նախապաշտպանությունը** կայացել և հրապարակային պաշտպանության է թույլատրվել ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոնի Գիտական խորհրդի 2015թ. մարտի 23-ի նիստում (արձանագրություն № 2): Աշխատանքի հիմնական դրույթները զեկուցվել և քննարկվել են ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի, ճառագայթային ուռուցքաբանության և միջուկային բժշկության մասնագետների հայկական ասոցիացիայի գիտա-գործնական սեմինարներում և համաժողովներում, "Անհետաձգելի վիրաբուժություն" միջազգային կոնգրեսում:

**Հրատարակումները** Ատենախոսության թեմայով հրատարակվել են 16 գիտական հոդվածներ և թեզիսներ:

**Աշխատանքի կառուցվածքը և ծավալը** Ատենախոսությունը շարադրված է 137 էջերում և կազմված է ներածությունից, երեք գլուխներից՝ ներառյալ գրականության տեսությունը, ամփոփումից, եզրահանգումներից, գործնական առաջարկություններից, հավելվածից և 178 աղբյուր ներառող գրականության ցանկից: Աշխատանքում ներկայացված են 1 նկար, 30 աղյուսակներ, և 39 գծապատկերներ:

**Աշխատանքի նյութը և մեթոդները**

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 բաժանմունքում ներդրված տվյալների էլեկտրոնային շտեմարանը, հիվանդների դիսպանսեր հսկողության քարտերը և հիվանդության պատմագրերը: Միաժամանակ, հետազոտության պլանավորման փուլում մշակվել և ստեղծվել է տվյալների առանձին էլեկտրոնային շտեմարան: Ուսումնասիրվել է հետևյալ գործոնների նշանակությունը՝ ՈՄԱ-ների ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության և հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար՝

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. Այլ հեռակա մետաստազների առկայություն,
10. Ոսկրային մետաստազների քանակ,

*11.* Ոսկրային մետաստազների տեղակայում,
*12.* Ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների առկայություն,
*13.* Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ վիրահատական բուժում,
*14.* Ցավի ինտենսիվություն,
*15.* Մինչև ճառագայթային բուժումը՝ ցավազրկող դեղորայքի կիրառում,
*16.* Հիվանդների ընդհանուր վիճակ
*17.* Մինչև ճառագայթային բուժումը արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակ,
*18.* Ճառագայթային բուժման բաժնևորում:

Ըստ առաջնային ուռուցքի տեղակայման հետազոտված խմբում առաջին տեղում է եղել կրծքագեղձի քաղցկեղը՝ 57,1% (294 հիվանդ): Թոքի, շագանակագեղձի, միզապարկի, գլխի և պարանոցի չարորակ նորագոյացություններ ունեցել են հիվանդների համապատասխանաբար 14,4%, 6,4%, 4,1% և 3.1%-ը: Հիվանդների շուրջ 5,0%-ի մոտ դիտվել է ոսկրերի մետաստատիկ ախտահարում չհայտնաբերված առաջնային օջախից: Հետագա վիճակագրական վերլուծությունների համար հիվանդները բաշխվել են 2 խմբի՝ ըստ ընդհանուր ապրելիության նախնական վերլուծության արդյունքների. "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 ապրելիությունը՝ 4,6-13,2 ամիս):

Հիվանդների միջին տարիքը կազմել է 56,3 տարեկան (17-87 տարեկան): Հետազոտվող խմբում կանայք կազմել են 65,4% (337 հիվանդ), տղամարդիկ՝ 34,6% (178 հիվանդ): Հիվանդների 26,4%-ի մոտ (136 հիվանդ) ՈՄԱ հայտնաբերվել է առաջնային հիվանդության ախտորոշման փուլում, մնացած դեպքերում (379 հիվանդ՝ 73,6%)՝ առաջնային հիվանդության ախտորոշումից որոշ ժամանակահատված հետո: Միայն ՈՄԱ ունեցել են հիվանդների 69,7%-ը, 30,3% դեպքերում դիտվել են հեռակա մետաստազներ նաև այլ օրգաններում: 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): Ողնաշարի երկրորդային ախտահարում դիտվել է հիվանդների 68,2%-ի (351 հիվանդ) մոտ: Այլ ոսկրային մետաստազներ ունեցել են հիվանդների 64,5%-ը (332 հիվանդ), ընդ որում, առավել հաճախ ախտահարումները տեղակայվել են կոնքի ոսկրերում և ազդրոսկրերում: Ճառագայթային բուժումից առաջ ախտաբանական կոտրվածք և/կամ ողնուղեղի մետաստատիկ ճնշման համախտանիշ դիտվել է հետազոտվող հիվանդների 33,4%-ի մոտ (172 հիվանդ):

Գործնականում բոլոր հիվանդների մոտ հիմնական գանգատը եղել է ոսկրային ցավը, որը գնահատվել է **ցավի գնահատման թվային սանդղակով** (Numerical Rating Scale-NRS): Ցավի ինտենսիվության վերաբերյալ հավաստի տվյալներ հասանելի են եղել 515 հիվանդներից 507-ի մոտ (98,4%): Մինչև ճառագայթային բուժումը մեղմ, միջին ուժգնության և ինտենսիվ ցավեր դիտվել են 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, իսկ հիվանդների 30.6%-ի (155 հիվանդ) մոտ ցավը բացակայել է: Մինչև ճառագայթային բուժումը հիվանդների 3,7%-ը ցավազրկող դեղորայք չի օգտագործել, ոչ նարկոտիկ ցավազրկողներ ստացել են 86.2%-ը, նարկոտիկներ՝ 10.1%-ը: Ճառագայթային բուժումից հետո ցավազրկող դեղորայք չընդունող հիվանդները կազմել են 28,6%, ոչ նարկոտիկ ցավազրկողներ ընդունել են 62,7%, նարկոտիկ ցավազրկողներ՝ 8.7%: Ըստ ECOG սանդղակի հիվանդների ընդհանուր վիճակը 0-2 միավոր գնահատված է եղել 63,1% դեպքերում, 3 միավոր՝ 30,9% և 4 միավոր՝ 6,0%: Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդներից 258-ը (50,1%) նախկինում ստացել են քիմիաթերապիա, իսկ 257-ի մոտ (49,9%)՝ քիմիաթերապիա չի անցկացվել: 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:

Բոլոր հիվանդները ստացել են հեռահար ճառագայթային բուժում սիմպտոմատիկ ոսկրային մետաստազների շրջանում: Հիվանդների շուրջ 95%-ի մոտ բուժումը իրականացվել է չեխական Teragam կոբալտային բուժասարքի միջոցով (հեռահար գամմա-ճառագայթում), մնացած հիվանդները ճառագայթահարվել են ռուսական LUER-20M էլեկտրոնների գծային արագացուցչով (հեռահար ֆոտոնային ճառագայթում, էներգիան՝ 6ՄէՎ): Ճառագայթման ծավալների որոշումը և բուժման դոզիմետրիկ պլանավորումը կատարվել է ըստ Ոսկրային մետաստազների միջազգային կոնսենսուսային խմբի (International Bone Metastases Consensus Working Party` IBMCWP) հանձնարարականների: Դեպքերի գերակշիռ մասում (508 հիվանդ, 98,6%) ոսկրային մետաստազների ճառագայթահարման համար կիրառվել են տարբեր բազմաբաժնեմասային ռեժիմներ, 8,0Գր միանգամյա դոզայով ճառագայթային բուժում են ստացել հիվանդների 1,4%-ը:

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:

Ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության համար տարբեր գործոնների նշանակությունը գնահատվել է $\chi^2$-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):

Հիվանդների ընդհանուր ապրելիության միագործոն վերլուծությունը կատարվել է Կապլան-Մեյերի մեթոդով: Ապրելիության ցուցանիշները՝ ըստ տարբեր գործոնների, համեմատվել են Լոգ-ռանկ տեստի միջոցով: Ընդհանուր ապրելիության բազմագործոն վերլուծությունը կատարվել է Կոքսի համամասնական ռիսկերի մոդելի մեթոդով: Այն գործոնները, ըստ որոնց ապրելիության ցուցանիշների տարբերությունը պահպանել է վիճակագրական հավաստիությունը բազմագործոն վերլուծության արդյունքում, ընդգրկվել են պրոգնոստիկ սանդղակում: Վերջինիս համար հիմք են հանդիսացել ընտրված գործոնների ռեգրեսիայի

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

**<u>Ճառագայթային բուժման հակացավային արդյունավետություն</u>**

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, 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 և արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակից: Հիմնական տարբերությունները վերաբերվել են “լիարժեք հակացավային էֆեկտին”, այն դեպքում, երբ “մասնակի հակացավային էֆեկտի” տեսակարար կշիռը անհամեմատ ավելի քիչ է կախված եղել նշված գործոններից: Ուստի հետագա բազմագործոն վերլուծության համար որպես “կախյալ” (dependent) դիտարկվել է “լիարժեք հակացավային” էֆեկտը: Բազմագործոն ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքներով ճառագայթային բուժման հակացավային էֆեկտի համար որոշիչ գործոններ են հանդիսացել առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը և ցավի ինտենսիվությունը (Աղյուսակ 1):

*Աղյուսակ 1. 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 |
| **Բիսֆոսֆոնատ** | 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 |

*OR-շանսերի հարաբերակցություն, ՎՄ-վստահության միջակայք*

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:

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):

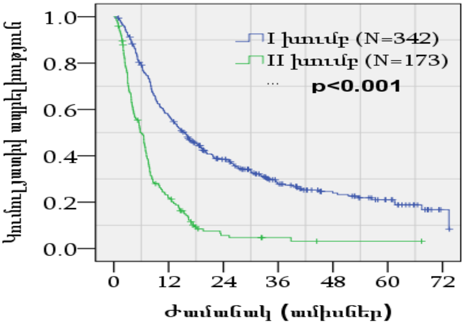
Ըստ ECOG սանդղակի 0-2 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ շուրջ 10 անգամ ավելի բարձր է ճառագայթային բուժման լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը քան 4 միավոր գնահատված հիվանդների մոտ (p=0,024): Շանսերի հարաբերակցությունը ըստ ECOG սանդղակի 3 միավոր և 4 միավոր գնահատված հիվանդների միջև կազմել է 6,2, սակայն այս ցուցանիշը վիճակագրական հավաստիության չի հասել (p=0,082): Լիարժեք հակացավային էֆեկտի հավանականությունը հավաստիորեն ավելի բարձր է եղել “բարենպաստ” առաջնային տեղակայումների, և հետազոտության մեջ ընդգրկված այլ նորագոյացությունների համեմատ շանսերի հարաբերակցությունը կազմել է 2,4 (p=0,001):

Ըստ առանձին վերլուծության արդյունքների, նարկոտիկ անալգետիկներ ստացող հիվանդների մոտ “լիարժեք հակացավային էֆեկտ” չի դիտվել, իսկ “ընդհանուր հակացավային էֆեկտը” եղել է զգալիորեն ցածր, քան նարկոտիկներ չստացող հիվանդների մոտ (համապատասխանաբար, 51% և 86%):

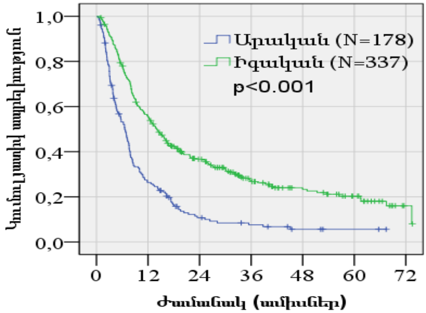
**Ընդհանուր ապրելիության վերլուծություն և պրոգնոստիկ սանդղակի մշակում**

Հետազոտման մեջ ընդգրկված 515 հիվանդների միջին ընդհանուր 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 կախված առաջնային ուռուցքի տեղակայումից (Գծապատկեր 1), սեռից (Գծապատկեր 2), առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակային միջակայքից (Գծապատկեր 3), առաջնային օջախի վիճակից (Գծապատկեր 4), այլ հեռակա մետաստազների առկայությունից (Գծապատկեր 5), նախկինում ստացած բիսֆոսֆոնատային բուժումից (Գծապատկեր 6), ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդությունների առկայությունից (Գծապատկեր 7), ոսկրային ցավի ուժգնությունից (Գծապատկեր 8) և հիվանդի ընդհանուր վիճակից ըստ ECOG սանդղակի (Գծապատկեր 9):

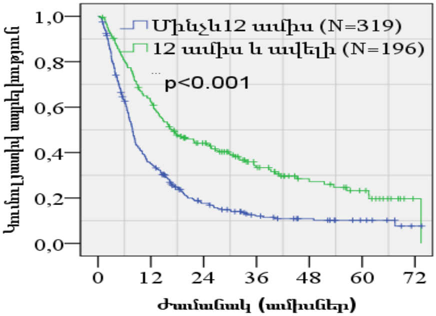
Հետագա բազմագործոն վերլուծության արդյունքներով ընդհանուր ապրելիության վրա վիճակագրորեն հավաստի կերպով ազդել են հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ ըստ ECOG սանդղակի, առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, այլ օրգաններում հեռավոր մետաստազների առկայությունը, ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը, հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած ժամանակահատվածը և հիվանդի սեռը՝ հանդիսանալով անկախ պրոգնոստիկ գործոններ (Աղյուսակ 2):



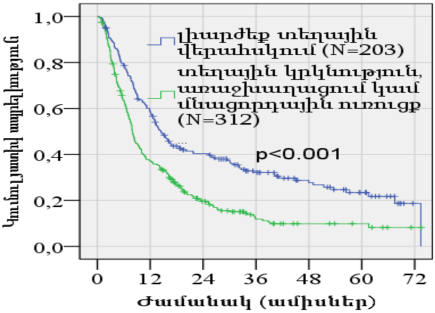
Գծապատկեր 1. Հիվանդների ապրելիությունը ըստ առաջնային ուռուցքի



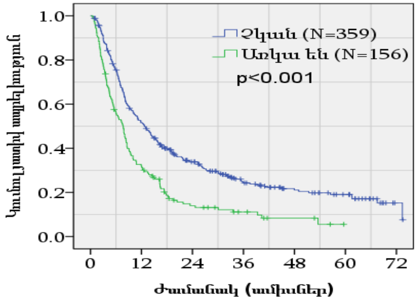
Գծապատկեր 2. Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը՝ ըստ սեռի



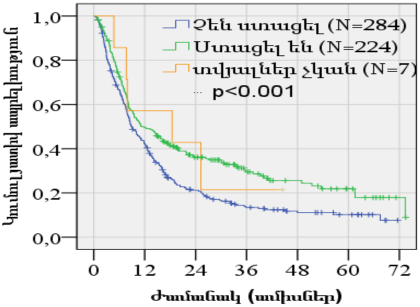
Գծապատկեր 3. Հիվանդների ապրելիությունը՝ ըստ առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած միջակայքի



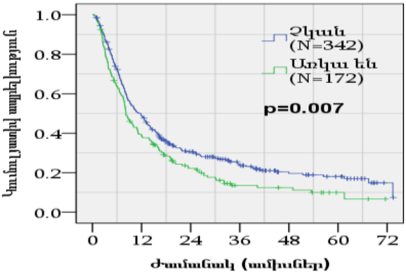
Գծապատկեր 4. Հիվանդների ապրելիությունը՝ ըստ առաջնային օջախի վիճակի



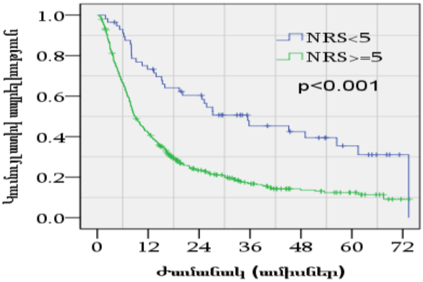
Գծապատկեր 5. Հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված այլ հեռակա մետաստազների առկայությունից



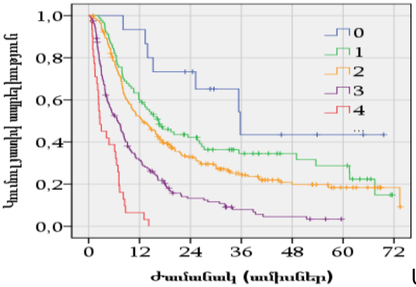
Գծապատկեր 6. Հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված նախորդող բիսֆոսֆոնատային բուժումից



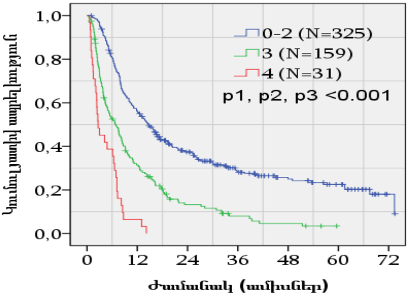

*Գծապատկեր 7. Հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված ոսկրային մետաստազների հետ կապված բարդություններից*




*Գծապատկեր 8. Հիվանդների ապրելիությունը՝ կախված ցավի ինտենսիվությունից ըստ NRS սանդղակի*




Ա.




Բ.

*Գծապատկեր 9. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ կախված ընդհանուր վիճակից՝ ըստ ECOG սանդղակի. **Ա)** Մինչև խմբավորումը, **Բ)** խմբավորումից հետո*

*Աղյուսակ 2. Ընդհանուր ապրելիության բազմագործոն վերլուծության արդյունքները*

| Գործոն | ՌԳ | Ստ Սխալ | $χ^2$ | ՌՀ | ՌՀ-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 հեռ. Մետաստազներ (+ vs. -)** | **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 (“պրոգեսի առկայություն” vs. "վերահսկում") | 0,12 | 0,12 | 1,02 | 1,13 | 0,82 – 1,54 | 0,311 |
| **Սեռ (արական vs. իգական)** | **0,36** | **0,13** | **7,88** | **1,44** | **1,03 – 2,00** | **0,005** |
| Բարդություններ (+ vs. -) | 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, ՌՀ-*

*ռիսկերի հարաբերակցություն, ՎՄ-վստահության միջակայք*

Առավելագույն ռիսկերի հարաբերակցությունը (ՌՀ) դիտվել է հիվանդների ընդհանուր վիճակից կախված: Մասնավորապես, ըստ ECOG սանդղակի 4 միավոր գնահատված հիվանդների դեպքում ՌՀ-ը 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 ՌՀ-ը կազմել է 1,78: 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 ուռուցքներով հիվանդների մահացության ռիսկին շուրջ 47%-ով: Հիվանդության անբարենպաստ ելքի հետ հավաստի փոխկապակցվածություն են դրսևորել նաև այլ հեռակա մետաստազների առկայությունը (ՌՀ=1,54, p<0,001), առաջնային հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների հայտնաբերումն ընկած կարճ ժամանակահատվածը (ՌՀ=1,36, p=0,01) և արական սեռը (ՌՀ=1,47, p=0,004):

Այս գործոնների ռեգրեսիայի գործակիցների հիման վրա մշակվել է ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր ապրելիության պրոգնոստիկ սանդղակ:

Ըստ սանդղակում ընդգրկված գործոնների, յուրաքանչյուր հիվանդի համար հաշվարկված միավորների գումարը կազմել է նրա **պրոգնոստիկ ցուցիչը** (Աղյուսակ 3):

*Աղյուսակ 3. Ոսկրային մետաստազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների ընդհանուր ապրելիության պրոգնոստիկ սանդղակը*

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

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

Աղյուսակ 4–ում ներկայացված են հիվանդների բաշխվածությունը և ապրելիության ցուցանիշները՝ կախված պրոգնոստիկ ցուցիչի արժեքից:

*Աղյուսակ 4. Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների բաշխվածությունը և ապրելիության ցուցանիշները կախված պրոգնոստիկ ցուցիչի արժեքից*

| **Պրոգ. 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 |

Վերջինս իրենից ներկայացնում է ամբողջ թիվ, 0-ից մինչև 8-ի սահմաններում, ընդ որում, որքան բարձր է ցուցիչը, այնքան ցածր է ակնկալվող ապրելիությունը:

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 մետասթազները ի հայտ են եկել առաջնային հիվանդության ախտորոշումից 5 ամիս անց, և չկան այլ հեռակա մետասթազներ, ապա նրա պրոգնոստիկ ցուցիչը կազմում է 1+1+1+1+1+0=5 միավոր:

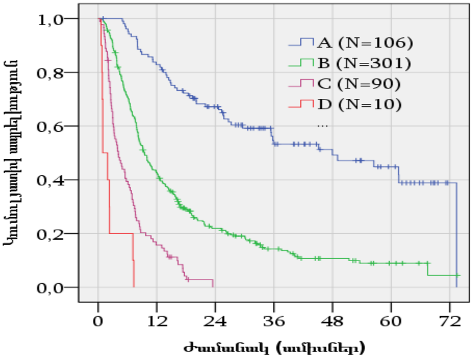
Պրոգնոստիկ մոդելի մշակման եզրափակիչ փուլում հիվանդները բաժանվել են 4 պրոգնոստիկ խմբերի՝ Աղյուսակ 5-ում նկարագրված ձևով:

*Աղյուսակ 5. Հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները ըստ պրոգնոստիկ խմբերի*

| **Պրոգն. ցուցիչ** | **Խումբ** | **Ընդհանուր ապրելիություն** | | | | | | **ՌՀ** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Միջին (ամիս)** | **Մեդիանա (ամիս)** | **6-ամսյա** | **1-ամյա** | **2-ամյա** | **5-ամյա** | | |
| **0-1** | **A** | 44,5±2,9 | 48,0±10,3 | 96% | 83% | 67% | 45% | 1,0 | - |
| **2-4** | **B** | 17,8±1,2 | 9,5±0,7 | 71% | 43% | 22% | 9% | 3,4 | <0,001 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **5-6** | **C** | 6,4±0,6 | 4,1±0,7 | 40% | 16% | 1% | 0% | 8,8 | <0,001 |
| **7-8** | **D** | 2,5±0,8 | 1,0±0,6 | 20% | 0% | 0 | 0% | 29,8 | <0,001 |

Գծապատկեր 10–ում ներկայացված են հիվանդների ընդհանուր ապրելիության կորերը՝ ըստ պրոգնոստիկ խմբերի:




*Գծապատկեր 10. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ պրոգնոստիկ խմբերի*

Ձևավորված պրոգնոստիկ խմբերը միմյանցից հավաստիորեն տարբերվել են նաև նրանցում ընդգրկված հիվանդների մոտ ամոքիչ ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային արդյունավետության ցուցանիշներով:

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:

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

**A պրոգնոստիկ խմբում** միջին ընդհանուր ապրելիությունը գերազանցել է 3.5 տարին: Հաշվի առնելով երկարատև սպասվող 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: Ուստի 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: Հետևաբար, այս հիվանդների մոտ առանձնահատուկ կարևորություն է ստանում հարակից առողջ հյուսվածքների ճառագայթային ծանրաբեռնվածության սահմանափակումը: Հաշվի առնելով նշվածը այս հիվանդների մոտ առավել նպատակահարմար է բուժման եռաչափ դոզիմետրիկ պլանավորումը:

**B պրոգնոստիկ խմբում** միջին 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 պատշաճ 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:

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 ճառագայթային բուժման կարճատև կուրսերի (4-5Գրx5 կամ 8Գրx1) միջոցով՝ ստանդարտ մեթոդիկաների կիրառմամբ: 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 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, 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:

***<u>Եզրահանգումներ</u>***

1. ՈՄԱ հեռահար ճառագայթային բուժման ընդհանուր հակացավային արդյունավետությունը գերազանցում է 80%-ը, ընդ որում "լիարժեք հակացավային էֆեկտ" դիտվում է շուրջ 30,6% դեպքերում: Կիրառված բաժնևորման ռեժիմների շրջանակներում ճառագայթային բուժման անմիջական հակացավային ազդեցության հավաստի կախվածություն ճառագայթման բաժնևորումից 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 մետաստազների առկայությունը, ոսկրային ցավի ինտենսիվությունը, հիվանդության ախտորոշումից մինչև ոսկրային մետաստազների 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 մետաստատիկ 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:

## Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքներ


1. Карамян С. К., Карамян Н. С., Мурадян Л. М., Сагателян Т. Ш., «О необходимости радиотерапии в паллиативном лечении больных раком молочной железы». Материалы III Конгресса онкологов Закавказских государств, Ереван, 2004г., №112, стр. 120.
2. Сагателян Т. Ш., Мурадян Л. М., «Реоблучение в паллиативном лечении костных метастазов». Материалы Конференции посвященной 60-летию Национального Центра Онкологии, Ереван, 2006г., стр. 173-174.
3. Сагателян Т. Ш., Карамян Н.С., Мурадян Л.М., «Синдром компрессии спинного мозга-показание к срочному медицинскому вмешательству». Материалы Международного Конгресса “Неотложная хирургия”, Ереван, 2008г., стр. 263-264.
4. Карамян С. К., Сагателян Т. Ш., Карамян Н. С., Мкртчян З. С., «Альтернативный подход при планировании паллиативной радиотерапии (ПРТ) по поводу метастатического поражения (МП) поясничного отдела позвоночника». Материалы Пятого Съезда Онкологов и Радиологов СНГ, Ташкент, 2008г., стр.496.

5. Сагателян Т. Ш., Карамян С. К., Карамян Н. С., Мурадян Л. М., «Влияние локализации первичного очага, гистологического типа и дозы облучения на непосредственный обезболивающий эффект при паллиативной радиотерапии по поводу метастатического поражения костей». Материалы Пятого Съезда Онкологов и Радиологов СНГ, Ташкент, 2008г., стр. 503.
6. Saghatelyan T. Sh., Karamyan S. K., “Controversies in Radiotherapy of Metastatic Bone Disease”, The New Armenian Medical Journal, Yerevan, 2009, Vol.3, № 3, pp. 42 – 48.
7. Сагателян Т. Ш., «Вспышка боли при паллиативной радиотерапии костных метастазов: значение первичной локализации и разовой дозы». Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, Таджикистан, 2010г., №1447, стр. 335.
8. Сагателян Т. Ш., Карамян С. К., Карамян Н. С., Лазарян А. Н., Мурадян Л. М., «К вопросу применения предиктивных критериев в паллиативной радиотерапии костных метастазов», Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, Таджикистан, 2010г., стр. 335.
9. Karamyan S., Saghatelyan T., Karamyan N., Muradyan L., Lazaryan A.. “Palliative Radiotherapy for Painful Bone Metastases: Some Statistics”. Abstract book of the 3rd International Medical Congress of Armenia. Yerevan, July 7-9, Armenia, 2011, pp. 304-305.
10. Карамян С. К., Мурадян Л. М., Карамян Н. С., Сагателян Т. Ш., «К вопросу о метастазировании рака легкого при первичном обращении больных за врачебной помощью», , Материалы 3-го Международного Медицинского Конгресса Армении, 2011г., стр. 305-306.
11. Karamyan S. K., Chaltikyan G. V., Saghatelyan T. Sh., Karamyan N. S., “Telemedicine Applications for follow-up of patients after radiotherapy for bone metastases”. Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, Казахстан, 2012г., №821, стр. 390.
12. Saghatelyan T., “Palliative radiotherapy for bone metastases in patients with lung cancer”. Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, Казахстан, 2012, №827, стр. 392.
13. Saghatelyan T., “Prognostic factors of survival in breast cancer patients, treated with radiotherapy for bone metastases”. Materials of International Congress of Herontosurgery, Yerevan, Armenia, 2013, pp. 235-236.
14. Сагателян Т. Ш., Карамян С. К., Лазарян А. Н., Карамян Н. С., Мурадян Л. М. «Анализ факторов влияющих на выживаемость пожилых пациентов получивших радиотерапию по поводу метастатического поражения костей». Тезисы 8-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Евразийский Онкологический Журнал, №3 (03) 2014г., стр. 876.
15. Սաղաթելյան Թ. Շ., «Առաջնային ուռուցքի տեղակայման նշանակությունը ոսկրային մետասթազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների ընդհանուր ապրելիության համար», «Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր» գիտագործնական հանդես, հատոր 17, №5 (92), 2014թ., էջ 51-55:
16. Սաղաթելյան Թ. Շ., Քարամյան Ս. Կ., Քարամյան Ն. Ս., «Ոսկրային մետասթազների կապակցությամբ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների ապրելիության վրա ազդող կլինիկական գործոնները», ՀՀ ԱԱԻ Գիտաբժշկական հանդես, №9(2), 2014թ., էջ 40-47:

## РЕЗЮМЕ

САГАТЕЛЯН ТАТУЛ ШОПЕНОВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ**

Метастатическое поражение костей (МПК) является одним из наиболее частых проявлений распространенного опухолевого процесса. Локальная боль и осложнения МПК (патологические переломы, компрессия спинного мозга и нервных корешков) имеют значительное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, которое считается важным критерием эффективности в лечении этих пациентов. В результате последних достижений в противоопухолевой лекарственной терапии отмечается улучшение показателей выживаемости пациентов с отдаленными, в том числе и костными метастазами, в связи с чем количество пациентов, нуждающихся в паллиативном лечении, имеет тенденцию к увеличению. В настоящее время пациенты с метастазами в кости составляют значительную часть ежедневной нагрузки в современных радиотерапевтических клиниках. Несмотря на то, что эффективность лучевой терапии (ЛТ) в лечении МПК не вызывает сомнения, все еще остается много спорных и малоизученных вопросов в этой области.

Целью данного исследования была оптимизация подходов к паллиативной ЛТ путем всестороннего изучения и комплексной оценки прогностической роли ряда клинических факторов для общей выживаемости и непосредственной противоболевой эффективности ЛТ у больных с МПК. В исследование были включены 515 пациентов, получивших дистанционную ЛТ по поводу МПК в 2007-2011гг. в отделении радиационной онкологии Национального Центра Онкологии им. Фанарджяна МЗ РА. Было изучено значение восемнадцати клинических факторов для прогноза общей выживаемости и обезболивающего действия паллиативной ЛТ, в том числе: локализации первичной опухоли, пола, возраста пациента, длительности анамнеза, временного интервала от диагностики первичной опухоли до развития МПК, состояния первичного очага, ранее проведенной химиотерапии и бисфосфонатного лечения, наличия других отдаленных метастазов, количества и локализации костных метастазов, наличия костных осложнений, ранее проведенных хирургических вмешательств по поводу костных метастазов, интенсивности болей в костях, потребления анальгетиков, общего состояния по шкале ECOG, уровня гемоглобина в крови и метода фракционирования ЛТ.

В целом, противоболевой эффект от ЛТ был отмечен у 82,1% обследованных пациентов, из которых в 30,6% случаев эффект был «полным». Согласно результатам проведенного анализа, из числа изученных факторов независимыми предикторами для противоболевой эффективности ЛТ оказались статус по ECOG, интенсивность болей, локализация первичной опухоли и потребление опиатов. Статистически значимой корреляции между примененными режимами фракционирования и непосредственным обезболивающим эффектом ЛТ не зарегистрировано.

Медиана общей выживаемости по всей группе составила 10,0 месяцев, а средняя выживаемость - 21,5 месяцев. Показатели шестимесячной, 1-, 2- и 5-летней выживаемости составили 70%, 46%, 28%, 15%, соответственно.

Согласно многофакторному анализу (модель пропорциональных рисков Кокса) независимыми прогностическими факторами для общей выживаемости были статус по ECOG, первичная локализация, временной интервал от первичной диагностики до развития костных метастазов, наличие других отдаленных метастазов, интенсивность боли в костях, и пол пациента.

Коэффициенты риска были самыми высокими для общего состояния больных по шкале ECOG и составили 4,37 для ECOG-4 и 1,78 для ECOG-3, по сравнению с ECOG 0-2, указывая на то, что у больных с ECOG-4 и ECOG-3 риск смерти соответственно в 4,37 и 1,78 раз выше, чем у больных со статусом по ECOG

0-2. Коэффициент риска для интенсивности болей составил 1,75, указывая на то, что у пациентов с интенсивными болями "риск смерти" был на 75% выше, чем у пациентов с менее выраженным болевым синдромом. Коэффициенты рисков для первичной локализации, интервала времени от постановки первичного диагноза до развития костных метастазов, наличия других отдаленных метастазов, и пола пациента, были 1,47, 1,36, 1,54 и 1,47, соответственно. На оснований результатов анализа разработана прогностическая модель с применением коэффициентов регрессии значимых факторов, и для каждого пациента был рассчитан индивидуальный прогностический показатель, путем сложения всех баллов для отдельных факторов.

На следующем этапе анализа пациенты были разделены на 4 прогностические группы, в соответствии со значением их прогностических показателей. Пациенты с прогностическим показателем 0-1 составили группу А, с медианой выживаемости 48,0 месяцев и 6-месячной, 1-, 2- и 5-летней выживаемостью 96%, 83%, 67% и 45% соответственно. Пациенты с прогностическим показателем 2-4 составили группу В, с медианой выживаемости 9,5 месяца и 6-месячной, 1-, 2- и 5-летней выживаемостью 71%, 43%, 22% и 9%, соответственно. В группе С (прогностический показатель 5-6) медиана выживаемости составила 4,1 месяца, а показатели 6-месячной 1-, 2- и и 5-летней выживаемости- 40%, 16%, 1% и 0%, соответственно. Группу D составили пациенты с наихудшим прогнозом (прогностический показатель- 7-8, медиана выживаемости- 1 мес.). Риск смерти в группах В, С, D и по сравнению с группой А (контрольная группа) были 3,4:1, 8,8:1 и 29,8:1, соответственно ($p<0.001$).

Эти данные указывают на то, что предложенная модель может быть использована в качестве инструмента для оценки ожидаемой общей выживаемости пациентов с костными метастазами до паллиативной ЛТ.

Дальнейший анализ выявил статистически значимые различия между группами и в плане противоболевой эффективности лучевой терапии. Таким образом, предложенная модель может обеспечить определенную предиктивную информацию также об ожидаемой непосредственной эффективности ЛТ костных метастазов.

На основании результатов исследования даны подробные рекомендации по определению показаний, методов планирования, оптимальных режимов фракционирования паллиативной РТ больных с МПК с учетом ожидаемой общей выживаемости больных и эффективности лечения.

## SUMMARY

TATUL. S. SAGHATELYAN

**SIGNIFICANCE OF PROGNOSTIC FACTORS IN RADIOTHERAPY OF BONE METASTASES.**

Bone metastasis is one of the most frequent manifestations of advanced cancer. Local pain and skeletal related events (pathologic fractures, spinal cord and nerve root compression) secondary to bone metastases have immense limiting impact on the quality of life of the patients, which is considered an important endpoint in management of these patients. Although radiotherapy has since long proved to be an effective modality of palliative treatment for painful bone metastases, there still remain many controversial and scarcely studied issues in this field.

The purpose of this study was optimization of the palliative radiotherapy approaches through comprehensive study and complex assessment of prognostic role of a number of clinical factors for overall survival and analgesic effect of radiotherapy in patients with bone metastases from solid tumors. Overall, 515 patients treated with external beam radiotherapy for painful bone metastases in 2007-2011 in the Radiation Oncology department of the National Center of Oncology, Yerevan, Armenia, included in the study. Eighteen clinical factors, including primary localization, patient sex, age, anamnesis duration, time to development of bone metastases, primary status, previous chemotherapy and bisphosphonate therapy, presence of non-skeletal distant metastases, number and sites of bone metastases, skeletal related events, prior surgery for bone lesions, bone pain intensity, analgesic consumption, ECOG performance status, blood hemoglobin level and radiotherapy fractionation; were evaluated for their prognostic and predictive significance for overall survival and analgesic effect of palliative radiotherapy.

Overall, bone pain relief was experienced by 82.1% of evaluable patients, and, in 30.6% cases complete pain response to radiotherapy was registered. Of the listed parameters, ECOG performance status, severe pain, unfavorable primary tumour and opioid consumption turned to be negative predictors of analgesic efficacy of palliative radiotherapy, according to the results of univariate and multivariate analysis. No significant correlation was found between the used radiotherapy fractionation regimens and immediate analgesic effect.

Median overall survival for the whole group was 10.0 months, and survival mean was 21.5 months. Survival rates at 6 months, 1 year, 2 years and 5 years were 70%, 46%, 28%, 15%, respectively.

According to the multivariate survival analysis (Cox proportional hazards model) ECOG performance status, primary localization, time interval from primary diagnosis to development of bone metastases, presence of non-skeletal distant metastases, bone pain intensity, and patient sex, were independent prognostic factors for overall survival.

The highest hazard ratios (HR) were found for the ECOG performance status, indicating that the patients with an ECOG score 4 and 3 were 4.37 and 1.78 times, respectively, more likely to die, than those with ECOG 0-2. HRs for pain intensity was 1.75, indicating that patients experiencing more intensive bone pain had 75% higher risk of death, than patients with milder pain. Hazard ratios for primary localization, time interval from primary diagnosis to development of bone metastases, presence of non-skeletal distant metastases, and patient sex, were 1.47, 1.36, 1.54 and 1.47, respectively.

To develop a prognostic model, the score for each significant factor was derived from the corresponding estimated regression coefficients. The prognostic score for each patient was calculated by adding all the scores for individual factors.

In the next step of the study the patients were classified into 4 prognostic groups. Patients with prognostic score 0-1 were assigned to group A, with median survival of 48.0 months, and 6-months, 1-year, 2-year and 5-year survival rates of 96%, 83%, 67% and 45%, respectively. Patients with prognostic score 2-4 were assigned to group B, with median survival of 9.5 months, and 6-months, 1-year, 2-year and 5-year survival rates of 71%, 43%, 22% and 9%, respectively. In the group C patients with prognostic score of 5-6 were grouped, with median survival of 4.1 months, and 1-year, 2-year and 5-year survival rates of 40%, 16%, 1% and 0%, respectively. The group D was comprised of the patients with the worst prognosis (prognostic scores 7-8, median survival 1.0month). The death

risk in the groups B, C, and D compared to the group A (reference) were 3.4:1, 8.8:1 and 29.8:1, respectively. These data indicate that the proposed model can be used as a tool for evaluation of the expected overall survival of the patients with painful bone metastases before palliative radiotherapy. Further intergroup and subgroup analysis revealed statistically significant differences between the groups in terms of analgesic effect of palliative radiotherapy. Thus, the model can also provide some predictive information on expected analgesic efficacy of radiotherapy to painful bone lesions.

Recommendations for risk-adapted and individualized algorithmic approaches to palliative radiotherapy for bone metastases, based on the expected overall survival and radiotherapy efficacy, have been derived from the results of the analysis for each prognostic group.