

ՄԻԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ԼԻԼԻԹ ԱՐՄԵՆԻ

ԶՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՌԵՑԻԴԻՎՈՂ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՕՊՏԻՄԱԼԱՑՈՒՄԸ

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

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2024թ

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМ. М. ГЕРАЦИ

АРУТЮНЯН ЛИЛИТ АРМЕНОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА

ЯИЧНИКОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.08 – “Онкология”

ЕРЕВАН – 2024

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Պետական Բժշկական
Համալսարանի Գիտակորոդինացիոն խորհրդի 29.12.2021թ. թիվ 9 նիստում:

**Գիտական ղեկավար՝
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

բ.գ.դ., պրոֆ. Գ.Ա. Զիլավյան
բ.գ.դ., պրոֆ. Լ.Գ. Հայրապետյան
բ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Մ. Սահակյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

«Էրեբունի» ԲԿ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2024թ. Սեպտեմբերի 11-ին, ժամը 15⁰⁰-ին
Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանին կից գործող
061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական
խորհրդի նիստում (<<, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):
Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2024թ. հուլիսի 27-ին:

**061 մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար՝**



բ.գ.դ., պրոֆ. Ս.Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на 9-м заседании Научно-координационного Совета
Ереванского Государственного Медицинского Университета, 29.12.2021г.

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Г.А. Джилавян

Официальные оппоненты:

д.м.н., проф. Л.Г. Айрапетян

д.м.н., проф. А.М. Саакян

Ведущая организация:

МЦ «Эребуни»

Защита состоится 11-ого сентября 2024г. в 15⁰⁰ 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 27-ого июля 2024г.

**Ученый секретарь
специализированного совета 061**



д.м.н., проф. Т.Г. Авакян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը

Ձվարանների քաղցկեղը համարվում է առավել ազդեցիկ և բուժմանը դժվար ենթարկվող հիվանդություններից մեկը: Այս պաթոլոգիան կանանց գինեկոլոգիական չարորակ ուռուցքների շարքում իր հաճախությամբ զբաղեցնում է երրորդ տեղը՝ արգանդի վզիկի և արգանդի մարմնի քաղցկեղից հետո: Մահացության ցուցանիշով այն առաջին օնկոգինեկոլոգիական պաթոլոգիան է, իսկ ընդհանուր չարորակ ուռուցքների մահացության կառուցվածքում զբաղեցնում է չորրորդ հորիզոնականը: Ըստ Globocan-ի՝ 2022թ.-ին աշխարհում հայտնաբերվել է ձվարանների քաղցկեղի 324 000 դեպք, մահացել է 207 000 կին: Ըստ ՀՀ ուռուցքաբանության վիճակագրական խմբի տվյալների, որը գործում է ՀՀ առողջապահության նախարարության Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոնի (ՈւԱԿ) կազմում, 2022թ.-ին Հայաստանում այս պաթոլոգիայով հիվանդացել է 197 կին, հիվանդացությունը 100 000 կին բնակչության հաշվով կազմել է 6,6, իսկ մահացության մակարդակը՝ 2,6:

Ներկայումս, ձվարանների քաղցկեղի խնդրի հիմնական միտումները, որոնցով պայմանավորված է բարձր մահացությունը և 5-ամյա ապրելիության ցածր մակարդակը, հետևյալն են. արդյունավետ սկրինինգի բացակայությունը, ռեցիդիվի բարձր հաճախականությունը, ռադիկալ վիրահատական միջամտության և դեղորայքային թերապիայի սահմանափակ հնարավորությունները: Հիվանդության վաղ փուլում 5-ամյա ապրելիությունը կազմում է 80-90%, մինչդեռ ուշ փուլում՝ մոտավորապես 30%: Ձվարանների քաղցկեղի տարածված փուլերում հիվանդների 60 - 80% դեպքերում 6-24 ամիս անց զարգանում է հիվանդության ռեցիդիվ: Այն անխուսափելիորեն հանգեցնում է հիվանդության արագ պրոգրեսիայի, ծանր բարդությունների զարգացման (աղիքային անանցանելություն, ասցիտ, կախեքսիա) և մահվան:

Ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների բուժման մարտավարությունը պլանավորելիս, կարևոր պայման է հանդիսանում դրանց ճշգրիտ դասակարգումը՝ կախված ռեցիդիվի ի հայտ գալու ժամանակային միջակայքից: Ըստ այդմ գոյություն ունեն պլատին զգայուն, պլատին ռեզիստենտ և պլատին ռեֆրակտեր տեսակներ: Չնայած քիմիաթերապևտիկ նոր դեղամիջոցների և սխեմաների ստեղծմանը, պետք է փաստել, որ ռեցիդիվի բուժման արդյունավետությունը շարունակում է մնալ բավականին ցածր: Ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվի բուժման դեպքում գոյություն ունեն մի շարք առանձնահատկություններ: Ի տարբերություն առաջնային ստանդարտ բուժման, հնարավոր չէ լիովին վստահ լինել, որ հիվանդը կստանա պլանավորված բուժման ամբողջ ծավալը (6-8 կուրս): Ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների քիմիաթերապևտենտությունը պահանջում է մոնոագենտների կամ կոմբինացիաների կիրառում, հաշվի առնելով դրանց ազդեցության տարբեր մեխանիզմներն ու տոքսիկության պրոֆիլները: Քանի որ ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղով հիվանդները հաճախ ստանում են

երկարատև, իսկ երբեմն նույնիսկ անդընդմեջ ռեժիմով քիմիաթերապիա, ապա ցիտոստատիկների կանխատեսվող տոքսիկությունը հանդիսանում է դեղորայքային բուժման ընտրության հիմնական գործոնը:

Ուղեցույցներում չի հստակեցվում, թե որ սխեման է առավել արդյունավետ, ինչպես նաև չի անցկացվում նշված սխեմաների արդյունավետության համեմատական վերլուծություն: Ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների բուժման վերաբերյալ առաջարկությունները սահմանափակվում են օգտագործվող դեղամիջոցների, դրանց համադրությունների թվարկմամբ՝ առանց վերջիններիս կիրառման չափանիշները նշելու:

Մի շարք հեղինակների տվյալներ վկայում են, որ միայն արյան մեջ ուռուցքային մարկերի բարձրացման դեպքում բուժման նշանակումն բացասաբար է ազդում հիվանդի կյանքի որակի վրա: Քիմիաթերապիայի 2-րդ և դրան հաջորդող գծերի պլանավորումից առաջ, շատ հեղինակներ առաջնահերթ հիմնվում են կլինիկական և ռադիոլոգիական տվյալների վրա, որից հետո միայն հաշվի են առնում CA-125 և HE4 օնկոմարկերների դինամիկան: Մյուս կողմից, ի նկատի ունենալով բավականին հստակ կապը CA-125 աճի և հիվանդության հետագա առաջընթացի միջև, շարունակվում է ակտիվ քննարկվել միայն բիոքիմիական ռեցիդիվի դեպքում անհապաղ հակաուռուցքային բուժման նախաձեռնման հարցը:

Այսպիսով՝ ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվով հիվանդների բուժման մարտավարությունը մշակելիս, առաջանում են մի շարք հարցեր, որոնք լուծման կարիք ունեն, մասնավորապես. ինչպե՞ս բուժել ռեցիդիվները, ո՞րն է ռեցիդիվի բուժման համար նախընտրելի տարբերակը՝ մոնոթերապիա թե պոլիքիմիաթերապիա, քիմիաթերապիայի քանի՞ գիծ կարելի է իրականացնել, ո՞ր սխեմաներն են առավել էֆեկտիվ, կուրսերի ո՞ր քանակն է համարվում առավել օպտիմալ:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները

Հետազոտության նպատակն էր օպտիմալացնել ձվարանների քաղցկեղի բուժման եղանակները ըստ ռեցիդիվի տեսակի:

Այս նպատակին հասնելու համար դրվել են հետևյալ խնդիրները.

1. Որոշել պլատին զգայուն և պլատին ռեզիստենտ ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոնները
2. Կատարել պլատին զգայուն և պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում քիմիաթերապիայի տարբեր ռեժիմների արդյունավետության համեմատական գնահատական (ռեժիմների, կուրսերի օպտիմալ քանակը):
3. Մշակել չափորոշիչներ՝ վիրաբուժական բուժման նպատակով ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով հիվանդներին ընտրելու համար
4. Մշակել ալգորիթմներ՝ ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղի հիվանդների օպտիմալ վարման նպատակով

Գիտական թեմայի նորույթը

Գիտական թեմայի **նորույթը** կայանում է նրանում, որ հետազոտման արդյունքում՝

- որոշվել են ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության վրա ազդող գործոնները՝ ըստ ռեցիդիվի տեսակի,
- ներկայացվել են քիմիաթերապիայի կուրսերի օպտիմալ քանակը և առավել արդյունավետ սխեմաները՝ կախված ռեցիդիվի տեսակից,
- պարզվել է second look վիրահատությունների դերը ռեցիդիվի տարբեր տեսակների համար:

Գիտակիրառական նշանակությունը

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը այն է, որ հետազոտության արդյունքում տրվել են գործնական առաջարկություններ և մշակվել է ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվով հիվանդների վարման ալգորիթմը:

Աշխատանքի նախապաշտպանությունը

Նախապաշտպանությունը կայացել և հրապարակային պաշտպանության է թույլատրվել Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարանի Գիտակոորդինացիոն Խորհրդի 2024թ. մայիսի 23-ին թիվ 3 նիստում: Աշխատանքի հիմնական դրույթները քննարկվել են ԵՊԲՀ ուռուցքաբանության ամբիոնի, գիտակոորդինացիոն Խորհրդի նիստերում:

Ատենախոսության ծավալը և կառուցվածքը

Աշխատանքը շարադրված է 123 էջի վրա, պարունակում է 29 աղյուսակ, 8 գծապատկեր: Գրականության ցանկը ներառում է անգլերեն և ռուսերեն լեզուներով 133 անվանում: Ատենախոսությունը բաղկացած է հապավումների ցանկից, բովանդակությունից, հինգ գլուխներից, քննարկումից, եզրակահանգումներից, գործնական առաջարկություններից, գրականության ցանկից և հավելվածներից:

Հրատարակված գիտական աշխատանքները

Ատենախոսության աշխատանքի շրջանակներում հրատարակվել է 5 գիտական հոդված և 1 գիտական թեզիս:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Տվյալ հետազոտության կլինիկական նյութը ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվներով 228 հիվանդների վերաբերյալ տվյալներն են, որոնք բուժվել են ՀՀ ԱՆ Վ.Ա.Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի օնկոդինեկոլոգիայի և քիմիաթերապիայի բաժանմունքներում, Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտի քիմիաթերապիայի կլինիկայում և Մուրացյան համալսարանական հիվանդանոցի քիմիաթերապիայի կլինիկայում: Հիվանդների մասին տեղեկատվությունը ստացվել է հիվանդության պատմություններից և ամբուլատոր քարտերից, որոնք վերծանվել են նախապես կազմած կողավորիչի

հիման վրա՝ օգտագործելով կողավորիչում ցուցադրված գնահատման համակարգը: Հիվանդների ներկա վիճակի վերաբերյալ տվյալները ստացվել են Հայաստանի էլեկտրոնային առողջապահության ազգային կենտրոնացված համակարգին ինտեգրված «Արմեդ» (Armed Health) հավելվածից:

Կատարվել է պլատինի նկատմամբ զգայուն, պլատին ռեզիստենտ և պլատին ռեֆրակտեր ռեցիդիվներով ծվարանների քաղցկեղի կապակցությամբ քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների առաջնային փաստաթղթերի ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն: Մշակվել են 2009-2018թթ ժամանակաշրջանում բուժման մեջ գտնվող հիվանդների բուժման արդյունքները:

Հետազոտության շրջանակներում մենք ուսումնասիրել ենք հետևյալ չափանիշներին համապատասխանող հիվանդների նյութերը.

- Ձվարանների FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) I-IV փուլի մորֆոլոգիայես հաստատված քաղցկեղի առկայությունը,
- Հիվանդության պրոգրեսիա/ռեցիդիվ առաջնային բուժումից հետո, (վիրահատական + դեղորայքային) Ցիսպլատին կամ Կարբոպլատին դեղամիջոցի վրա հիմնված պոլի- և մոնոքիմիաթերապիայով: Ռեցիդիվի տեսակի գնահատումն իրականացվել է՝ հիմնվելով քիմիաթերապիայի նախորդ գծի ավարտի և հիվանդության ռեցիդիվի միջև ընկած ժամանակահատվածի վրա:

Ռեմիսիայի տևողության գնահատականը և, որպես այդպիսին, ռեմիսիայի փաստի արձանագրումն իրականացվել է ընդունված ստանդարտների համաձայն՝

- Ամբողջական պատասխան՝ լրիվ ռեմիսիա, երբ հիվանդության բոլոր նշաններն անհետացել են բուժումից հետո:
- Բուժման հանդեպ մասնակի պատասխան՝ մասնակի ռեմիսիա, երբ բուժման ընթացքում ուռուցքը փոքրացել է սկզբնական չափի ավելի քան կեսով:
- Վատ (անբավարար) պատասխան, այսինքն՝ անբավարար ռեմիսիա, երբ բուժման ազդեցության տակ ուռուցքը փոքրացել է, բայց դեռևս դրա չափը կազմում է իր սկզբնական չափի կեսը:
- Կայունացում, այսինքն՝ անփոփոխ վիճակ բուժումից հետո, վիճակը չի բարելավվել, բայց չի էլ վատացել:

Որպես հիվանդության ռեցիդիվ կամ պրոգրեսիա, մենք դիտարկել ենք նոր օջախների առաջացումը կամ գոյության ունեցող ուռուցքային պրոցեսի չափերի ավելացումը:

Բոլոր հիվանդները մինչև ռեցիդիվների բուժման մեկնարկը ենթարկվել են համապարփակ հետազոտության, ներառյալ ֆիզիկալ զննում՝ պալպացիա, գինեկոլոգիական զննում, ընդհանուր և կենսաքիմիական լաբորատոր քննություններ, CA-125 և HE-4 ուռուցքային մարկերների որոշում: Օգտագործվել են նաև հետազոտության լրացուցիչ մեթոդներ, ինչպիսիք են սոնոգրաֆիան, աղետամոքսային տրակտի ռենտգեն հետազոտությունը, որոշ դեպքերում, նաև իրրիգոսկոպիա, գաստրոսկոպիա, կոլոնոսկոպիա, որովայնի խոռոչի,

Դուզվասյան տարածության, պլևրալ խոռոչի պունկցիա, բջջաբանական և հյուսվածաբանական հետազոտություն, ԿՏ և ՄՌՏ հետազոտություններ: Կախված համալիր հետազոտության արդյունքներից՝ գնահատվել է նախկինում անցկացված բուժման արդյունավետությունն ու տոքսիկությունը:

Մենք հետադարձ կերպով գնահատել ենք քիմիաթերապիայի յուրաքանչյուր գծի հանդեպ պատասխանի մակարդակը, բացահայտել ենք բուժման հանդեպ պատասխանի աստիճանի կապը՝ առանց քիմիաթերապիայի (այսպես կոչված, CFI-chemotherapy free interval) ժամանակային միջակայքի հետ, ինչպես նաև հիվանդների եռամյա և հնգամյա ապրելիությունը, ընդհանուր ապրելիության մեդիանը (median Overall Survival - mOS), առաջին ռեցիդիվից հետո ապրելիության մեդիանը (median Post-Progression Survival - mPPS) և առանց պրոգրեսիայի ապրելիության մեդիանը (median Progression Free Survival- mPFS) առանձին քիմիաթերապևտիկ սխեմաների համար: Որոշ աղյուսակներում, կախված առաջադրանքից, օգտագործվել է քիմիաթերապիայի նկատմամբ դրական պատասխանի ցուցանիշը (Overall Response Rate - ORR), որն արտահայտվել է հիվանդների ընդհանուր: Վերջին դիտարկման ամսաթիվը ապրող պացիենտների համար սահմանվել է 2023թ հունիսի 1-ը, իսկ մահացածների համար՝ մահվան ամսաթիվը:

Պացիենտները բաշխվել են 3 տարիքային խմբի՝

- Պրեմենոպաուզալ՝ 20-39
- Պերիմենոպաուզալ՝ 40-59
- Պոստմենոպաուզալ՝ 60տ և բարձր

Ըստ ռեցիդիվի տեսակի պացիենտները բաշխվել են երկու խմբի՝

- Պլատին զգայուն
- Պլատին ռեզիստենտ

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը իրականացվել է IBM SPSS Statistics 23 համակարգչային ծրագրի միջոցով: Տվյալների վերլուծության համար, ռեցիդիվի տեսակից կախված, հաշվարկվել են մինչև 1 տարի, 2 տարի, 3 տարի, 5 տարի ապրելիությունը՝ կիրառելով Կապլան-Մեյերի վիճակագրական մեթոդը, որի ընթացքում ստացված տվյալների վիճակագրորեն հավաստիությունը գնահատելու համար կիրառվել է Log Rank (Mantel-Cox) վիճակագրական թեստը: P ցուցանիշի 0,05-ից ցածր արժեքը համարվել է վիճակագրորեն հավաստի:

Յուրաքանչյուր խմբում գնահատվել է 3 և 5 տարի ապրելիության տարբերությունը

- ըստ տարիքային խմբի
- հիվանդության փուլի
- ռեցիդիվի տեղակայման
- ռեցիդիվի բուժման համար կիրառված քիմիաթերապևտիկ սխեմայի,
- կիրառված սխեմաների քանակի
- անցկացված քիմիաթերապիայի կուրսերի քանակի
- CA-125 օնկոմարկերների ցուցանիշի

- Second look վիրահատության կիրառմամբ և առանց

Ըստ նշված գործոնների 3 և 5 տարվա ապրելիության տարբերությունը գնահատելու համար կիրառվել է X2 Պիրսոնի թեստը՝ Ֆիշերի ուղղմամբ:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Մեր ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ հետազոտության մեջ ընդգրկված ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների մեծամասնությունը՝ 40-ից 59 տարեկան էին, իսկ հիվանդների միջին տարիքը եղել է 55 տարեկան:

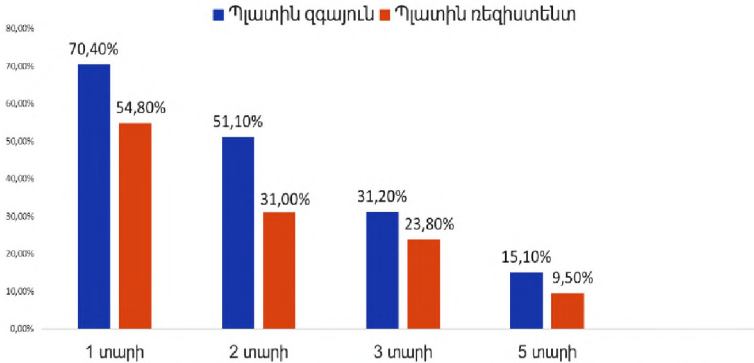
Ուսումնասիրվող խմբում պլատինի նկատմամբ զգայուն ռեցիդիվների հաճախականությունը կազմել է հիվանդների 81,6%-ը: Ռեցիդիվի այս տեսակը օխտորոշվել է վերլուծված 228-ից 186 հիվանդների մոտ: 42 հիվանդի մոտ (18,4%) օխտորոշվել է պլատին ռեզիստենտ տիպի ռեցիդիվ: Վերլուծության հարմարության նպատակով, հաշվի առնելով մոտավորապես նույն հաճախականությունը և գրեթե նույն ապրելիության տեմպերը, մենք միավորել ենք պլատին ռեզիստենտ և պլատին ռեֆրակտեր տեսակի ռեցիդիվները մեկ խմբի մեջ, այն անվանելով «պլատին ռեզիստենտ»:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների եռամյա ապրելիությունը սկսած օխտորոշման պահից եղել է բավականին բարձր, կազմելով 64,5%, մինչդեռ հնգամյա ապրելիությունը կազմել է 35,5%, ինչը համահունչ է միջազգային աղբյուրների տվյալներին: Եռամյա և հնգամյա ապրելիության ցուցանիշները հիվանդության ռեցիդիվից սկսած, կազմել են, համապատասխանաբար, 29,8% և 15%: Առաջին տարվա ընթացքում այս տարբերությունը էական չէ, սակայն երկրորդ տարվա ընթացքում նկատվում է ապրելիության ցուցանիշների զգալի տարբերություն: Յուրաքանչյուր հաջորդ տարվա հետ այս տարբերությունը առավել ցայտուն է դառնում: Երկրորդ տարում պլատին զգայուն ռեցիդիվով հիվանդների ապրելիությունը կազմում է 91,4%, այնինչ պլատին ռեզիստենտ հիվանդների մոտ այս ցուցանիշը նվազում է 1,7 անգամ, կազմելով 54,8%:

Պլատին զգայուն ռեցիդիվների եռամյա ապրելիությունը կազմում է 72%, իսկ պլատին ռեզիստենտ տեսակի ռեցիդիվով հիվանդների մոտ այն 2,5 անգամ ցածր է, կազմելով՝ 28,6%: Հնգամյա ապրելիությունը պլատին զգայուն խմբում գերազանցում է պլատին ռեզիստենտ խմբին 3,4 անգամ՝ կազմելով համապատասխանաբար՝ 40,7% և 11,9%:

Ի տարբերություն ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների (OS)՝ հետազոտվողների ապրելիությունը հիվանդության առաջին ռեցիդիվից հետո (PPS) էապես տարբերվում է, նույնիսկ սկսած հսկողության առաջին տարուց՝ կազմելով համապատասխանաբար՝ 70,4% ընդդեմ 54,8%-ի, երկրորդ տարում՝ 51,1% և 31%: Նույն միտումը պահպանվում է նաև եռամյա ապրելիության դեպքում: Եթե պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների եռամյա ապրելիությունը կազմում է 31,2%, ապա պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում՝ 23,8%: Այս երկու խմբերի հիվանդների հնգամյա ապրելիության մակարդակը նույնպես

զգալիորեն տարբերվում է՝ համապատասխանաբար 15,1% և 9,5%: Այսպիսով, պլատինի նկատմամբ զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների եռամյա ապրելիության մակարդակը 1,3 անգամ ավելի բարձր է եղել, իսկ հնգամյա ապրելիության մակարդակը 1,6 անգամ ավելի բարձր է՝ համեմատ պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվներով հիվանդների ($p < 0,000$):

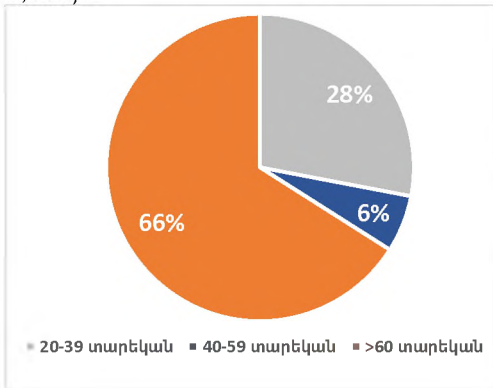


Նկար 1. հիվանդների ապրելիությունը սկսած 1ին ռեցիդիվից (PPS)՝ ըստ տարիների

Մեր կողմից հաշվարկվել է նաև ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների միջին ապրելիությունը՝ սկսած հիվանդության ախտորոշման պահից: Պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների ընդհանուր ապրելիության մեդիանը (mOS) կազմել է 54 ամիս, այնինչ պլատին ռեզիստենտ խմբի հիվանդների մոտ այս ցուցանիշը կազմել է ընդամենը 25 ամիս, այսինքն՝ 2,2 անգամ պակաս: Այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0,000$):

Ելնելով ներկայացված տվյալներից՝ չենք կարող համաձայնել մի շարք հեղինակների այն կարծիքին, որ ձվարանների քաղցկեղի կրկնության դեպքում բուժումը պետք է կրի միայն պալիատիվ բնույթ և ուղղված լինի հիվանդության ախտանիշների վերացմանը և հիվանդների կյանքի որակի բարելավմանը: Ռեցիդիվներով հիվանդների կյանքի տևողությունը կարող է բավականին երկար լինել՝ կախված քիմիաթերապիայի ճիշտ ռեժիմից՝ հաշվի առնելով մի շարք գործոններ, որոնք անմիջականորեն ազդում են այդ հիվանդների կյանքի տևողության վրա: Բուժման օպտիմալ մարտավարությունը մշակելիս կարևոր է հաշվի առնել այդ գործոնների ազդեցությունը, մասնավորապես, բացահայտել հատկապես վատ կանխատեսում ունեցող հիվանդներին՝ նախքան նրանց բուժումը սկսելը: Ըստ այդմ, մենք գործոնները բաժանել ենք երեք խմբի՝ հիվանդին բնութագրող գործոններ, ուռուցքի առանձնահատկությունները բնութագրող գործոններ, ինչպես նաև բուժումը բնութագրող գործոններ: Հիվանդին բնութագրող գործոններից առանձնացրել ենք տարիքը և ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը:

Հիվանդների ապրելիության վրա տարիքի ազդեցությունը վերլուծելիս ստացել ենք հետևյալ տվյալները: Առավել բարենպաստ ցուցանիշներ են նկատվել 20-ից 39 տարեկան պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների խմբում ($p < 0,006$):



Նկար 2. Հիվանդների բաշխումն՝ ըստ տարիքի

Այս արդյունքները համահունչ են գրականության մեջ առկա վիճակագրության հետ՝ այն է, որ հիվանդի ապրելիությունը վատթարանում է տարիքի հետ: Այս երևույթը կարող է բացատրվել ձվարանների քաղցկեղի թերի ախտորոշմամբ և անբավարար բուժմամբ տարեց բնակչության շրջանում:

Ի տարբերություն պլատին զգայուն ռեցիդիվների՝ պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում համեմատաբար բարենպաստ է եղել ապրելիությունը միջին տարիքային խմբում՝ 40-59 տարեկան ($p < 0,08$): Այսպիսով, պլատին զգայուն ռեցիդիվների դեպքում ամենավատ պրոգնոստիկ տարիքային խումբը հանդիսանում է 40-ից բարձր, իսկ պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում՝ 40-ից ցածր տարիքի հիվանդները:

Մենք գնահատել ենք նաև ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը՝ որպես հնարավոր գործոն, որն իր ազդեցությունն ունի ապրելիության մակարդակի վրա: Հետազոտված պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների 41.2%-ն ունեցել է ուղեկցող հիվանդություններ՝ ավելորդ քաշ, շաքարային դիաբետ, սիրտանոթային համակարգի հիվանդություններ, այդ թվում զարկերակային հիպերտենզիա: Հիվանդների այս խմբում եռամյա ապրելիության մակարդակը կազմել է 62,9%-ն ընդդեմ 72%-ի՝ այն հիվանդների, որոնց մոտ ուղեկցող հիվանդություն չի հայտնաբերվել: Հնգամյա ապրելիության մակարդակն ուղեկցող հիվանդություններով հիվանդների մոտ նույնպես ցածր է եղել երկրորդ խմբի համեմատ՝ 37,1%-ն ընդդեմ 42%-ի: Պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվներով հիվանդների մոտ ուղեկցող հիվանդությունները հայտնաբերվել են 63%-ում: Այս խմբում ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունն ավելի ընդգծված ազդեցություն ունի ապրելիության մակարդակի վրա, քան պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների դեպքում: Եթե ուղեկցող հիվանդություններ

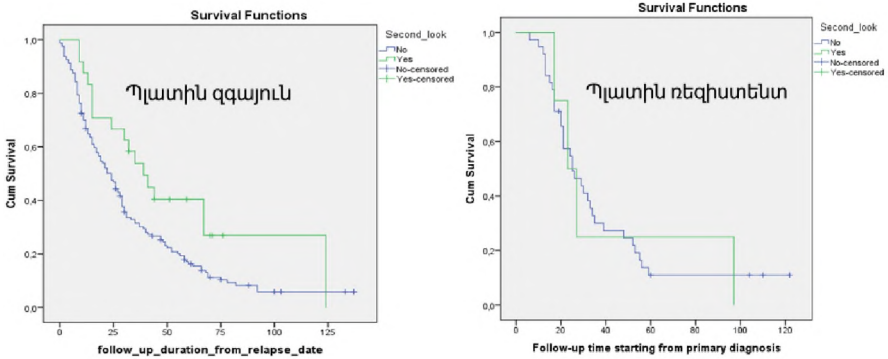
չունեցողների 3-ամյա ապրելիությունը կազմել է 60%, ապա ուղեկցող պաթոլոգիայի առկայության պարագայում այս ցուցանիշը նվազել է 1,3 անգամ և կազմել 47,1%: Այսպիսով, և՛ պլատին զգայուն, և՛ հատկապես պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը կանխատեսելիորեն անբարենպաստ գործոն է, որը բացասաբար է անդրադառնում հիվանդների ապրելիության մակարդակի վրա: Այս հանգամանքը հավանաբար բացատրվում է նրանով, որ ուղեկցող պաթոլոգիայով հիվանդների պատճառով միշտ չէ, որ հնարավոր է լինում բուժումն իրականացնել լիարժեք և օպտիմալ չափաբաժիններով: Ըստ որոշ հեղինակների՝ պատճառն այնն է, որ ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը կարող է հետաձգել վաղ փստորոշումը, որն իր հերթին հանդիսանում է ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության կանխատեսող գործոն:

Գործոնների հաջորդ խումբը բնութագրում է ուռուցքային պրոցեսի առանձնահատկությունները: Այս խմբում առանձնացրել ենք հիվանդության փուլը առաջնային փստորոշման ժամանակ և հիվանդության կրկնության տեղակայումը: Այն հիվանդները, ում մոտ ի սկզբանե հիվանդությունը փստորոշվել է վաղ փուլում (I, II), ունեցել են շատ ավելի լավ եռամյա ապրելիություն՝ 82,8%, մինչդեռ տարածված (III, IV)՝ 61,3%, ($p=0,025$): Նույն միտումը առկա է նաև հնգամյա ապրելիության ցուցանիշները վերլուծելիս: Այս դեպքում հնգամյա ապրելիությունը վաղ փուլերում կազմել է 44,4%, տարածված փուլերի դեպքում՝ 34,7%, ($p=0,481$): Այնուամենայնիվ, ընդհանուր ապրելիության մեդիանը և ռեցիդիվից հետո ապրելիության մեդիանը վաղ և տարածված փուլերի դեպքում գրեթե նույնն են: Ստացված տվյալները ևս մեկ անգամ հաստատում են այն փաստը, որ հիվանդության փուլը ձվարանների քաղցկեղի ամենաանբարենպաստ պրոգնոստիկ գործոնն է, և ավելի քան 80% բարձիթողի փուլերում առաջնային բուժում ստացած հիվանդների մոտ հետագայում գրանցում է հիվանդության ռեցիդիվ: Միևնույն ժամանակ, ընդգծվում է սկզբնական փուլերում հիվանդության վաղ հայտնաբերման և բուժման կարևորությունը:

Ուռուցքային պրոցեսը բնութագրող գործոններից դիտարկել ենք նաև ռեցիդիվների տեղակայման ազդեցությունը հիվանդների ապրելիության մակարդակի վրա: Վերլուծությունը ցույց տվեց, որ առավել բարենպաստ են այն դեպքերը, երբ ռեցիդիվը գտնվում է մեծ ճարպոնի կծառի պրոեկցիայով, ինչպես նաև լյարդի շրջանում: Վատագույն արդյունքները ստացվել են այն դեպքերում, երբ ռեցիդիվը տեղակայված է եղել փոքր կոնքում, թոքերում և լիմֆատիկ հանգույցներում: Պետք է նշել, որ եռամյա և հնգամյա ապրելիությունը կտրուկ նվազում է կարցինոմատոզի, դեպի հարևան օրգաններ պրոցեսի ներաճի և 1-ից ավելի օջախներում ռեցիդիվի տեղակայման դեպքում:

Մենք գնահատել ենք second look վիրահատությունների նշանակությունը ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների բուժման մեջ: Այս վիրահատությունների դերը միանշանակ չէ: Second look վիրահատությունների սատարողները նշում են մի շարք դրական կողմեր, որոնք օգնում են բարձրացնել ռեցիդիվների բուժման արդյունավետությունը. այն է՝ ավելի հստակ պարզել

պրոցեսի տարածվածությունը, ստանալ ախտորոշման հյուսվածաբանական հաստատում, տեխնիկապես հնարավորության դեպքում հեռացնել հիմնական ուռուցքային զանգվածները՝ կատարելով մաքսիմալ ցիտոռեզեկցիա:



Նկար 3. Ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների ապրելիությունը ռեցիդիվից հետո (PPS)՝ կախված second look վիրահատությունից

Միևնույն ժամանակ նշվում է, որ վիրահատությունները կրում են տրավմատիկ բնույթ, հաճախ տեխնիկապես դժվար իրականացվող են և հղի են հետվիրահատական բարդությունների մեծ տոկոսով: Աշխատությունների մեծ մասում հաշվի չի առնվում ռեցիդիվի տեսակը, ինչը՝ մեր կարծիքով, լուրջ բացթողում է: Մեր վերլուծությունը ցույց տվեց, որ second look վիրահատությունը արդարացված է պլատին զգայուն ռեցիդիվի ժամանակ, ուստի՝ տվյալ ռեցիդիվի տեսակի դեպքում, բուժումը հնարավորինս պետք է կրի կոմբինացված բնույթ՝ վիրահատություն + դեղորայքային թերապիա կամ դեղորայքային թերապիա + վիրահատություն: Պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվի ժամանակ բուժման հիմնական մեթոդը պետք է լինի դեղորայքային թերապիան, իսկ պրոցեսի տարածման գնահատումը, ռեցիդիվի հյուսվածաբանական վերիֆիկացիան նպատակահարմար է իրականացնել ռադիոլոգիական հետազոտությունների և/կամ լապարասկոպիայի միջոցով:

Շարունակելով վերլուծությունը, մենք նաև գնահատել ենք առաջին գծի հակառեցիդիվային քիմիաթերապիայի ռեժիմի ընտրության կարևորությունը, ներառելով նաև թիրախային թերապիայի ազդեցությունը պլատինի նկատմամբ զգայուն ռեցիդիվների բուժման արդյունքների վրա: Հետազոտության ընթացքում վերլուծվել է որպես առաջին գծի հակառեցիդիվային թերապիա օգտագործվող առավել հաճախ կիրառվող և հասանելի սխեմաների արդյունավետությունը:

Ըստ այդմ՝ առավել արդյունավետ սխեման հանդիսանում է Գեմցիտաբին + Ցիսպլատին, որի կիրառման դեպքում եռամյա ապրելիությունը կազմել է 33,3%, իսկ հնգամյան՝ 13,3%: Հաջորդ արդյունավետ սխեման է Պակլիտաբեթել + Կարբոպլատին զուգակցումը՝ 29,2% եռամյա և 12,5% հնգամյա ապրելիությամբ:

Եռամյա ապրելիությունը Գեմցիտաբին + Կարբոպլատին սխեմայով բուժման դեպքում կազմել է 28,6%, սակայն հնգամյա ապրելիությունը 0%:

Մեր կողմից վերլուծվել են նաև ավելի հազվադեպ կիրառվող դեղորայքային սխեմաները, որոնցից հարկ ենք համարում նշել լիպոսոմային Դոքսոռուբիցին + Կարբոպլատին ռեժիմը: Հիվանդների փոքր թիվը, ում նշանակվել է այս սխեման, պայմանավորված է տվյալ դեղամիջոցի (pegylated liposomal doxorubicin - PLD) բարձր արժեքով: Պետք է գիտակցել, որ, ի թիվս այլ գործոնների, հակառեցիդիվային բուժման ռեժիմի ընտրության վրա ազդում է նաև դեղամիջոցների մատչելիությունն ու հասանելիությունը:

Եռամյա և հնգամյա ապրելիության ցուցանիշները էապես բարելավել են թիրախային թերապիայի կիրառման շնորհիվ: Այսպես, Բևացիզումաբի զուգակցումը Պակլիտաքսել + Կարբոպլատին սխեմայի հետ, ավելացնում է եռամյա ապրելիությունը գրեթե 2 անգամ, կազմելով՝ 55,6% ընդդեմ 29,2% -ի, իսկ հնգամյա ապրելիությունը ավելանում է 3,6 անգամ՝ կազմելով 44,4% ընդդեմ 12,5%-ի: Ի շնորհիվ թիրախային թերապիայի զուգակցման՝ Գեմցիտաբին + Կարբոպլատին ռեժիմի հետ, եռամյա ապրելիությունը հաջողվում է երկարացնել 2,3 անգամ, 66,7% ի համեմատ 28,6%-ի: Հնգամյա ապրելիությունը տվյալ հիվանդների մոտ կազմել է 16,7%, այն դեպքում, երբ առանց թիրախային թերապիայի տվյալ սխեմայի կիրառման պարագայում որևէ հիվանդի մոտ չի գրանցվել հնգամյա ապրելիություն: Ստացված տվյալները վիճակագրորեն հավաստի են, եռամյա ապրելիության համար՝ $p=0,008$, հնգամյա ապրելիության համար՝ $p=0,03$: Այսպիսով, թիրախային թերապիայի կիրառումը հակառեցիդիվային բուժման առաջին գծում հնարավորություն է տալիս զգալիորեն բարձրացնել պլատին զգայուն ռեցիդիվներով ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները:

Աշխատանքում գնահատվել է նաև բուժման վրա օբյեկտիվ պատասխանի հաճախականությունը. միջազգային չափանիշների համաձայն այս գնահատականը կատարվել է 3 կուրսից հետո: Ամենահաճախակի ռեմիսիան 3 կուրս հետո դիտվել է Ցիսպլատին պարունակող սխեմաների կիրառման դեպքում: Առավել հաճախ օբյեկտիվ պատասխան է գրանցվել Գեմցիտաբին + Ցիսպլատին և Դոքսետաքսել + Ցիսպլատին համադրումներից հետո՝ համապատասխանաբար 66,7%: Համեմատաբար հազվադեպ օբյեկտիվ պատասխանի տոկոս է դիտվել Ցիսպլատին չպարունակող սխեմաների դեպքում. Պակլիտաքսել + Կարբոպլատին՝ 35,1% և Գեմցիտաբին + Կարբոպլատին՝ 44,7%: Հետևաբար, Ցիսպլատինի կիրառումը ձվարանների քաղցկեղի պլատին զգայուն ռեցիդիվների բուժման մեջ առավել քան արդարացված է:

Վերլուծել ենք նաև պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների եռամյա ապրելիության ցուցանիշները՝ կախված սխեմաների և կուրսերի քանակից: Ըստ մեր տվյալների՝ սխեմաների թվի աճի հետ մեկտեղ աճում է եռամյա ապրելիության ցուցանիշը: Չնայած դիտարկումների փոքր քանակի՝ պետք է նշել, որ ապրելիության լավագույն ցուցանիշները ստացվել են այն հիվանդների խմբում, ովքեր անցել են 5 և ավելի քանակի քիմիաթերապիայի սխեմաներ: Մեր

եզրահանգումները համապատասխանում են մի շարք հեղինակների կարծիքին, որ սխեմաների քանակի ավելացումը նպաստում է ռեցիդիվներով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների բարելավմանը:

Ոչ պակաս կարևոր է քիմիաթերապիայի կուրսերի քանակի հարցը: Մեր հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ քիմիաթերապիայի կուրսերի քանակի աճի հետ մեկտեղ ավելանում է բուժման արդյունավետությունը: Եթե 1-2 կուրս ստացողների մոտ եռամյա ապրելիությունը կազմել է 14%, իսկ 3-4 կուրսերի դեպքում՝ 27%, ապա 5 և ավել կուրս ստացած հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշը կազմել է 36%: Այս արդյունքները հաստատում են բազմաթիվ ուռուցքաբանների այն կարծիքը, ովքեր ընդունում են քիմիաթերապիայի 6 կուրսը՝ որպես ստանդարտ բուժման ծրագիր:

Գործնական առումով անկասկած հետաքրքրություն է ներկայացնում ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների քիմիաթերապիայի մեկնարկի ժամկետների հարցը: Այս առումով վերլուծել ենք ռեցիդիվներով հիվանդների եռամյա ապրելիությունը՝ կախված Ca-125 տիտրի մակարդակից, որը հաստատվել է ռեցիդիվի բուժումից առաջ: Առկա տեսակետները հակասական են. ոմանք անհրաժեշտ են համարում անհապաղ սկսել հակաուռուցքային թերապիա՝ հաշվի առնելով CA-125-ի աճի հիվանդության հետագա առաջընթացի միջև հնարավոր կապը: Մյուսները, թերևս, հակված են կարծելու, որ այն դեպքում, երբ հիվանդը որևէ գանգատ չունի հիվանդության դրսևորումների հետևանքով, և ինքնին, հիվանդության դրսևորումներ չունի ոչ կլինիկորեն, ոչ ռադիոլոգիապես, բուժումը կանխավ սկսելն արդարացված չէ: Ըստ մեր հետազոտության արդյունքների՝ ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվով հիվանդների եռամյա ապրելիության ցուցանիշները օնկոմարկեր CA125-ի մինչև 400 մակարդակի դեպքում էապես չեն տարբերվում, այնինչ 400-ից բարձր մակարդակի դեպքում կտրականապես վատթարանում են ($p = 0,05$): Հետևաբար, տիտրի 400-ից բարձր մակարդակը հանդիսանում է հիվանդության ռեցիդիվի անհապաղ բուժման ցուցում: Հաշվի առնելով ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների բուժման երկու ռազմավարական նպատակներից մեկը՝ կյանքի որակի բարելավումը, կարելի է միանշանակ պնդել, որ բուժումը չհիմնավորված սկսելու դեպքում (մինչև 400) մենք միայն կվատթարացնենք այն քիմիաթերապիայի անբարենպաստ երևույթների պատճառով:

Պլատին ռեզիստենտ ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվներն ամենաանբարենպաստն են կանխատեսման և թերապիայի արդյունավետության տեսանկյունից: Հետևաբար, այս տեսակի ռեցիդիվների դեղորայքային թերապիան մնում է ժամանակակից ուռուցքաբանության ամենադժվար և խնդրահարույց հարցերից մեկը: Հիվանդության ռեցիդիվը տեղի է ունենում պլատինային թերապիայի առաջին գծից անմիջապես հետո կամ կարճ ժամանակահատվածում, ինչից ենթադրվում է, որ պլատին պարունակող դեղամիջոցների հետ համակցված թերապիան այլևս չի կարող հանգեցնել երկարաժամկետ արդյունքների բարելավման, այլ բացառապես կավելացնի տոքսիկությունը՝ ծանրացելով հիվանդի սոմատիկ վիճակը: Վերլուծությունը ցույց է տվել, որ պլատին

պարունակող սխեմաների արդյունավետությունն առնվազն չի զիջում պլատին չպարունակողներին, հետևաբար պլատինի ածանցյալներ պարունակող սխեմաների կիրառումը այս տեսակի ռեզիդիվների ժամանակ միանգամայն ընդունելի են:

Վերլուծության արդյունքում ստացված տվյալները առաջ են բերում մի շարք եզրահանգումներ. կարծում ենք, որ ռեզիդիվների ներկայումս ընդունված դասակարգումը, որը հաշվի է առնում միայն պլատինային դեղամիջոցների նկատմամբ զգայունությունը, ունի որոշակի պայմանական բնույթ՝ սահմանափակելով պլատինային դեղամիջոցների կիրառումը ռեզիդիվների բուժման ընթացքում: Այս բաժանման հիմնական չափանիշը, վերջին հաշվով, հանդիսանում է ոչ թե բուն ուռուցքի զգայունությունը, այլ ռեզիդիվի ի հայտ գալու պահը առաջնային բուժումից հետո: Կարծում ենք, որ ռեզիդիվների դասակարգման անվանումը ըստ տեսակների պետք է իր մեջ արտացոլի ժամանակային գործոնը, այն է՝ «ուշ ռեզիդիվ» (ընդունված որպես «պլատին զգայուն» տեսակ՝ 6 ամսից ավել ինտերվալով), «վաղ ռեզիդիվ» (պլատին ռեզիստենտ՝ 6 ամսից պակաս ինտերվալ), ինչպես նաև տեղին է օգտագործել «կայծակնային ռեզիդիվ» (ռեզիդիվի ի հայտ գալը առաջնային բուժման ֆոնին): Լիպոսոմալ Դոսքսոռուբիցին Կարբոպլատին և Գեմցիտաբին + Տիպլատին սխեմաներով բուժված բոլոր հիվանդների մոտ գրանցվել է օբյեկտիվ պատասխան: CAP սխեման ստացող հիվանդներից յուրաքանչյուր երկրորդի մոտ դիտվել է ռեմիսիա: Գեմցիտաբին մոնոթերապիա ստացող ոչ մի հիվանդի մոտ օբյեկտիվ պատասխան չի գրանցվել, սակայն Գեմցիտաբինի և Բևացիզումաբի համակցման դեպքում, օբյեկտիվ պատասխան գրանցվել է յուրաքանչյուր հիվանդի մոտ: Նվազագույն ռեմիսիայի տոկոսը նկատվում էր Պակլիտաքսել + Կարբոպլատին սխեմայից հետո՝ 14,3%: Կարելի է եզրակացնել, որ այս ցուցանիշով նույնպես արձանագրվում է պլատին պարունակող սխեմաների որոշակի առավելություն:

Այնուամենայնիվ, պետք է ընդունել, որ դեղամիջոցներից ոչ մեկը չի ապահովում պլատին ռեզիստենտ ձվարանների քաղցկեղի ռեզիդիվների բուժման բարձր և տևական էֆեկտիվություն:

Կատարված աշխատանքի արդյունքների հիման վրա հնարավորություն է ստեղծվել կազմել ձվարանների քաղցկեղի ռեզիդիվներով հիվանդների վարման ալգորիթմ և մշակել մի շարք գործնական առաջարկություններ, որոնք կնպաստեն ձվարանների ռեզիդիվող քաղցկեղի բուժման օպտիմալացումը:

ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ

1. Պլատին զգայուն ռեզիդիվներով հիվանդների եռամյա ապրելիության մակարդակը 1,3 անգամ, իսկ հնգամյան՝ 1,6 անգամ բարձր է՝ համեմատ պլատին ռեզիստենտ ռեզիդիվների:
2. Պլատին զգայուն ռեզիդիվներով հիվանդների ապրելիության վրա ազդող ամբարենպաստ պրոգնոստիկ գործոն է՝ 40-ից բարձր տարիքը, մինչևեռ

պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում՝ 40-ից ցածր տարիքը: Երկու տեսակի ռեցիդիվների դեպքում անբարենպաստ գործոններ են հանդիսանում նաև ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը, ինչպես նաև հիվանդության տարածված փուլը (III, IV):

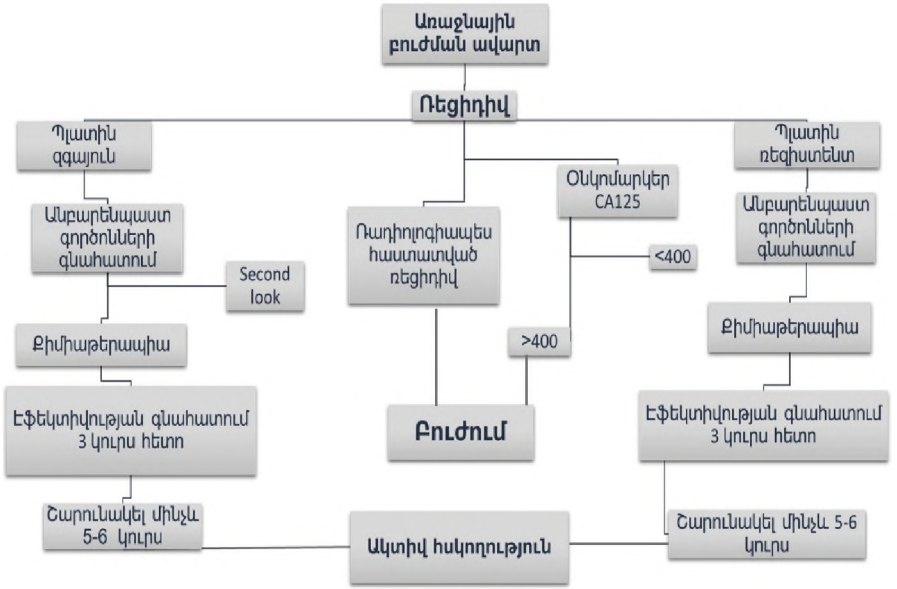
3. Ուռուցքային մարկեր CA125-ի 400U/mL-ից ցածր տիտրի դեպքում խորհուրդ է տրվում սահմանել ակտիվ հսկողություն, իսկ 400U/mL-ից բարձր մակարդակը հանդիսանում է հիվանդության ռեցիդիվի անհապաղ բուժման ցուցում:
4. Պլատին զգայուն ռեցիդիվների բուժման ժամանակ կիրառվող էֆեկտիվ զուգակցումներն են՝ Գեմցիտաբին + Յիսպլատին (mPFS 15,5ամիս), Պակլիտաքսել + Կարբոպլատին (mPFS 18,6ամիս) և Գեմցիտաբին + Կարբոպլատին (mPFS 17,5 ամիս) սխեմաները: Կուրսերի օպտիմալ քանակը պետք է լինի 5 և ավելի:
5. Պլատին պարունակող սխեմաները կարող են կիրառվել ձվարանների քաղցկեղի պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում, քանի որ դրանց արդյունավետությունն առնվազն չի զիջում պլատին չպարունակողներին:
6. Second look վիրահատությունները բարելավում են պլատին զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները 1,6 անգամ, այն դեպքում, երբ պլատին ռեզիստենտ խմբում ապրելիության վրա ազդեցություն չունեն:
7. Ձվարանների քաղցկեղի պլատին զգայուն ռեցիդիվի դեպքում բուժումը պետք է կրի կոմբինացված բնույթ՝ վիրահատություն + դեղորայքային թերապիա, իսկ պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների ժամանակ բուժման դեղորայքային թերապիան հանդիսանում է որպես հիմնական մեթոդ:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ձվարանների քաղցկեղի բուժման պլանավորման համար անհրաժեշտ պայման է հանդիսանում դրանց հստակ բաժանումը տեսակների՝ կախված առաջնային բուժումից հետո ռեմիսիայի տևողությունից՝ պլատին զգայուն և պլատին ռեզիստենտ:
2. Ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների բուժման մարտավարությունը մշակելիս կարևոր է հաշվի առնել մի շարք պրոգնոստիկ անբարենպաստ գործոնների ազդեցությունը կյանքի տևողության վրա, մասնավորապես՝ տարիքը, հիվանդության փուլը, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը, ռեցիդիվի տեղակայումը, օնկոմարկերների մակարդակը:
3. Պլատինի նկատմամբ զգայուն ռեցիդիվներով հիվանդների մոտ առավել արդյունավետ սխեմաներն են հանդիսանում Գեմցիտաբին + Յիսպլատին և Պակլիտաքսել + Կարբոպլատին զուգակցումները:
4. Պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվների դեպքում առավել արդյունավետ սխեմաներն են հանդիսանում Յիկլոֆոսֆամիդ + Դոքսոռուբիցին + Յիսպլատին, ինչպես նաև Գեմցիտաբին + Կարբոպլատին զուգակցումները:

5. Թիրախային թերապիայի կիրառումը հակառեցիդիվային բուժման առաջին գծում հնարավորություն է ընձեռում զգալիորեն բարձրացնել պլատին զգայուն ռեցիդիվներով ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները:
6. Քիմիաթերապիայի կուրսերի օպտիմալ քանակը պետք է լինի հինգ և ավելի թե՛ պլատին զգայուն, թե՛ պլատին ռեզիստենտ ռեցիդիվներով հիվանդների համար, քանի որ կուրսերի քանակի ավելացումը հանգեցնում է հնգամյա և եռամյա ապրելիության ցուցանիշների բարելավմանը:
7. Ձվարանների քաղցկեղի պլատին զգայուն ռեցիդիվների բուժման տակտիկան մշակելիս, պետք է հաշվի առնել second look վիրահատությունների, կիրառման հնարավորությունը օպտիմալ ցիտոտոքսիկոցիայի նպատակով:
8. Ռեցիդիվների դասակարգման անվանումը՝ ըստ տեսակների, պետք է իր մեջ արտացոլի ժամանակային գործոնը, այն է «ուշ ռեցիդիվ» (ընդունված որպես «պլատին զգայուն» տեսակ՝ 6 ամսից ավել ինտերվալով), «վաղ ռեցիդիվ» (պլատին ռեզիստենտ՝ 6 ամսից պակաս ինտերվալ) և «կայծակնային ռեցիդիվ» (ռեցիդիվի ի հայտ գալը առաջնային բուժման ֆոնին):

Ձվարանների կրկնվող քաղցկեղով հիվանդների կառավարման ալգորիթմ



ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ՀՐԱՊԱՐԱԿՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐ

1. **А.Г. Джилавын. Л.А. Арутюнян** Пути повышения эффективности комбинированного лечения рака яичников. II ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ, 22–24 июня, 2016, Стр 199
2. **А.Г. Джилавын. Л.А. Арутюнян, Г.А. Джилавын.** Факторы, влияющие на радикальность хирургического лечения больных диссеминированными формами рака яичников. Евразийский журнал онкологии и клинической медицины, 2018, N 1, стр. 60-65
3. **Լ.Ա. Հարությունյան.** Թիրախային թերապիայի և իմունաթերապիայի դերը ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղի բուժման մեջ. Հայաստանի բժշկագիտություն, 2023, №4, 41-48 էջեր, [DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-41](https://doi.org/10.54503/0514-7484-2023-63.4-41)
4. **Լ.Ա. Арутюнян, Г.А. Джилавын.** Рецидивы рака яичников, классификация, общие принципы лечения (обзор литературы). Медицинская наука Армении, 2023, №2, с. 3 -11, [DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.2-3](https://doi.org/10.54503/0514-7484-2023-63.2-3)
5. **L. Harutyunyan.** Modern approaches to the systemic treatment of recurrent ovarian cancer. THE NEW ARMENIAN MEDICAL JOURNAL, vol.17(3), p 110-118: DOI: <https://doi.org/10.56936/18290825-2023.17.f-110>
6. **Lilit Harutyunyan, Evelina Manvelyan, Nune Karapetyan, Samvel Bardakhchyan, Aram Jilavyan, Gevorg Tamamyan, Armen Avagyan, Liana Safaryan, Davit Zohrabyan, Narine Movsisyan, Anna Avinyan, Arevik Galoyan, Mariam Sargsyan, Martin Harutyunyan, Hasmik Nersoyan, Arevik Stepanyan, Armenuhi Galstyan, Samvel Danielyan, Armen Muradyan, Gagik Jilavyan.** A Survival Analysis of Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Based on Relapse Type: A Multi-Institutional Retrospective Study in Armenia. Curr Oncol. 2024;31(3):1323-1334. Published 2024 Mar 4. [doi:10.3390/currenconcol31030100](https://doi.org/10.3390/currenconcol31030100)

ЛИЛИТ АРМЕНОВНА АРУТЮНЯН

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ 228 больных с рецидивами рака яичников. Все больные по типу рецидивов разделены на группы с платиночувствительными, платинорезистентными и платинорезистентными рецидивами. Последние две группы, согласно международным рекомендациям, примерно одинаковым подходам к лечению, течению заболевания и прогнозу объединены в одну группу под названием платинорезистентные рецидивы. Все факторы разделены на три группы: факторы, характеризующие пациента (возраст, сопутствующие заболевания), факторы, характеризующие особенности опухоли (стадия, локализация метастазов) и факторы, характеризующие лечение (схемы химиотерапии, количество курсов, количество схем, наличие second-look операции, уровень онкомаркеров).

Трехлетняя общая выживаемость всех пациентов, включенных в исследование, с момента постановки диагноза была достаточно высокой – 64,5%, пятилетняя выживаемость составила 35,5%. В то время как трехлетняя и пятилетняя выживаемость с момента рецидива составила 29,8% и 15%, соответственно.

Число больных с платиночувствительными рецидивами составило 186 (81,6% обследованных), у 42 (18,4%) больных диагностирован платинорезистентный тип рецидивирования. Как трех- так и пятилетняя выживаемость больных с платиночувствительными рецидивами была соответственно в 1,3 и 1.6 раз выше по сравнению с больными с платинорезистентными рецидивами ($p < 0,000$).

Анализ показал, что пятилетняя выживаемость зависит не только от типа рецидива, но и от ряда других факторов.

В частности, одним из факторов, значительно влияющим на выживаемость является возраст пациенток – для платиночувствительных рецидивов неблагоприятным является возраст старше 40 лет, а для платинорезистентных – до 40 лет. Неблагоприятными факторами для обоих типов рецидивирования, существенно снижающими показатели пятилетней выживаемости, является наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, и т.д.) и поздние стадии (III и IV), установленные при первичном поступлении.

Одним из спорных вопросов при планировании лечения рецидивов рака яичников следующий – является ли титр СА - 125 показателем к началу

химиотерапии подобных больных. Проведенный анализ показал, что при показателях титра до 400U/mL необходимо налюдение за больным, при титре свыше 400U/mL рекомендуется немедленное начало лечения, поскольку в данном случае отмечается резкое ухудшение показателей выживаемости.

Кроме того, мы установлено, что при платиночувствительных рецидивах наиболее эффективным являются сочетания гемцитабин+цисплатин, паклитаксел+цисплатин и гемцитабин+карбоплатин. Количество курсов должно составлять пять и более. Трех- и пятилетняя выживаемость значительно улучшилась при использовании таргетной терапии. Так, сочетание бевацизумаба со схемой Паклитаксел + Карбоплатин увеличивает трехлетнюю выживаемость почти в 2 раза, составляя 55,6% против 29,2%, а пятилетняя выживаемость увеличивается в 3,6 раза, составив 44,4% против 12,5%.

При платинорезистентных рецидивах оправдано применение препаратов платины, которые, по крайней мере, не уступают по эффективности бесплатиновым. В связи с этим появляются некоторые вопросы относительно принятой классификации рецидивов. Мы считаем, что классификация рецидивов должна отражать не чувствительность к химиопрепаратам, а временной фактор, то есть «поздний рецидив» (принимается как «платиночувствительный» тип с интервалом более 6 мес), «ранний рецидив» (платинорезистентный с интервалом менее 6 мес) и «молниеносный рецидив» (появление рецидива на фоне первичного лечения).

Операции Second look, по нашим данным, в 1,6 раз повышают показатели выживаемости при платиночувствительных рецидивах и не оказывают существенного влияния на показатели эффективности при платинорезистентных рецидивах. Следовательно, при платиночувствительных рецидивах лечение должно носить комбинированный характер – операция + химиотерапия, в то время как при платинорезистентных рецидивах лекарственная терапия должна стать основным методом лечения.

Полученные в результате нашей работы практические рекомендации, позволяют повысить эффективность лечения больных рецидивами рака яичников.

Предложен алгоритм ведения и лечения больных с рецидивами рака яичников.

LILIT HARUTYUNYAN

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF RECURRENT OVARIAN CANCER

SUMMARY

An analysis of 228 patients with recurrent ovarian cancer was conducted. All patients were stratified into groups with platinum-sensitive, platinum-resistant, and platinum-refractory, based on the type of relapse. According to international recommendations and approximately the same approaches to treatment, course of the disease, and prognosis, the last two groups were combined into platinum-resistant groups. We divided all factors into three groups. factors characterizing the patient (age, concomitant diseases), factors characterizing tumor features (stage, localization of metastases), and factors characterizing the treatment (regimens of chemotherapy, number of cycles, number of regimens, presence of second-look surgery, level of tumor markers).

The three-year overall survival rate of all patients, included in the study from the time of diagnosis, was quite high at 64.5%, the five-year survival rate was 35.5%. In comparison, the three-year and five-year survival rates from relapse were 29.8% and 15%, respectively.

The number of patients with platinum-sensitive relapse was 186 (81.6%), and 42 (18.4%) patients were diagnosed with a platinum-resistant type of relapse. Both the three- and five-year survival rates of patients with platinum-sensitive relapse were 1.3 and 1.6 times higher, respectively, compared with patients with platinum-resistant relapse ($p < 0.000$). The analysis showed that five-year survival depends not only on the type of relapse but also on some other factors.

In particular, one of the factors that significantly influences survival is the age of patients - for platinum-sensitive relapses, the unfavorable age is over 40 years, and for platinum-resistant ones - up to 40 years. Unfavorable factors for both types of relapses, which significantly reduce five-year survival rates, are the presence of concomitant diseases (diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, etc.) and late stages of the disease (III and IV) at initial admission.

One of the controversial problems when planning treatment for recurrent ovarian cancer is whether the rising CA-125 is an indication for starting chemotherapy. The analysis showed that when the level is lower than 400U/mL, monitoring of the patient is required; in contrast, when the level is higher than 400U/mL, immediate initiation of treatment is recommended, since in this case we noted a sharp deterioration in survival rates.

During our study, we found that the most effective combinations for platinum-sensitive relapse are Gemcitabine + Cisplatin, Paclitaxel + Cisplatin, and Gemcitabine + Carboplatin. The number of cycles must be five or more. Three- and five-year survival rates have improved significantly with targeted therapy. Thus, the combination of Bevacizumab with the Paclitaxel + Carboplatin regimen increases three-year survival by almost 2 times, 55.6% versus 29.2%, and five-year survival increases by 3.6 times, 44.4% versus 12.5%.

In case of platinum-resistant relapse, the use of platinum drugs surprisingly was justified, being at least as effective as platinum-free regimens. In this regard, some questions arise about the accepted classification of relapses. We believe that classification of relapses by type should reflect not the sensitivity to chemotherapy, but the time factor, that is, “late relapse” (taken as a “platinum-sensitive” type with an interval of more than 6 months), “early relapse” (platinum-resistant with an interval of less than 6 months) and “lightning relapse” (the appearance of a relapse during primary treatment).

According to our data, second-look operations increase survival rates for platinum-sensitive relapses by 1.6 times and do not significantly affect the effectiveness rates for platinum-resistant relapses.

Therefore, the treatment of the platinum-sensitive relapse should be a combination of surgery and systemic therapy; while for platinum-resistant relapses, only systemic therapy should be the main method of treatment.

The practical recommendations obtained as a result of our work will improve the effectiveness of the treatment of recurrent ovarian cancer.

An algorithm for the management and treatment of patients with recurrent ovarian cancer is proposed.

