

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԲԱՐԴԱԽՅԱՆ ՍԱՄՎԵԼ ԳԵՈՐԳԻ

**ՀԱՍՏ ԱՂԻՔՈՒՄ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ՈՒՌՈՒՑՔԻ ՏԵՂԱԿԱՅՄԱՆ ԴԵՐԸ
ԿՈԼՈՌԵԿՏԱԼ ՔԱՂՅԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ**

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

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան – 2021թ.

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

БАРДАХЧЯН САМВЕЛ ГЕВОРГОВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ В ВЫЖИВАЕМОСТИ И
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 00.08 – “Онкология”

ЕРЕВАН - 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանի գիտակոորդինացիոն խորհրդի 20.12.2017թ. նիստում

Գիտական ղեկավար՝

բ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Հ. Տանանյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ., պրոֆ. Լ.Գ. Հայրապետյան

բ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Գ. Սարգսյան

Առաջադար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԱՆ Բ.Ա. Ֆանարջյանի անվ.

Ուռուցքաբանության Ազգային

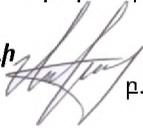
Կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2021թ. ապրիլի 30-ին, ժամը 15⁰⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանին կից գործող 061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2021թ. մարտի 15-ին:

**061 մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար՝**



բ.գ.դ., պրոֆ. Տ.Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного Совета Ереванского Государственного Медицинского Университета, 20.12.2017г.

Научный руководитель:

д.м.н., проф. А.О. Тананян

Официальные оппоненты:

д.м.н., проф. Л.Г. Айрапетян

д.м.н., проф. Р.Г. Саргсян

Ведущая организация:

Национальный Центр Онкологии им

В.А. Фанарджяна МЗ РА

Защита состоится 30-ого апреля 2021г. 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 15-ого марта 2021г.

Ученый секретарь

специализированного совета 061



д.м.н., проф. Т.Г. Авакян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը

Կոլոռեկտալ քաղցկեղն (ԿՌՔ) աշխարհում ամենահաճախ հանդիպող չարորակ ուռուցքներից մեկն է: Տարեկան աշխարհում գրանցվում է ԿՌՔ-ի 1.8 միլիոն նոր դեպք: Ըստ քաղցկեղային հիվանդացության այն գտնվում է 3-րդ տեղում՝ թոքի և կրծքագեղձի քաղցկեղից հետո: Ըստ քաղցկեղային մահացության ԿՌՔ-ն գտնվում է 2-րդ տեղում՝ թոքի քաղցկեղից հետո:

Հայաստանի Հանրապետությունում ԿՌՔ-ն նույնպես հանդիսանում է ամենահաճախ հանդիպող չարորակ ուռուցքներից մեկը: Ըստ հիվանդացության այն գտնվում է 3-րդ տեղում՝ կրծքագեղձի և թոքի քաղցկեղից հետո (տղամարդկանց մոտ այն գտնվում է 3-րդ տեղում՝ թոքի և միզապարկի քաղցկեղից հետո, իսկ կանանց մոտ՝ 2-րդ տեղում՝ կրծքագեղձի քաղցկեղից հետո): 2019թ.-ին ՀՀ-ում այստորոշվել է ԿՌՔ-ի 749 նոր դեպք (504 հաստ աղիքի և 245 ուղիղ աղիքի ու ռեկտոսիգմոիդ անցման շրջանի քաղցկեղ):

Տեղակայումից կախված ԿՌՔ-ն բաժանվում է աջակողմյանի և ձախակողմյանի: Աջակողմյան հաստ աղիքի քաղցկեղի մեջ մտնում են կոյր աղիքից, վերել հաստ աղիքից, հաստ աղիքի լյարդային ծնկից և միջաձիգ հաստ աղիքից սկիզբ առնող ուռուցքները, իսկ ձախակողմյան հաստ աղիքի քաղցկեղի մեջ՝ հաստ աղիքի փայծաղային ծնկից, վայրէջ հաստ աղիքից և սիգմայաձև աղիքից սկիզբ առնող ուռուցքները:

Ներկայումս առկա են բազմաթիվ հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս հաստ աղիքի աջ և ձախ կեսերի քաղցկեղների միջև առկա բազմազան տարբերությունները: Դրանցից են 1. սեռային տարբերությունները՝ աջ կեսի ուռուցքներն ավելի հաճախ են հանդիպում կանանց, իսկ ձախ կեսինը՝ տղամարդկանց մոտ, 2. բակտերիալ միկրոֆլորայի տարբերությունները՝ ինվազիվ բակտերիալ ագրեգատները (բակտերիալ բիոֆիլմերը) գրեթե բացառապես հանդիպում են աջ կեսի քաղցկեղների ժամանակ, 3. գենետիկ և մոլեկուլյար տարբերությունները՝ աջ կեսի ուռուցքներն ավելի հաճախ դիպլոիդ են, ասոցացվում են *RAS*, *BRAF* մուտացիաների, միկրոսատելիտային անկայունության (MSI), CpG կղզյակային մեթիլացված ֆենոտիպի (CIMP-high) հետ, մինչդեռ ձախ կեսի ուռուցքներն ավելի հաճախ ասոցացվում են քրոմոսոմալ անկայունության, *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), *DCC* (Deleted in colorectal carcinoma), *P53* մուտացիաների, *Her 1* և *2* (Human epidermal receptor 1,2) գեների ամպլիֆիկացայի, անեոպլոիդիայի հետ:

Կուտակվում են տվյալներ ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման դերի մասին՝ ինչպես քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության, այնպես էլ ՔԹ բուժման և, հատկապես, մի շարք թիրախային պերապրատների նկատմամբ զգայունության տեսանկյունից: Խոսքը, հիմնականում, գնում է մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների մասին,

սակայն առկա են նաև տվյալներ, որ նույնիսկ ավելի վաղ փուլերում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը կարող է ունենալ էական ազդեցություն ապրելիության ցուցանիշների վրա:

Այս ամենից ելնելով՝ ներկայումս կա տեսակետ, որ աջ և ձախ կեսերի ԿՌՔ-ները պետք է դիտվեն որպես տարբեր նոզոլոգիական միավորներ:

Աշխատանքի նպատակը

Աշխատանքի նպատակն է ապացուցել հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման դերը կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության և բուժման մեթոդների արդյունավետության հարցում:

Խնդիրները

1. Ուսումնասիրելով 2010թ.-ից մինչև 2018թ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում (ՈւԱԿ) և Երևանի պետական բժշկական համալսարանի (ԵՊԲՀ) «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոցի քիմիաթերապիայի բաժանմունքում ԿՌՔ ախտորոշմամբ բուժում ստացած հիվանդների կլինիկական տվյալները՝ գնահատել նրանց ապրելիության (ԸԱ, ՀԱԱ, ԱՊԱ) ցուցանիշները և համեմատել ստացված արդյունքները այլ զարգացող և զարգացած երկրների ցուցանիշների հետ:
2. Գնահատել կապը հաստ աղիքում ուռուցքի տեղակայման և ապրելիության ցուցանիշների միջև՝ յուրաքանչյուր փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում:
3. Գնահատել ԿՌՔ-ի յուրաքանչյուր փուլում քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը՝ կախված առաջնային ուռուցքի տեղակայումից:
4. Պարզել 2-3-րդ փուլերի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների շրջանում ճառագայթային թերապիայի և զուգակցված քիմիաճառագայթային բուժման (ՔՃԹ) արդյունավետությունը:
5. Մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների շրջանում գնահատել քիմիաթերապիայի հետ համակցված թիրախային դեղամիջոցների (բևացիզումաբ, ցետուքսիմաբ) արդյունավետությունը և ուռուցքի տեղակայումով պայմանավորված հնարավոր տարբերությունները:

Աշխատանքի գիտական նորոյթը

- Հայաստանի Հանրապետությունում առաջին անգամ կատարվել է կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ապրելիությունը գնահատող համապարփակ հետազոտություն և որոշվել են ապրելիության վրա ազդող հիմնական պրոգնոստիկ գործոնները:
- Հետազոտվել են հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայումից կախված ապրելիության և դեղորայքային բուժման արդյունավետության տարբերությունները յուրաքանչյուր փուլի կոլոռեկտալ քաղցկեղի դեպքում:
- Գնահատվել է ճառագայթային բուժման արդյունավետությունը 2-րդ և 3-րդ փուլերի ուղիղ աղիքի քաղցկեղի դեպքում:

Գիտակիրառական նշանակությունը

- Տույց է տրվել, որ Հայաստանի Հանրապետությունում կոլոնեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշներն ավելի ցածր են, համեմատած զարգացած երկրների հետ, սակայն համադրելի են այլ զարգացող երկրների արդյունքների (Իրան, Հորդանան, Սաուդյան Արաբիա) հետ:
- Մեր հետազոտության մեջ ապրելիության վրա ազդող հիմնական անկախ պրոգնոստիկ գործոններն են եղել ախտորոշման պահին հիվանդության TNM փուլը, ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը և հյուսվածաբանական ենթատեսակը:
- Հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս հաստ աղիքում ուռուցքի տեղակայումը համարել բուժման արդյունավետության կանխորոշիչ գործոն 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում, ինչպես նաև ՇԱ և ՀԱԱ կանխորոշիչ գործոն 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում և ըստ այդմ պլանավորել բուժման ճիշտ մարտավարությունը:

Արենախոսության նախապաշարպանությունը

Նախապաշտպանությունը կայացել և հրապարակային պաշտպանության է թույլատրվել Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարանի Գիտակոորդինացիոն Խորհրդի 2020թ. նոյեմբերի 20-ի նիստում: Աշխատանքի հիմնական դրույթները քննարկվել են ԵՊԲՀ ուռուցքաբանության ամբիոնի, գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստերում:

Արենախոսության կառուցվածքը

Աշխատանքը շարադրված է 116 էջի վրա, պարունակում է 7 աղյուսակ, 23 նկար: Գրականության ցանկը ներառում է հայերեն, ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով 154 անվանում: Ատենախոսությունը բաղկացած է հապավումների ցանկից, ներածությունից, գրականության վերլուծությունից, հետազոտության նյութից և մեթոդներից, հետազոտության արդյունքներից, քննարկումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, գրականության ցանկից և հավելվածից:

Հրապարակումներ

Ատենախոսության աշխատանքի շրջանակներում հրատարակվել է 8 գիտական հոդված (4-ը հայրենական և 4-ը արտասահմանյան գիտաբժշկական պարբերականներում) և 3 գիտական թեզիս:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ

ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Այս հետահայաց հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 01.01.2010թ.-ից մինչև 01.07.2018թ.-ը Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում և Երևանի պետական բժշկական համալսարանի «Մուրացան»

համալսարանական հիվանդանոցի քիմիաթերապիայի բաժնում ԿՌՔ ախտորոշմամբ բուժում ստացած հիվանդները: Հիվանդության պատմագրերից և դիսպանսեր հսկողության քարտերից վերցվել են հիվանդների անթրոպոմետրիկ, կլինիկապաթոլոգիկ, բուժման և հսկողության մասին տվյալները: Հսկողության մասին բավարար տվյալներ չունեցող հիվանդներին կատարվել է հեռախոսազանգ և ճշտվել է նրանց առողջական վիճակը 10.01.2020թ. դրությամբ:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է 844 հիվանդ: Հետազոտության չափորոշիչներին չբավարարող հիվանդներին (անհայտ առաջնային ուռուցքի տեղակայում, սինխրոն կամ մետախրոն այլ ուռուցքներ, ադենոկարցինոմայից բացի ուռուցքի այլ հյուսվածաբանական տեսակ, որևէ բուժում չստացած կամ միայն պալիատիվ վիրահատական կամ ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդներ, կլինիկապաթոլոգիկ և բուժման վերաբերյալ անհրաժեշտ տվյալների բացակայություն, հսկողության վերաբերյալ տվյալների բացակայություն) բացառելուց հետո վերջնական վերլուծության մեջ մնացել է 602 հիվանդ:

Ըստ հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայման հիվանդները բաժանվել են երեք խմբի. 1. աջակողմյան՝ նրանք, որոնց մոտ ուռուցքը տեղակայված է եղել կույր աղիքից մինչև միջածիզ հաստ աղիքն ընկած հատվածում, 2. ձախակողմյան՝ հաստ աղիքի փայծաղային ծնկից մինչև սիգմայածև աղիքն ընկած հատվածի ուռուցքով հիվանդներ և 3. ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդներ:

Հիվանդության փուլի որոշումն իրականացվել է ըստ AJCC, UICC TNM 7-րդ դասակարգման:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդները ստացել են վիրահատական, ճառագայթային (ՃԹ) և քիմիաթերապևտիկ (ՔԹ) բուժումներից մեկը կամ մի քանիսը:

Հաշվվել են հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները և ապրելիության վրա ազդող հիմնական պրոգնոստիկ գործոնները:

Ընդհանուր ապրելիությունը (ԸԱ) հաշվարկվել է հիվանդության ախտորոշման օրվանից մինչև ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ հետազոտության վերջնաժամկետը, **հիվանդությունից ազատ ապրելիությունը** (ՀԱԱ)՝ արմատական վիրահատական բուժման օրվանից մինչև հիվանդության կրկնողության օրը, ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ հետազոտության վերջնաժամկետը, իսկ **առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը** (ԱՊԱ)՝ արմատական վիրահատական բուժման չենթարկված հիվանդների բուժումը սկսելու օրվանից մինչև հաստատված պրոգրեսիայի օրը, ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ հետազոտության վերջնաժամկետը:

Վիճակագրական վերլուծություն: Հետազոտական տվյալները մուտքագրվել են Excel ծրագրում ստեղծված բազա, որտեղից տեղափոխվել և

վերլուծվել են SPSS version 20.0 վիճակագրական ծրագրակազմի միջոցով: Տվյալների վերջնական վերլուծությունն իրականացվել է 10.01.2020թ. դրությամբ: Ոչ թվային փոփոխականների միջև կապը ստուգելու համար կիրառվել է χ^2 մեթոդը: Ապրելիության գնահատման համար կիրառվել են Լոգ-Ռանք թեստը և Կապլան-Մեյերի կորերը: Կատարվել է միաչափ և բազմաչափ Կոքս ռեգրեսիոն վերլուծություն՝ ճշգրտելով ըստ հիմնական դեմոգրաֆիկ և ուռուցքաբանական տվյալների: Բոլոր վերլուծությունները կատարվել են հաշվի առնելով միջազգային փորձն ու ընդունված չափորոշիչները: Բոլոր փոփոխականները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի I տիպի սխալի (α) 0.05-ից փոքր արժեքի դեպքում:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Հիվանդների ընդհանուր կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները

Հետազոտված 602 հիվանդներից 312 (51.8%) եղել են կին: Ախտորոշման ժամանակ հիվանդների մեդիան տարիքը եղել է 58 (միջակայք 21-81): Հիվանդների հսկողության մեդիան ժամանակը եղել է 37 ամիս (միջակայք 3-207): Մեկ (0.2%) հիվանդի մոտ եղել է AJCC 0 փուլի, 52-ի (8.6%) մոտ՝ 1-ին փուլի, 198-ի (32.9%) մոտ՝ 2-րդ փուլի, 229-ի (38.0%) մոտ՝ 3-րդ փուլի և 106 (17.6%) հիվանդի մոտ՝ 4-րդ փուլի ԿՌՔ, իսկ 16 (2.7%) հիվանդի հիվանդության փուլն անհայտ է եղել:

157 հիվանդ (26.1%) ունեցել են աջակողմյան տեղակայման, 186 հիվանդ (30.9%)՝ ձախակողմյան տեղակայման և 259 հիվանդ (43.0%)՝ ուղիղ աղիքի քաղցկեղ: 71.9%-ի մոտ ուռուցքը եղել է բարձր տարբերակված, 12.6%-ի մոտ՝ ցածր տարբերակված, իսկ 8%-ի մոտ միջին տարբերակվածության: Հիվանդների մոտ 90%-ն ունեցել են մաքուր ադենոկարցինոմա, իսկ մնացած 10%-ը՝ ադենոկարցինոմայի տարատեսակներ՝ մուցինոզ (7%), մատանիաձևբջջային (2%) կամ ադենոսկվամոզ կարցինոմա (1%):

602 հիվանդներից 329-ը ողջ են եղել հետազոտության վերջնաժամկետին, իսկ 273-ը մահացել են: Հիվանդների մեդիան ԸԱ եղել է 69 ամիս ըստ Կապլան-Մեյերի մեթոդի՝ բոլոր փուլերը միասին վերցրած: 1-2-րդ փուլերում մեդիան ԸԱ չի հասել, 3-րդ փուլում այն եղել է 63 ամիս, իսկ 4-րդ փուլում՝ 20 ամիս:

Մեր հետազոտության պոպուլյացիայում հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդները անցել են վիրահատություն \pm ՔԹ (55%)՝ 1-2-րդ փուլերում, վիրահատություն \pm ՔԹ (87%)՝ 3-րդ փուլում և ՔԹ \pm թիրախային բուժում (31.5%) և երբեմն կուրատիվ վիրահատություն (27%)՝ 4-րդ փուլում: Ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդները անցել են վիրահատություն \pm ՔԹ (27%) \pm ՃԹ (27%)՝ 1-ին փուլում, վիրահատություն \pm ՔԹ (38%) \pm ՃԹ (54%)՝ 2-րդ փուլում,

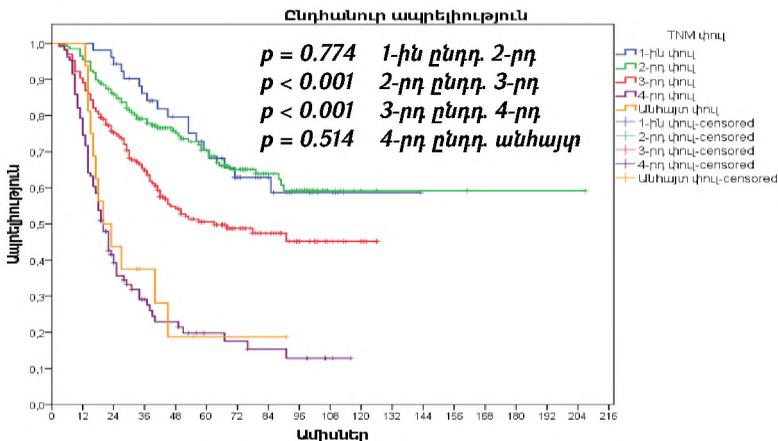
վիրահատություն ± ՔԹ (61%) ± ՃԹ (44%)՝ 3-րդ փուլում և ՔԹ ± թիրախային բուժում (30.3%) և երբեմն կուրատիվ վիրահատություն (12%)՝ 4-րդ փուլում:

Հիվանդների ապրելիության վերլուծություն ըստ փուլի և տեղակայման

Մեր հետազոտության մեջ, ըստ միաջափ կոքս ռեգրեսիոն վերլուծության, ապրելիության վրա ազդող հիմնական անկախ պրոգնոստիկ գործոններն են եղել ախտորոշման պահին հիվանդության TNM փուլը ($p < 0.001$), ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը ($p < 0.001$) (բարձր տարբերակված ուռուցքներով հիվանդները ցուցադրել են շատ ավելի լավ ապրելիություն ի համեմատ ցածր տարբերակվածների) և հյուսվածաբանական ենթատեսակը ($p < 0.001$) (մաքուր ադենոկարցինոմաները ցուցադրել են ավելի բարձր ապրելիություն, քան մուցինոզ, մատանիաձևբջջային և ադենոսկվամոզ կարցինոմաները): Իսկ հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայումը ունեցել է միտում դեպի վիճակագրորեն հավաստիություն ($p = 0.063$) (ծախակողմյան տեղակայմամբ հիվանդներն ունեցել են ավելի բարձր ապրելիություն համեմատած աջակողմյան և ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների հետ): Վերոնշյալ գործոնները շարունակել են մնալ վիճակագրորեն հավաստի նաև բազմաջափ վերլուծության դեպքում (TNM փուլ՝ $p < 0.001$, հյուսվածաբանական ենթատեսակ՝ $p = 0.011$, տարբերակվածության աստիճան՝ $p = 0.009$):

Բոլոր փուլերի հիվանդների ԸԱ Կապլան-Մեյերի կորերը ներկայացված են նկար 1-ում:

Նկար 1. Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը 1-4-րդ փուլերի ԿՌՔ դեպքում:



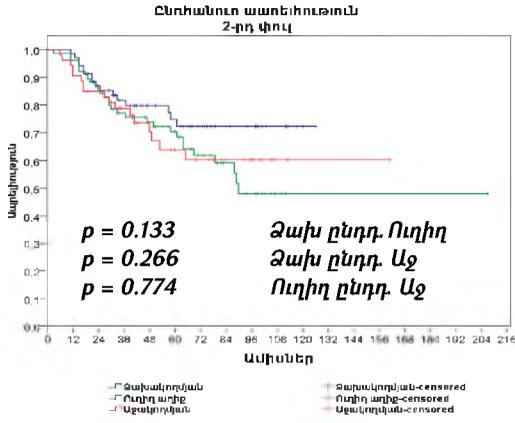
Մեր հետազոտած պոպուլյացիայում ԿՌՔ-ով հիվանդների 5-ամյա ըս ցուցանիշները եղել են. 68.5%՝ 1-2-րդ փուլերի, 48.4%՝ 3-րդ փուլի, 17%՝ 4-րդ փուլի դեպքում և 51.8% բոլոր փուլերը միասին: Այդ ցուցանիշները համահունչ են տարածաշրջանի այլ երկրների տվյալների, ինչպես նաև այլ զարգացող երկրների տվյալների հետ: Նրանք նույնիսկ ավելի բարձր են, քան որոշ այլ զարգացող երկրներինը: Օրինակ՝ Հորդանանում 5-ամյա ըս ցուցանիշը եղել է 58.2% (72.1%՝ տեղայնացված, 53.8%՝ տեղային տարածված և 22.6% մետաստատիկ փուլերում), իսկ Գանայում՝ 16% (90%՝ 1-ին, 34%՝ 2-րդ, 12%՝ 3-րդ և 0%՝ 4-րդ փուլում): Միևնույն ժամանակ, մեր ցուցանիշները շատ ավելի ցածր են՝ համեմատած զարգացած աշխարհի հետ: Օրինակ՝ ԱՄՆ-ում 5-ամյա ըս կազմել է 65% (90%՝ տեղայնացված, 71%՝ տեղային տարածված և 14%՝ մետաստատիկ փուլերում):

Ոչ մետաստատիկ ԿՌՔ

1-ին փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների խմբում ուռուցքի տեղակայումից կախված ապրելիության ցուցանիշների էական տարբերություններ չեն դիտվել (ԸԱ՝ $p=0.152$, ՀԱԱ՝ $p=0.298$): Վիրահատությունից հետո աղյուվանտ ՔԹ ստացածների (34.6%) և չստացածների (65.4%) միջև ըս և ՀԱԱ տարբերություններ նույնպես չեն դիտվել (ԸԱ: $p=0.756$; ՀԱԱ: $p=0.144$):

2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների շրջանում (198 հիվանդ) տեղակայումից կախված մեդիան ըս և ՀԱԱ ցուցանիշները չեն հասել (not reached՝ NR) աջակողմյան և ձախակողմյան հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների խմբերում, իսկ ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների խմբում եղել են 90 ամիս և 83 ամիս, համապատասխանաբար: Այս փուլի հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղակայումից կախված ապրելիության վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել ոչ ըս, ոչ էլ ՀԱԱ տեսանկյունից (նկար 2.):

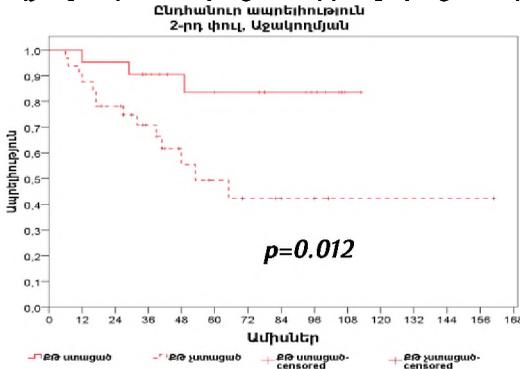
Նկար 2. 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների ըս ըսար ուռուցքի տեղակայման:



Մենք համեմատել ենք նաև ըստ տեղակայման ԸԱ-ը և ՀԱԱ-ն աղյուսակներում քիմիոթերապիայի և չտաքացածների ենթախմբերում:

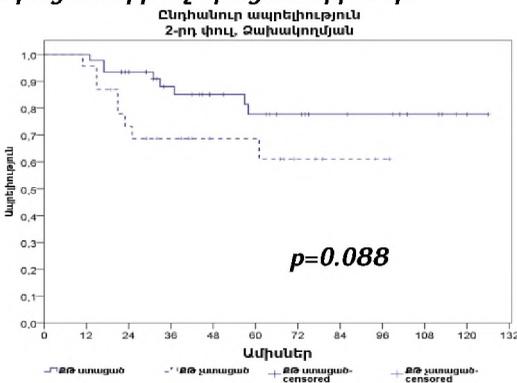
2-րդ փուլի աջակողմյան հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների մեդիան ԸԱ-ը և ՀԱԱ-ը քիմիոթերապիայի ենթախմբում չեն հասել, իսկ չտաքացածների ենթախմբում եղել են 53 և 47 ամիս համապատասխանաբար (ԸԱ՝ $p=0.012$; ՀԱԱ՝ $p=0.009$) (նկար 3.):

Նկար 3. 2-րդ փուլի աջակողմյան ԿՌՔ-ով հիվանդների ԸԱ և ՀԱԱ աղյուսակներ քիմիոթերապիայի և չտաքացածների մոտ:



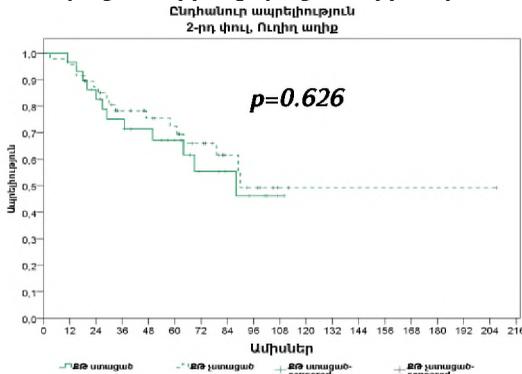
2-րդ փուլի ձախակողմյան տեղակայման հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների մեդիան ԸԱ-ը և ՀԱԱ-ն աղյուսակներում քիմիոթերապիայի ենթախմբում կրկին եղել են ավելի բարձր՝ համեմատած քիմիոթերապիայի հետ: Սակայն այս տարբերությունները չեն հասել վիճակագրական հավաստիության (ԸԱ՝ $p=0.088$; ՀԱԱ՝ $p=0.114$) (նկար 4.):

Նկար 4. 2-րդ փուլի ձախակողմյան ԿՌՔ-ով հիվանդների ԸԱ աղյուսակներ քիմիոթերապիայի և չտաքացածների մոտ:



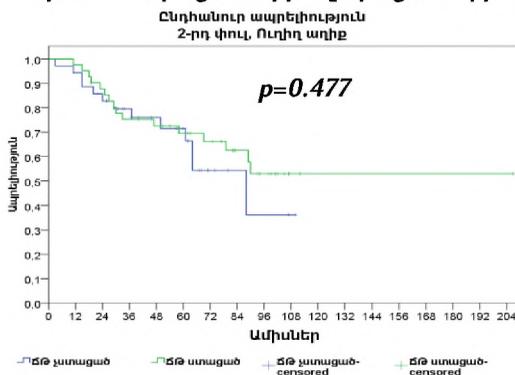
2-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների խմբում (76 հիվանդ) չի դիտվել որևէ նշանակալի տարբերություն ԸԱ կամ ՀԱԱ տեսակետից աղյուսակն առ ՔԹ ստացածների (38.2%) և չստացածների (61.8%) միջև (ԸԱ՝ 88 ամիս ընդդեմ 90 ամսվա, համապատասխանաբար, $p=0.626$; ՀԱԱ՝ 88 ամիս ընդդեմ 83 ամսվա, համապատասխանաբար, $p=0.965$) (նկար 5.):

Նկար 5. 2-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների ԸԱ աղյուսակն առ ՔԹ ստացածների և չստացածների մոտ:



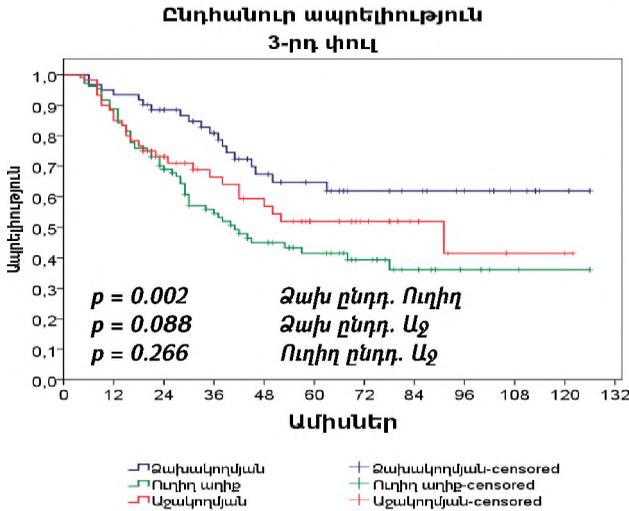
Ճառագայթային բուժման տեսանկյունից՝ 2-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների 53.9%-ը ստացել են աղյուսակն առ կամ նեոաղյուսակն առ ՃԹ իրենց հիմնական բուժման ծրագրի ընթացքում, մինչդեռ 46.1%-ը՝ չեն ստացել: ՃԹ-ն չի հանդիսացել անկախ պրոգնոստիկ գործոն ԸԱ (ՃԹ ստացած՝ NR ընդդեմ ՃԹ չստացած՝ 88 ամսվա, $p=0.477$) կամ ՀԱԱ (ՃԹ ստացած՝ 89 ամիս ընդդեմ ՃԹ չստացած՝ 64 ամսվա, $p=0.485$) համար (նկար 6.):

Նկար 6. 2-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների ԸԱ աղյուսակն առ ՃԹ բուժում ստացածների և չստացածների մոտ:



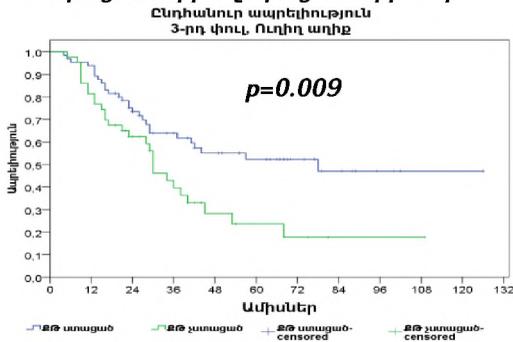
3-րդ փուլի ԿՌ-ով հիվանդների խմբում (229 հիվանդ) ուռուցքի տեղակայումը հանդիսացել է ինքնուրույն պրոգնոստիկ գործոն ապրելիության տեսանկյունից: Ձախակողմյան տեղակայման ուռուցքով հիվանդներն ունեցել են ավելի բարձր մեդիան ԸԱ և ՀԱԱ՝ համեմատած աջակողմյան և ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների հետ (նկար 7.):

Նկար 7. 3-րդ փուլի ԿՌ-ով հիվանդների ԸԱ ըստ ուռուցքի տեղակայման:



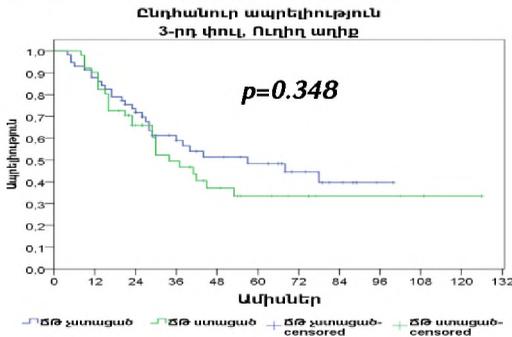
3-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների խմբում (108) նրանք, որոնք ստացել են ադյուվանտ ՔԹ (60.2%), ունեցել են ավելի բարձր մեդիան ԸԱ և ՀԱԱ՝ համեմատած ադյուվանտ ՔԹ չստացածների (39.8%) հետ (ԸԱ՝ 78 ընդդեմ 30 ամսվա, $p=0.009$; ՀԱԱ՝ 41 ընդդեմ 12 ամսվա, $p=0.003$) (նկար 8.):

Նկար 8. 3-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների ԸԱ ադյուվանտ ՔԹ ստացածների և չստացածների մոտ:



Ճառագայթային բուժման տեսանկյունից՝ 3-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների 47.2%-ը ստացել են աղյուվանտ կամ նեոաղյուվանտ ճԹ իրենց հիմնական բուժման ծրագրի ընթացքում, մինչդեռ 52.8%-ը՝ չեն ստացել: Ըստ Լոգ-Ռանք թեստի՝ ճԹ-ն չի հանդիսացել անկախ պրոգնոստիկ գործոն ԸԱ (ճԹ ստացած՝ 34 ամիս ընդդեմ ճԹ չստացած՝ 57 ամսվա, $p=0.348$) կամ ՀԱԱ (ճԹ ստացած՝ 29 ընդդեմ ճԹ չստացած՝ 25 ամսվա, $p=0.983$) համար (նկար 9.):

Նկար 9. 3-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների ԸԱ ճԹ բուժում ստացածների և չստացածների մոտ:



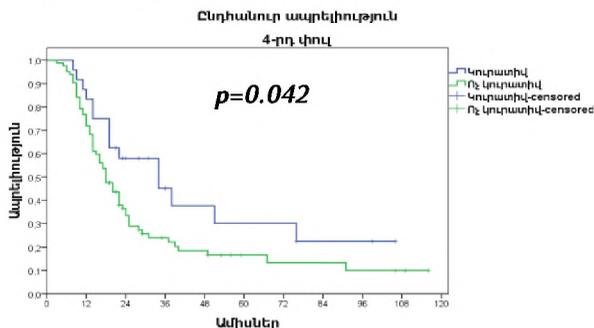
Մետաստատիկ ԿՌՔ

Մետաստատիկ ԿՌՔ-ով 106 հիվանդներից 44.3%-ի մոտ հեռակա մետաստազները եղել են լյարդում, 14.2%-ի մոտ՝ թոքերում, իսկ 24.5%-ի մոտ՝ քազմաթիվ օրգաններում:

Մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղակայումը չի հանդիսացել վիճակագրորեն նշանակալի պրոգնոստիկ գործոն: Ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների մեդիան ԸԱ եղել է 17 ամիս, ձախակողմյան տեղակայմամբ հիվանդներինը՝ 22 ամիս, իսկ ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդներինը՝ 19 ամիս (աջակողմյան ընդ. ձախակողմյան $p=0.532$, աջակողմյան ընդ. ուղիղ աղիք $p=0.588$, ձախակողմյան ընդ. ուղիղ աղիք $p=0.249$): Չեն տարբերվել նաև ԱՊԱ ցուցանիշները՝ 7.5, 12 և 9 ամիս համապատասխանաբար ($p>0.05$):

4-րդ փուլի ԿՌՔ-ով այն հիվանդները, որոնք անցել են կուրատիվ վիրահատական բուժում (առաջնային ուռուցքի և մետաստատիկ բոլոր օջախների հեռացում) (22.6%), ցուցադրել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի բարձր ապրելիություն, քան նրանք, որոնք ենթարկվել են միայն պալիատիվ կամ սիմպտոմատիկ վիրահատության կամ ընդհանրապես չեն վիրահատվել (77.4%) (մեդիան ԸԱ՝ 34 ընդդեմ 18 ամսվա; $p=0.042$) (նկար 10.):

Նկար 10. Կուրաբիվ և ոչ կուրաբիվ վիրահատական բուժում անցած մԿՌ-ով հիվանդների ԸԱ:

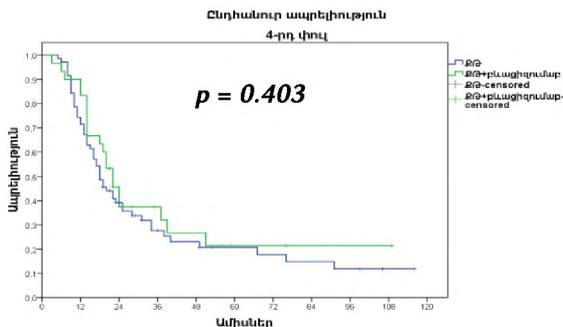


Սակայն մԿՌ-ով այն հիվանդները, որոնք ենթարկվել են միայն առաջնային ուռուցքի վիրահատության՝ առանց մետաստատիկ բոլոր օջախների հեռացման, չեն ունեցել ԸԱ բարելավում՝ համեմատած միայն սիմպտոմատիկ վիրահատություն անցածների կամ ընդհանրապես չվիրահատվածների հետ (մեդիան ԸԱ՝ 20 ընդդեմ 14 ամսվա, $p=0.109$):

Մետաստատիկ ԿՌ-ով հիվանդների ստացած ՔԹ սխեմաների միջին քանակը եղել է 1.33, իսկ ՔԹ կուրսերի միջին քանակը՝ 6:

Այս փուլի 106 հիվանդների 66%-ը ստացել է միայն ՔԹ, իսկ 28.3%-ը՝ ՔԹ և համակցված թիրախային բուժում (ԹԹ) բևացիզումաբով: Ֆետուքսիմաբ կամ այլ թիրախային/հիմնաթերապևտիկ բուժում կիրառվել է միայն մի քանի հիվանդի մոտ: ՔԹ+բևացիզումաբ խմբում մեդիան ԸԱ եղել է 22 ամիս, իսկ միայն ՔԹ խմբում՝ 18 ամիս: Մեդիան ԱՊԱ եղել է 8 (ՔԹ+բևացիզումաբ) և 10.5 (միայն ՔԹ) ամիս: Սակայն այս տարբերությունները չեն եղել վիճակագրորեն հավաստի՝ ոչ ԸԱ ($p=0.403$), ոչ էլ ԱՊԱ ($p=0.503$) համար (նկար 11.):

Նկար 11. մԿՌ-ով հիվանդների ԸԱ միայն ՔԹ և ՔԹ+ԹԹ ստացածների մոտ:



Մենք համեմատել ենք նաև բևացիզումարով թիրախային բուժում ստացած հիվանդների մոտ առաջնային ուռուցքի տեղակայումից կախված ԸԱ տարբերությունները (աջակողմյան՝ NR, ձախակողմյան՝ 22 և ուղիղ աղիք՝ 19 ամիս համապատասխանաբար), սակայն ստացված տվյալները չեն եղել հավաստի՝ պայմանավորված հիվանդների փոքր քանակով ($p > 0.05$):

Այսպիսով՝ մեր հետազոտության տվյալներից երևում է, որ առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, որպես ինքնուրույն գործոն էական ազդեցություն չի ունեցել 1-ին, 2-րդ և 4-րդ փուլի ԿՌ-ով հիվանդների ապրելիության վրա: 3-րդ փուլի ԿՌ-ով հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղակայումը հանդիսացել է պրոգնոստիկ գործոն ԸԱ և ՀԱԱ տեսանկյունից. ուռուցքի ձախակողմյան տեղակայմամբ հիվանդներն ունեցել են ավելի բարձր մեդիան ԸԱ և ՀԱԱ՝ համեմատած աջակողմյան և ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների հետ:

Սակայն, երբ բացի տեղակայումից հիվանդները բաժանվել են նաև ըստ ստացած ՔԹ բուժման, ակնհայտ է դարձել, որ 2-րդ փուլի ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ այն հիվանդները, որոնք ստացել են ադյուվանտ ՔԹ, ունեցել են ավելի բարձր մեդիան ԸԱ և ՀԱԱ, քան նրանք, որոնք վիրահատությունից հետո չեն ստացել ադյուվանտ ՔԹ: Ուռուցքի ձախակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների խմբում նույնպես ադյուվանտ ՔԹ-ն բերել է ապրելիության ցուցանիշների բարձրացման՝ համեմատած ՔԹ չստացածների հետ, սակայն այդ տարբերությունը չի եղել վիճակագրորեն հավաստի: Միևնույն ժամանակ 2-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ադյուվանտ ՔԹ-ի կիրառումը չի բերել ապրելիության ցուցանիշների որևիցե բարելավման: Այսպիսով՝ չնայած որ 2-րդ փուլի ԿՌ-ով հիվանդների պրոգնոզը բավական բարենպաստ է և հիվանդության կրկնողության ռիսկը նույնիսկ միայն վիրահատական բուժման կիրառման դեպքում բավական փոքր է, այնուամենայնիվ, ներկայումս այս հիվանդներին խորհուրդ է տրվում բաժանել բարձր կամ ցածր ռիսկի խմբերի և ըստ այդմ որոշել ադյուվանտ ՔԹ-ի անհրաժեշտությունը: Ըստ մեր հետազոտության արդյունքների՝ այդպիսի ռիսկի գործոն կարող է հանդիսանալ նաև ուռուցքի տեղակայումը՝ ցույց տալով, որ հատկապես ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ ԿՌ-ով հիվանդների մոտ ՔԹ-ն բերում է ապրելիության ցուցանիշների էական բարելավման:

ԵՐԸԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

- ՀՀ երկու ուռուցքաբանական կենտրոններում ԿՌ-ով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները եղել են. 68.5%՝ 1-2-րդ փուլերի, 48.4%՝ 3-րդ փուլի, 17%՝ 4-րդ փուլի դեպքում և 51.8% բոլոր փուլերը միասին վերցրած:
- ՀՀ-ում ԿՌ-ով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշներն ավելի ցածր են՝ համեմատած զարգացած երկրների հետ, սակայն համադրելի են այլ

զարգացող երկրների արդյունքների (Իրան, Հորդանան, Սաուդյան Արաբիա) հետ:

- Առաջնային ուռուցքի տեղակայումը չի հանդիսացել անկախ պրոգնոստիկ գործոն 1-ին և 2-րդ փուլերի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում ուռուցքի ծախսակողմյան տեղակայմամբ հիվանդներն ունեցել են մեդիան ընդհանուր և հիվանդությունից ազատ ապրելիության ավելի բարձր ցուցանիշներ՝ համեմատած աջակողմյան և ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների հետ:
- 2-րդ փուլի աջակողմյան տեղակայման հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների մոտ աղյուվանտ քիմիաթերապևտիկ բուժումը բերել է ապրելիության վիճակագրորեն հավաստի բարելավման: Ձախսակողմյան տեղակայման հիվանդների մոտ քիմիաթերապևտիկ բուժումը նույնպես բերել է ապրելիության ցուցանիշների բարելավման, սակայն այդ տարբերությունը չի հասել վիճակագրական հավաստիության:
- Քիմիաթերապևտիկ արդյունավետ չի եղել 2-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների համար, սակայն բերել է ընդհանուր և հիվանդությունից ազատ ապրելիության վիճակագրորեն հավաստի բարելավման 3-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների մոտ:
- Ճառագայթային բուժումը չի բերել ապրելիության ցուցանիշների բարելավման ոչ 2-րդ, ոչ էլ 3-րդ փուլի ուղիղ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների մոտ:
- Մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների խմբում ստանդարտ քիմիաթերապևտիկ բուժմանը բևացիզումաբի ավելացումը չի հանգեցրել ընդհանուր կամ առանց պրոգրեսիայի ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի բարելավման:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

- Հաշվի առնելով հաստ աղիքում առաջնային ուռուցքի տեղակայումից կախված քիմիաթերապևտիկ բուժման արդյունավետության տարբերությունները հատկապես 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ՝ խորհուրդ է տրվում այս փուլում ուռուցքի տեղակայումը ևս դիտարկել որպես պրոգնոստիկ գործոն աղյուվանտ քիմիաթերապևտիկ բուժման հարցը որոշելիս:
- Ճառագայթային բուժման արդյունավետությունը բարելավելու համար անհրաժեշտ է անցում կատարել ներկայումս ստանդարտ հանդիսացող նեոաղյուվանտ զուգակցված քիմիաճառագայթային բուժմանը, ինչպես նաև ճիշտ գնահատել հիվանդության կրկնողության ռիսկի գործոնները, այդ թվում՝ ուղիղ աղիքում ուռուցքի տեղակայումը, ճառագայթային բուժման ցուցում ունեցող հիվանդներին հայտնաբերելու համար:
- Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ԿՌՔ-ով շատ հիվանդների մոտ պատշաճ կերպով չի իրականացվում հետվիրահատական նյութի

հյուսվածաբանական գնահատումը, շատ կարևոր է հյուսվածաբանական հետազոտության ժամանակ լիմֆոցիտար ինվազիայի, պերիներալ ինվազիայի, տարբերակաձևության աստիճանի, հեռացված և ախտահարված ավշային հանգույցների քանակության որոշումը և այդպիսով 2-րդ փուլի ԿՌԲ-ով բարձր և ցածր ռիսկի խմբի հիվանդների ճիշտ հայտնաբերումը:

- ՀՀ-ում ԿՌԲ-ով հիվանդների վերաբերյալ լիարժեք տվյալների հավաքագրման և հետագա վերլուծության համար խիստ կարևոր է քաղցկեղի ազգային ռեգիստրի ստեղծումը, ինչը հնարավորություն կտա հավաքագրել տվյալներ ՀՀ-ում գործող բոլոր ուռուցքաբանական բժշկական կենտրոններից և կատարել պատշաճ վերլուծություն, իսկ հիվանդների ապրելիության բարելավման համար շատ կարևոր է բուժման ազգային չափորոշիչների և ստանդարտների մշակումը:

Արենախոսության շրջանակներում հրապարակված աշխատանքներ

1. **Avagyan A., Danielyan S., Voskanyan A., Sargsyan L., Hakobyan L., Zohrabyan D., Safaryan L., Harutyunyan L., Bardakhchyan S., Iskanyan S., Arakelyan S., Tamamyan G.** - Treating adults with Hodgkin lymphoma in the developing world: A hospital-based cohort study from Armenia // *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(1): p.101-104.
2. **Bardakhchyan S., Kager L., Danielyan S., Avagyan A., Karamyan N., Vardevanyan H., Mkhitarayan S., Papyan R., Zohrabyan D., Safaryan L., Sargsyan L., Harutyunyan L., Hakobyan L., Iskanyan S., Tamamyan G.** - Denosumab treatment for progressive skull base giant cell tumor of bone in a 14-year old female – a case report and literature review // *Ital J Pediatr.* 2017 Dec 29;43(1):32 (online journal).
3. **Տանանյան Ա., Բարդախչյան Ա., Մխիթարյան Ա.** - Կոլոնեկտալ քաղցկեղ: պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ գործոններ. Գրականության վերլուծություն // Ուռուցքաբանության և կլինիկական բժշկության Եվրասիական ամսագիր, 2018, N1, էջեր 8-26.
4. **Բարդախչյան Ա.** - Քիմիաթերապիայի և թիրախային բուժման դերը կոլոնեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ // Հայաստանի բժշկագիտություն, 2018, N4, էջեր 15-33.
5. **Mkhitarayan S., Danielyan S., Sargsyan L., Hakobyan L., Iskanyan S., Bardakhchyan S., Papyan R., Arakelyan J., Sahakyan K., Avagyan T., Tananyan A., Muradyan A., Tamamyan G.** - Younger age and previous exposure to radiation therapy are correlated with the severity of chemotherapy-induced thrombocytopenia // *Ecancermedalscience.* 2019 Feb 26;13 (online journal).
6. **Բարդախչյան Ա., Մխիթարյան Ա., Տանանյան Ա.** -Կոլոնեկտալ քաղցկեղի

բուժման արդյունավետության և ապրելիության առանձնահատկությունները կախված առաջնային ուռուցքի տեղակայումից (*թեզիս*) // 5imca նյութերի ժողովածու, հուլիս 2019, էջեր 191-192

7. **Harutyunyan L., Arakelyan J., Safaryan L., Avagyan A., Zohrabyan D., Sargsyan L., Hakobyan L., Iskanyan S., Popyan R., Harutyunyan M., Mkrtchyan G., Rushanyan M., Tamamyanyan G., Danielyan S., Jilavyan A., Tananyan A., Bardakhchyan S.** - Comparison of Hematological Toxicity of mFOLFOX6 vs CAPOX Chemotherapy Regimens in Adjuvant Treatment of Stage II-III Colon Cancer Patients (*abstract*) // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. (Society of Hematologic Oncology Annual Meeting), Vol. 19, Supp. 1, Sept 2019, S268.
8. **Բարդախչյան Ա., Տանանյան Ա., Մխիթարյան Ա., Ջոհրաբյան Դ., Սաֆարյան Լ., Ավագյան Ա., Հարությունյան Լ., Առաքելյան Զ.** - Կոլոռեկտալ քաղցկեղի բուժման արդյունավետության և ապրելիության առանձնահատկությունները՝ պայմանավորված առաջնային ուռուցքի տեղակայմամբ // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2019, N28: էջեր 20-27.
9. **Բարդախչյան Ա., Տանանյան Ա., Մխիթարյան Ա., Ջոհրաբյան Դ., Սաֆարյան Լ., Ավագյան Ա., Հարությունյան Լ., Առաքելյան Ա.** - Համակարգային բորբոքային մարկերները, որպես կոլոռեկտալ քաղցկեղի ապրելիության կանխորոշիչ գործոններ // Հայաստանի բժշկագիտություն, 2020, N2: էջեր 92-103.
10. **Bardakhchyan S., Mkhitaryan S., Zohrabyan D., Safaryan L., Avagyan A., Harutyunyan L., Arakelyan J., Tamamyanyan G., Tananyan A.** - Treatment of colorectal cancer in Armenia: A retrospective hospital-based study from a developing world (*abstract*) // JCO 2020, Vol. 38, 15 supp.
11. **Bardakhchyan S., Mkhitaryan S., Zohrabyan D., Safaryan L., Avagyan A., Harutyunyan L., Arakelyan J., Tamamyanyan G., Tananyan A.** - Treatment and Outcomes of Colorectal Cancer in Armenia: A Real-World Experience From a Developing Country // JCO Glob Oncol. 2020 Aug 12;6(6): p.1286–1297.

SAMVEL G. BARDAKHCHYAN
THE ROLE OF PRIMARY TUMOR LOCATION IN SURVIVAL AND TREATMENT
EFFECTIVENESS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) is one of the most widespread cancers in the world, with an estimated 1.8 million cases and 881,000 deaths occurring in 2018.

In Armenia, CRC is one of the most frequently diagnosed cancers: third among men and second among women. In 2019, 749 new CRC cases were diagnosed.

In our study we analyzed the last 9 years of treatment of CRC in two oncology centers in Armenia. 602 patients were included in final analysis. From them, 312 (51.8%) were female. Median age at diagnosis was 58 years (range 21- 81). Median follow up time was 37 months (range 3-207). 43.0% of patients had rectal cancer, 30.9% left sided CRC (LCC) and 26.1% right sided CRC (RCC). 0.2% of patients had AJCC stage 0, 8.6% stage I, 32.9% stage II, 38.0% stage III, 17.6% stage IV CRC and 2.7% unknown.

In our study population patients with colon cancer had undergone: surgery ± chemotherapy (55%) in stages I-II, surgery ± chemotherapy (87%) in stage III, and chemotherapy ± targeted therapy (31.5%) sometimes with curative surgery (27%) in stage IV.

Patients with rectal cancer had undergone: surgery ± chemotherapy (27%) ± radiation therapy (RT) (27%) in stage I, surgery ± chemotherapy (38%) ± RT (54%) in stage II, surgery ± chemotherapy (61%) ± RT (44%) in stage III, and chemotherapy ± targeted therapy (30%) sometimes with curative surgery (12%) in stage IV.

The main independent prognostic factors for overall survival (OS) were tumor stage ($p < 0.001$), grade ($p = 0.009$) (low grade surviving longer than high grade) and histology ($p = 0.011$) (pure adenocarcinoma faring better than mucinous adenocarcinoma, signet ring cell and adenosquamous carcinoma) in univariate and adjusted multivariate Cox regression analysis, while tumor location showed a trend toward significance ($p = 0.063$) (LCC patients living longer than RCC and rectal cancers). Sex and age were not significant prognostic factors for OS in our study ($p = 0.987$ and $p = 0.331$ respectively).

The 5-year OS rates were 68.5% for stages I-II, 48.4% for stage III, 17% for stage IV and 51.8% for all stages combined. These rates are consistent with those from other countries in our region, as well as other developing countries, but are higher compared with some of them. For example, in Jordan, the 5-year survival rate was 58.2% (72.1% in localized stage, 53.8% in regional stage, 22.6% in metastatic stage). But our results are much lower from that of the developed world (e.g. in US 5-year OS is 65%: 90% in localized stage, 71% in regional and 14% in metastatic stages).

We studied the role of primary tumor sidedness in the survival and treatment effectiveness of colorectal cancer patients. Our study showed that tumor sidedness

was not independent prognostic factor for survival in patients with stage I, II and IV CRC. In patients with stage III CRC left sided patients had better median OS and DFS than right sided and rectal cancer patients ($p<0.05$).

In stage II RCC patients, ones who received adjuvant chemotherapy had significantly better OS and disease free survival (DFS) then those who did not (OS NR vs 53 months, $p=0.012$; DFS NR vs 47 months, $p=0.009$). Within stage II LCC group adjuvant treatment with chemotherapy also brought survival gain, though not statistically significant (OS NR vs NR, $p=0.088$; DFS NR vs NR, $p=0.114$).

For patients with stage II rectal cancer we failed to find any significant difference either in OS or DFS between those who received adjuvant chemotherapy (38.2%) and those who did not (OS: 88 vs 90 months, $p=0.626$; DFS: 88 vs 83 months, $p=0.965$). While among patients with stage III rectal cancer those who received adjuvant chemotherapy (60.2%) had better OS and DFS (OS: 78 vs 30 months, $p=0.009$; DFS: 41 vs 12 months, $p=0.003$).

For stage II and III rectal cancer half of patients received adjuvant/neoadjuvant RT during their course of treatment while half did not. The log-rank test did not show RT to be an independent prognostic factor for OS (stage II: $p=0.477$; stage III: $p=0.348$) or DFS (stage II: $p=0.485$; stage III: $p=0.983$) for both stages.

In stage IV CRC those patients who received curative surgery (resection of primary tumor and all metastatic lesions) (22.6%) did significantly better than those who received only palliative surgery (resection of primary tumor only or diverting ostomy) or no surgery (77.4%) (median OS 34 vs 18 months; $p=0.042$).

Of 106 patients with stage IV CRC, 66% received only chemotherapy and 28.3% received chemotherapy combined with targeted therapy with Bevacizumab. Median OS in patients who received chemotherapy plus Bevacizumab was 22.0 months compared to 18.0 months with chemotherapy alone ($p=0.403$).

Our study showed that survival of CRC patients in Armenia is in line with other developing countries but is lower compared to developed world. Tumor sidedness has its own role in CRC survival, espacialy in patients with stage II CRC. So we recommend to consider tumor sidedness as separate prognostic factor for stage II CRC when making decision about adjuvant chemotherapy.

БАРДАХЧЯН САМВЕЛ ГЕВОРГОВИЧ
ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ В ВЫЖИВАЕМОСТИ И
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) - один из самых распространенных видов рака в мире: в 2018 году было зарегистрировано 1,8 миллиона случаев заболеваемости и 881000 случаев смерти.

В Армении КРР является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака: третье место среди мужчин и второе место среди женщин. В 2019 году было диагностировано 749 новых случаев КРР.

В нашем исследовании мы проанализировали последние 9 лет лечения КРР в двух онкологических центрах Армении. В конечный анализ вошли 602 пациентов. Из них 312 (51.8%) составляли женщины. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 58 лет (21-81). Среднее время наблюдения составило 37 месяцев (3-207). 43.0% пациентов имели рак прямой кишки, 30.9% левосторонний КРР (ЛКР) и 26.1% правосторонний КРР (ПКР). 0,2% пациентов имели стадию 0 AJCC, 8.6% стадию I, 32.9% стадию II, 38.0% стадию III, 17.6% стадию IV КРР и 2.7% неизвестна.

В нашем исследовании пациенты с раком толстой кишки получили: операцию ± химиотерапию (55%) на стадии I-II, операцию ± химиотерапию (87%) на стадии III и химиотерапию ± таргетную терапию (31.5%), иногда с лечебным хирургическим вмешательством (27 %) на стадии IV.

Пациенты с раком прямой кишки получили: операцию ± химиотерапию (27%) ± лучевую терапию (ЛТ) (27%) на стадии I, операцию ± химиотерапию (38%) ± ЛТ (54%) на стадии II, операцию ± химиотерапию (61 %) ± ЛТ (44%) на стадии III и химиотерапию ± таргетную терапию (30%), иногда с куративной хирургией (12%) на стадии IV.

Основными независимыми прогностическими факторами общей выживаемости (ОВ) были -- стадия опухоли ($p < 0.001$), степень дифференциации ($p = 0.009$) и гистология ($p = 0.011$) в одномерном и многомерном регрессионном анализе Кокса, в то время как локализация опухоли показала лишь тенденцию к значимости ($p = 0.063$). Пол и возраст не были значимыми прогностическими факторами для ОВ ($p = 0.987$ и $p = 0.331$ соответственно).

5-летняя ОВ составила 68.5% для стадий I-II, 48.4% для стадии III, 17% для стадии IV и 51.8% для всех стадий вместе взятых. Эти показатели соответствуют показателям других стран нашего региона, а также других развивающихся стран, и даже выше по сравнению с некоторыми из них. Но наши результаты намного ниже, чем в развитых странах.

Мы установили роль первичной опухоли в выживаемости и эффективности лечения пациентов с КРР. Наше исследование показало, что локализация

опухоли не была независимым прогностическим фактором для выживаемости у пациентов с I, II и IV стадиями КРР. Пациенты с ЛКР III стадии имели лучшую медиану ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ), чем пациенты с правосторонним КРР и ректальным раком ($p < 0.05$).

Те пациенты со стадией II ПКР, кто получал адъювантную химиотерапию, имели значительно лучшую ОВ и БРВ, чем те, кто не получал (ОВ NR пр. 53 месяцев, $p = 0.012$; БРВ NR пр. 47 месяцев, $p = 0.009$). У пациентов с II стадией ЛКР адъювантная химиотерапия также привела к увеличению выживаемости, хотя и к статистически не значимому (ОВ NR пр. NR, $p = 0.088$; БРВ NR пр. NR, $p = 0.114$).

Для пациентов с раком прямой кишки II стадии нам не удалось найти какой-либо существенной разницы ни в ОВ, ни в БРВ между теми, кто получал адъювантную химиотерапию (38.2%), и теми, кто не получал (ОВ: 88 пр. 90 месяцев, $p = 0.626$; БРВ: 88 пр. 83 месяцев, $p = 0.965$). В то время как среди пациентов с раком прямой кишки III стадии те, кто получал адъювантную химиотерапию (60.2%), имели лучшую ОВ и БРВ (ОВ: 78 пр. 30 месяцев, $p = 0.009$; БРВ: 41 пр. 12 месяцев, $p = 0.003$).

При раке прямой кишки II и III стадии половина пациентов получила адъювантную/неоадъювантную лучевую терапию, а половина - нет. Лог-ранговый тест показал, что ЛТ не является независимым прогностическим фактором для ОВ (стадия II: $p = 0.477$; стадия III: $p = 0.348$) или БРВ (стадия II: $p = 0.485$; стадия III: $p = 0.983$) для обеих стадий.

На стадии IV КРР те пациенты, которым была проведена лечебная операция (22.6%), показали значительно лучшие результаты выживаемости, чем те, кому провели только паллиативную операцию или не провели вовсе (ОВ 34 пр. 18 месяцев; $p = 0.042$).

Из 106 пациентов с КРР IV стадии 66% получили только химиотерапию, а 28.3% получили химиотерапию в сочетании с таргетной терапией бевацизумабом. Медиана ОВ у пациентов, получивших химиотерапию с бевацизумабом, составила 22.0 месяца по сравнению с 18.0 месяцами при использовании только химиотерапии ($p = 0.403$).

Наше исследование показало, что выживаемость пациентов с КРР в Армении соответствует показателям других развивающихся стран, но ниже, чем в развитых странах. Локализация опухоли играет определенную роль в выживаемости пациентов с КРР, особенно у пациентов с КРР II стадии. Поэтому при принятии решения об адъювантной химиотерапии мы рекомендуем рассматривать локализацию опухоли как отдельный прогностический фактор для пациентов с КРР II стадии.