

Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների ռեցիդիվների նվազեցման ուղիները

Ն.Մ. Գալստյան, Ռ.Գ. Սարգսյան

Վ.Ա. Ֆանաբջյանի անվ. Ռիտուգրաբանության գիտական կենտրոն

375052 Երևան, Քանաքեռ, փ. Ֆանաբջյան, 76

Հանգուցային բառեր. փափուկ հյուսվածքներ, սարկոմա, համակցված բուժում, արհեստական կարճատև գերշաքարարյունություն, համաժամանակացում, կրկնություն

Չարորակ նորագոյացություններն առ այսօր հանդիսանում են ազգաբնակչության մահացության և երկարատև անաշխատունակության հիմնական պատճառներից մեկը: Այս խնդրի արդիականությունը մի կողմից պայմանավորված է չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության աճով, մյուս կողմից՝ մրանց բուժման հետափոր արդյունքների անբավարար լինելով: Այս տեսակետից հակաքաղցկեղային պայքարն ունի ոչ միայն բժշկական, այլ նաև սոցիալական և տնտեսական նշանակություն:

Չարորակ ուռուցքների ընդհանուր կառուցվածքում փափուկ հյուսվածքների սարկոմաները (ՓՀՄ) միջին հաշվով կազմում են 0,8-2,6%: Հայաստանում վերջին տասը տարիների ընթացքում մրանց կազմել են 0,75-1,0%:

Այն դեպքերում, երբ վիրահատությունն ընտրվում է որպես բուժման ինքնուրույն եղանակ, խիստ բարձր է ուռուցքի տեղային կրկնությունների հաճախականությունը: Ստատիստիկական 77%-90% հիվանդների մոտ առաջին երկու տարիների ընթացքում զարգանում են ուռուցքի տեղային կրկնություններ [1, 3, 5-7]:

Վերջին տարիներին փափուկ հյուսվածքների չարորակ նորագոյացությունների բուժման խնդրի բարելավման իրատեսական ուղիները կապվում են տարբեր ֆիզիկական և քիմիական ռադիոտեղիֆիկատորների օգտագործման հետ, որոնք ընտրողաբար փոխում են ինչպես առողջ, այնպես էլ ուռուցքային հիվանդանի ռադիոկայուն բջիջների զգայնությունը խոնիզացնող ճառագայթների հանդեպ: Վերջինս հատկապես կարևորվում է տեղային մեծ տարածում ունեցող ուռուցքների դեպքում, երբ ճառագայթային բուժումը, նույնիսկ առողջ հյուսվածքների դիմադրողականությունը զգալի գերազանցող դրսևներով, անբավարար է բուժական արդյունք ստանալու համար: Ռիտուգրային բջիջների ռադիոզգայնությունը բարձրացնող գործոններից մեկը օգտագործել ենք

արհեստական կարճատև գերշաքարարյունությունը և բջիջների տրոհման փուլի համաժամանակացումը:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքում վերլուծվել են ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանաբջյանի անվ. Ռիտուգրաբանության գիտական կենտրոնում 1980-2000թթ. ժամանակահատվածում ՓՀՄ 343 հիվանդների բուժման և հետագա դիտարկումների արդյունքները:

Խոշոր բաժիններով ճառագայթային բուժումն անց է կացվել 5-6 Գր օջախային միանվագ դոզայով 3-4 օրերի ընթացքում (գումարային օջախային դոզան՝ 18-24 Գր): Վիրահատությունը կատարվել է ճառագայթահարումից հետո 24-48 ժ ընթացքում: Վերքի լավացումից հետո՝ ելնելով ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից (հիմնականում ցածր տարրերակված, բարձր աստիճանի չարորակություն ունեցող), ճառագայթաբուժումը շարունակվել է տիպային եղանակով՝ գումարային օջախային դոզան հասցնելով 60-70 Գր:

Նախափորահատական խոշոր բաժիններով ճառագայթային բուժումը կիրառվել է ինչպես մեկուսի, այնպես էլ զուգակցելով այն խոնիզացնող ճառագայթների նկատմամբ ուռուցքային բջիջների զգայնությունը բարձրացնող գործոնների հետ: Որպես այդպիսին օգտագործվել է արհեստական կարճատև գերշաքարարյունությունը (ԱԳԳԸ): ԱԳԳԸ անց ենք կացրել հետևյալ կերպ. ուռուցքի 4-6 Գր միանվագ դոզայով ճառագայթահարումից 0,5-1,0 ժան հետո հիվանդին երեք ժամվա ընթացքում ներերակային կաթիլային ճամպարհով ներարկվել է գլյուկոզային 40% լուծույթ, ընդ որում տվյալ ժամանակահատվածում արյան մեջ գլյուկոզային խտությունը պահպանվել է 22-30 մմոլ/լ մակարդակի վրա:

ԱԿԳԸ-ի մեկ սեանսի ընթացքում ներարկվել է գլյուկոզայի 1200–1500 մլ 40% լուծույթ:

Իոնիզացնող ճառագայթների արդյունավետությունն էլ ավելի բարձրացնելու նպատակով, արհեստական կարճատև գերշաքարայնությունը զուգահեռ, կիրառվել է ուռուցքային բջիջների տրոհման փուլի համաժամանակացում [2]: Համաժամանակացման նպատակով օգտագործել ենք ադրիամիցին, որը փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների բուժման առավել արդյունավետ դեղամիջոցն է: Այն խաթարելով ԴՆԹ-ի սինթեզը, արգելակում է բջիջների ց, փուլից S փուլի անցումը: Դեղամիջոցի օրգանիզմից դուրս գալուց հետո արգելքը վերանում է և բջիջները սինթեզում անցնում են բաժանման հաջորդ առավել ռադիոզային ց փուլը:

Բուժումն անց ենք կացրել հետևյալ եղանակով. առաջին օրը ադրիամիցինը ներարկվել է ն/տ 75 մգ./մ² դոզայով: Նույն օրվանից, ադրիամիցինի ազդեցության ֆոնի վրա, հիվանդները ստացել են խոշոր բաժիններով ճառագայթաբուժում (5–6-ական Գր 3–4 օրվա ընթացքում, ԳՕԴ – 18–24 Գր): Քանի որ ՓՀՄ-ների բջիջների բաժանման փուլի միջին տևողությունը երկու օր է, ապա ճառագայթաբուժման 3–4 օրերի ընթացքում բջիջների հիմնական մասը գտնվում է ռադիոզային ց փուլում: Երկրորդ օրվանից, ճառագայթային սեանսներից անմիջապես հետո, անց է

կացվել ԱԿԳԸ 2–3 սեանս: Վիրահատական միջամտությունը կատարել ենք 48 ժոշ ուշ [2, 4]:

Արդյունքները և քննարկումը

Բուժման հետևյալ արդյունքների վերլուծությունը կատարվել են 7 խմբերում՝ կախված բուժման եղանակից և ծավալից (աղ. 1):

Բուժման արդյունավետությունը քննարկվել է հաշվի առնելով՝ ուռուցքը առաջնային է, թե կրկնված: Նշենք մաև, որ բոլոր խմբերը համասեռ են իրենց կլինիկա-կենսաբանական առանձնահատկություններով:

Ուռուցքի տեղային կրկնությունների զարգացման ժամկետների և հաճախականության ցուցանիշների վերլուծությունը կատարել ենք առաջնային և կրկնված ուռուցքներով (ռեցիդիվներով) հիվանդների խմբերում առանձին, քանի որ նրանք իրենց կլինիկա-կենսաբանական առանձնահատկություններով էապես տարբերվում են միմյանցից:

Առաջնային ուռուցքներով հիվանդների խմբերում նորագոյացության կրկնությունների հաճախականության և առաջացման ժամկետների տվյալները, կախված բուժման եղանակից, բերված են թիվ 1 աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

Ուռուցքների կրկնությունների ժամկետները՝ կախված բուժման եղանակից

N	Բուժման եղանակը	Ընդամենը	Կրկնությունների թիվը	Առաջնային ուռուցքներով հիվանդների թիվը (կրկնությունների ժամկետներն ըստ ամիսների), %				
				6	7-12	13-24	25-36	>37
I	Միայն վիրահատական	0	3 5 6±3,3	9 18±5,4	14 28±6,3	17 34±6,7	6 12±4,6	1 6±3,3
II	Նախափոր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն	7	1 1 5,9±5,8	—	—	— 5 29,4±11,3	9 52,9±12,4	2 11,8±8,0
III	Նախափոր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +ԱԿԳԸ +սինիսթրոնիզացիա +վիրահատություն	8	17 2 60,7±9,4	—	—	—	8 28,6±8,6	3 10,7±5,9
IV	Նախափոր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով + վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	8	7 1 38,9±11,8	—	—	— 3 16,7±9,0	6 33,3±11,4	2 11,1±7,6
V	Վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	8	4 3 10,5±4,9	—	—	—11 29±7,6	19 50±8,1	4 10,5±4,9
VI	Վիրահատություն + քիմիաթերապիա	3	—	—	3 23±12,6	6 46,2±14,3	4 30,8±13,3	—
VII	Քիմիաթերապիա + վիրահատություն	2	—	—	—	6 25±13,0	3 50±15,0	—

Նշենք, որ հիվանդների VI և VII խմբերում, երբ վիրահատական բուժումը զուգակցվել է միայն կամ հետվիրահատական քիմիաթերապիայի հետ, ամփոփապահորեն արձանագրվել են ուռուցքների տեղային կրկնողություններ:

Այն դեպքերում, երբ հիվանդների բուժումը սահմանափակվել է միայն արմատական վիրահատությամբ, առաջին վեց ամիսների ընթացքում ուռուցքի տեղային կրկնություններ արձանագրվել են 18,9% դեպքերում: Յոթից տասներկու ամիս ժամանակահատվածում ուռուցքի տեղային կրկնությունները համարյա մայն հաճախականությամբ են զարգացել I, VI և VII խմբերի հիվանդների մոտ,

կազմելով համապատասխանաբար՝ 28, 23 և 25% ($P>0,1$):

Մեկից երկու տարվա ընթացքում ուռուցքի տեղային կրկնություններ չեն գրանցվել միայն III խմբի հիվանդների մոտ: Մյուս խմբերի հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղային կրկնությունների հաճախականությունը միմյանցից վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվում ($P>0,1$), սակայն II-IV խմբերում, երբ վիրահատական միջամտությունը զուգակցվել է ճառագայթաբուժման այս կամ այն եղանակի հետ, ուռուցքի տեղային կրկնողությունները հիմնականում զարգացել են երրորդ տարվա ընթացքում:

Աղյուսակ 2

Ռեցիդիվների զարգացման ժամկետները կախված բուժման եղանակից
(I ռեցիդիվ)

N	Բուժման եղանակը	Ընդամենը	Ռեցիդիվ չկա	Առաջնային ուռուցքներով հիվանդների քանակը, ռեցիդիվների զարգացման ժամկետներն ըստ ամիսների, %				
				6	7-12	13-24	25-36	>37
I	Միայն վիրահատական	13	—	3 23,1±12,1	4 30,8±13,3	5 38,5±14,0	1 7,6±7,6	—
II	Նախապիք. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն	7	—	—	2 28,6±18,4	3 42,8±20,2	1 14,3±14,2	1 14,3±14,2
III	Նախապիք. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +ԿԱԳԸ +սինխրոնիզացիա +վիրահատություն	7	2 28,6±18,4	—	—	—	2 28,6±18,4	3 42,8±20,2
IV	Նախապիք. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով + վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	8	2 25±16,3	—	—	1 12,5±12,5	3 37,5±18,3	2 25±16,3
V	Վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	16	3 18,8±10,0	—	3 18,8±10,0	6 37,4±12,5	3 18,8±10,0	1 6,2±6,2
VI	Վիրահատություն + քիմիաթերապիա	6	—	—	2 33,3±21,0	3 50±22,3	1 16,7±16,6	—
VII	Քիմիաթերապիա + վիրահատություն	10	—	—	4 40±16,3	3 30±15,2	3 30±15,2	—

Հիվանդների այն խմբերում, ուր վիրահատական միջամտությունը զուգակցվել է նախա- կամ հետ- վիրահատական քիմիաթերապիայի հետ, 25 և 30,8% դեպքերում ուռուցքի տեղային կրկնությունները զարգացել են նույնպես երրորդ տարվա ընթացքում: II-IV խմբերի հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղային կրկնությունները 10,5-11,8% դեպքերում զարգացել են բուժումից երեք տարի անց:

Այսպիսով, իրանի և վերջույթների փափուկ հյուսվածքների սարկոմաներով (առաջնային ուռուցքներ) հիվանդների բուժման հետադարձ արդյունքների վերլուծությունը ռեցիդիվների զարգացման ժամկետների և հաճախականության տեսանկյունից ցույց է տալիս, որ առավել լավ արդյունքներ են արձանագրվում համակցված բուժման ժամանակ: Հիվանդների այն խմբում, որտեղ բուժումը սահմանափակվել է միայն վիրահատությամբ, հիվանդության առանց ռեցիդիվներով ընթացք արձանագրվել է սոսկ 6% դեպքերում, իսկ երբ վիրահատությանը նախորդել է խոշոր ֆրակցիաներով

նառագայթային բուժումը, զուգակցված արհեստական կարճատև գերշաքարալյուրոլային և ադրիաբլաստինով քիմիոթերապիայի բաժանման փուլի համաժամանակացման (սինխրոնիզացիա) հետ, այդ ցուցանիշը եղել է 10 անգամ բարձր և կազմել է 60,7%: Գերադասելի արդյունքներ ենք ստացել նաև հիվանդների IV խմբում՝ այստեղ ուռուցքի տեղային կրկնություն չի արձանագրվել 38,9% դեպքերում:

Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների բուժումից հետո ուռուցքի առաջին ռեցիդիվի զարգացման հաճախականության և ժամկետների տվյալները, կախված բուժման եղանակից, բերված են թիվ 2 աղյուսակում: Առաջին ռեցիդիվով 67 հիվանդներից 54-ը ստացել են համակցված բուժում տարբեր սխեմաներով, իսկ 19,4%-ի մոտ (13 հիվանդներ) բուժումը սահմանափակվել է միայն վիրահատական միջամտությամբ: Այդ խմբի (միայն վիրահատություն) հիվանդների 23,1%-ի մոտ առաջին վեց ամիսների ընթացքում զարգացել է ուռուցքի երկրորդ ռեցիդիվ:

Աղյուսակ 3

Ռեցիդիվների զարգացման ժամկետները կախված բուժման եղանակից
(I ռեցիդիվ)

N	Բուժման եղանակը	Ընդա- մենը	Ռեցիդիվ չկա	II ռեցիդիվներով հիվանդների քանակը, ռեցիդիվների զարգացման ժամկետներն ըստ ամիսների, %				
				6	7-12	13-24	25-36	37 և >
I	Միայն վիրահատական	11	—	3 27,3±14,0	5 45,4±15,7	3 27,3±14,0	—	—
II	Նախափոր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն	3	—	—	1 33,3±33,3	2 66,7±33,3	—	—
III	Նախափոր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +ԿԱԳԸ +սինխրոնիզացիա +վիրահատություն	5	2 40±24,4	—	—	1 20±20,0	2 40±24,4	—
IV	Նախափոր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով + վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	2	—	—	—	2 100±0,0	—	—
V	Վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	6	—	—	2 33,3±21,0	4 66,7±21,0	—	—
VI	Վիրահատություն + քիմիաթերապիա	1	—	1 100±0,0	—	—	—	—
VII	Քիմիաթերապիա + վիրահատություն	6	—	1 16,7±16,6	3 50±22,3	2 33,3±21,0	—	—

Յոթից տասներկու ամսվա ժամանակահատվածում VI խմբի հիվանդների մոտ և երկու տարվա ընթացքում V խմբի հիվանդների մոտ ուռուցքի ռեցիդիվ չենք հայտնաբերել: Քննարկվող մյուս խմբերի հիվանդների մոտ գրանցված կրկնությունները հավաստիորեն միայնակ չեն տարբերվում, չնայած որ V խմբում նրանք անհամեմատ ցածր են: Բուժման հեռավոր արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ երկու տարվա ընթացքում I, II, V, VI, VII խմբերի հիվանդների մոտ, համապատասխանաբար 94, 71,4, 56,2, 83,3 և 76% դեպքերում զարգացել են ռեցիդիվներ:

Չորրորդ խմբի հիվանդների մոտ նշված ժամանակահատվածում ուռուցքի տեղային կրկնություն արձանագրվել է միայն 12,5% դեպքերում, իսկ III խմբի հիվանդների մոտ, ինչպես արդեն ասվել է, ուռուցքի կրկնություն չի արձանագրվել:

Այն դեպքերում, երբ հիվանդները ստացել են միայն վիրահատական բուժում, ինչպես նաև նախա-կան հետվիրահատական քիմիաթերապիա, երեք տարիների ընթացքում 100% դեպքերում զարգացել են ուռուցքի տեղային կրկնություններ: III և IV խմբերի հիվանդների մոտ ռեցիդիվները հիմնականում զարգացել են երրորդ, կամ չորս և ավելի տարիներ հետո՝ 37,5 և 25,0% և 28,6 և 42,8% համապատասխանաբար:

III, IV և V խմբերի հիվանդների մոտ ռեցիդիվներ չեն արձանագրվել 28,6, 25,0, 18,8% դեպքերում համապատասխանաբար:

Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների երկրորդ և ավելի ռեցիդիվների բուժման հեռավոր արդյունքների վերլուծության արդյունքները ներկայացված են թիվ 3 աղյուսակում:

Հիվանդների այն խմբում, ուր բուժումը սահմանափակվել է ռեցիդիվի միայն վիրահատական հեռացմամբ, առաջին տարվա ընթացքում 72,7% դեպքերում ուռուցքը կրկնվել է, ընդ որում առաջին վեց ամիսների ընթացքում՝ 27,3%, իսկ յոթից տասներկու

ամսվա ընթացքում՝ 45,4% դեպքերում: 12-24 ամսվա ընթացքում ռեցիդիվներ գրանցվել են 27,3% հիվանդների մոտ: Նույն պատկերն է նաև հիվանդների VII խմբում: Այստեղ առաջին տարվա ընթացքում ուռուցքը կրկնվել է 66,7% դեպքերում, ընդ որում մինչև վեց ամիսը 16,7%-ի և 7-12 ամսվա ընթացքում՝ 50,0%-ի մոտ: 12-24 ամսվա ընթացքում ուռուցքի ռեցիդիվ գրանցվել է 33,3% հիվանդների մոտ:

Ամմիսիքսը է վիճակը նաև հիվանդների IV և V խմբերում: Այստեղ մույնպես երկու տարվա ընթացքում բոլոր հիվանդների մոտ զարգացել են ուռուցքի ռեցիդիվներ: Հիվանդների V խմբում 12 ամսվա ընթացքում ռեցիդիվներ արձանագրվել են 33,3% դեպքերում, 1-2 տարվա ընթացքում՝ 66,7% հիվանդների մոտ: Չորրորդ խմբի բոլոր հիվանդների մոտ երկրորդ տարվա ընթացքում ի հայտ են եկել ուռուցքի ռեցիդիվներ:

Այլ է պատկերը համակցված բուժում ստացած հիվանդների այն խմբում, որոնք նախա-վիրահատական շրջանում ստացել են խոշոր ֆրակցիաներով ճառագայթային բուժում, զուգակցված արհեստական կարճատև գերշաքարադրություն և ադրիաբլաստինով բջիջների բաժանման փուլի համաժամանակացման (սինխրոնիզացիա) հետ: Այստեղ հիվանդների 40,0%-ի մոտ ռեցիդիվներ չեն արձանագրվել: Այս խմբի հիվանդներից 20,0%-ի մոտ ռեցիդիվներն ի հայտ են եկել 1-2 տարվա, իսկ 40,0%-ի մոտ՝ 2-3 տարվա ընթացքում:

Այսպիսով, հետազոտությունների արդյունքների վերլուծության համաձայն, վկայում է, որ համակցված բուժումը, մասնավորապես արհեստական կարճատև գերշաքարադրություն և բջիջների տրոհման փուլի համաժամանակացման պայմաններում, զգալիորեն բարելավում է բուժման հեռավոր արդյունքները՝ նվազեցնելով ուռուցքների ռեցիդիվների զարգացման հավանականությունը:

Пастушала 25.02.02

Пути снижения частоты рецидивирования сарком мягких тканей

А.М. Галстян, Р.Г. Саргсян

В работе проанализированы отдаленные результаты комбинированного лечения 343 больных саркома-ми мягких тканей. Анализ результатов исследований показал, что комбинированное лечение с применением кратковременной искусственной гипергликемии и

синхронизации цикла клеточного деления существенно снижает частоту местного рецидивирования опухоли.

The ways of decreasing the frequency of soft tissues sarcomas recurrence

H.M. Galstyan, R. G.Sargsyan

The long-term results of combined treatment of 343 patients with soft tissues' sarcomas are analyzed in the work. The analysis has confirmed that combined treatment with the use of short-term artificial

hyperglycemia and cellular cycle synchronization significantly reduces the frequency of tumor local recurrence.

Գրականություն

1. Пономарев И. О., Ененко Ю. А., Аболмасов Е. И. и др. Тез. докл. межгос. симп. "Опухоли мягких тканей". Ярославль, 1992, с. 45.
2. Сargsyan P.G., Galstyan A.M. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000, с.815
3. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C. et al. J. Clin. Oncol., 1987, 5, p. 840.
4. Eilber F., Eckardt J., Rosen G. et al. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1995, Aug., 9, 4, p. 817.
5. Hoekstra H.J., Schraffordt-Koops H., Molenaar W.M. Cancer, 1989, Jan. 1, 63(1), p. 59.
6. Mark R.J., Poen J.C., Tran L.M. et al. Cancer, 1996, Jun 1., 77(11), p. 2400.
7. Pisters P.W., Patel S.R., Varma D.G. J. Clin. Oncol., 1997, Dec., 15, 12, p.3481.