

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՆԴՐԱՆԻԿ ՅՈՒՐԻԿԻ ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

ՀԱՍՏ ԱՂՈՒ ՏԵՂԱՅԻՆ ՏԱՐԱԾՎԱԾ ՔԱՂՑԿԵՂԻ (T4)  
ՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ

ԺԴ.00.15 – «Վիրաբուժություն» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների  
թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2024

---

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. М. ГЕРАЦИ

АНДРАНИК ЮРИКОВИЧ АЛЕКСАНИЯН

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО  
РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (T4)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности

14.00.15 – «Хирургия»

ЕРЕВАН – 2024

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊԲՀ գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2019 թ. ապրիլի 3-ի թիվ 2 նիստում:

**Գիտական ղեկավար՝** **բ.գ.դ. Ա.Մ. Սահակյան**

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**  
**բ.գ.դ. Ա.Ս. Հակոբյան**  
**բ.գ.դ. Ա.Մ. Աղավելյան**

**Առաջատար կազմակերպություն՝** **«Էրեբունի» բժշկական կենտրոն ՓԲԸ**

Պաշտպանությունը կայանալու է 2024 թ. հոկտեմբերի 4-ին ժամը 15:30-ին Երևանի Մ.Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի 027 – «Վիրաբուժություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:  
Սեղմագիրն առաքված է 02 սեպտեմբեր 2024թ.:

**027 – «Վիրաբուժություն»  
մասնագիտական խորհրդի  
գիտական քարտուղար՝**



**բ.գ.դ. Ի.Է. Մալխասյան**

---

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного совета ЕрГМУ им. М.Гераци 3 апреля 2019 г. /протокол № 2/.

**Научный руководитель:** **д.м.н. А.М. Саакян**

**Официальные оппоненты:**  
**д.м.н. А.С. Акопян**  
**д.м.н. А.М. Агавелян**

**Ведущая организация:** **ЗАО Медицинский Центр «Эребуни»**

Защита диссертации состоится 4 октября 2024 г. в 15:30 часов на заседании специализированного совета 027– «Хирургия» Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М.Гераци по адресу: 0025, Ереван, ул. Корюна 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М.Гераци.

Автореферат разослан 2 сентября 2024 г.

**Ученый секретарь  
Специализированного  
совета 027 – «Хирургия»**



**д.м.н. И.Э.Малхасян**

## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ամբողջ աշխարհում ուռուցքային հիվանդությունների մեջ կոլոռեկտալ քաղցկեղը ըստ տարածվածության զբաղեցնում է 3-րդ տեղը՝ զիջելով տղամարդկանց մոտ թոքի, իսկ կանանց մոտ՝ կրծքագեղձի քաղցկեղներին: Ուռուցքների մեծ մասը տեղակայվում են հաստ աղու տարբեր հատվածներում: Վերջին տասնամյակում նկատվում է վերջիններիս բուժման արդյունքների զգալի բարելավում՝ պայմանավորված սքրինինգային ծրագրերի լայն կիրառմամբ, ախտորոշման եղանակների բարելավմամբ, մուլտիմոդալ բուժմամբ, արդյունավետ քիմիա- և թարգեթ (թիրախային) թերապիաների օգտագործմամբ: Դժբախտաբար, հիվանդների գրեթե 15%-ի մոտ հիվանդությունը հայտնաբերվում է հարաբերական ուշ փուլերում, երբ ուռուցքի տեղային զգալի տարածումը դժվարացնում է արդյունավետ բուժման կազմակերպումը՝ բերելով անբավարար արդյունքների: «Հաստ աղու տեղային տարածված քաղցկեղ» (ՀՏՏՔ) հասկացությունը շարունակում է մնալ վիճարկելի մասնագիտական գրականությունում: Եթե որոշ հեղինակներ այս խմբում ներառում են միայն հաստ աղու քաղցկեղի T4 փուլի տեղային տարածված դեպքերը, ապա մյուսները սրանց գումարում են նաև  $\geq 5$ մմ էքստրամուրալ ինվազիայով T3 փուլի ուռուցքները:

ՀՏՏՔ-ով հիվանդների մոտ ստանդարտ կիրառվում է մուլտիմոդալ բուժումը, որի հիմնական և կարևորագույն բաղադրիչն է հանդիսանում վիրահատական բուժումը: Համարվում է, որ միայն ուռուցքի ամբողջական հեռացումն է (ըստ հյուսվածաբանական հետազոտության) թույլ տալիս հասնել բուժման հուսալի ուռուցքաբանական արդյունքների: Նման արմատական վիրահատական մոտեցումը հաճախ պահանջում է իրականացնել բազմաօրգան մասնահատումներ (FOU), որոնց տրավմատիկ բնույթը նպաստում է այս խմբի հիվանդների մոտ հետվիրահատական բարդությունների ցուցանիշի բաժրացմանը և համապատասխան մահճակալային օրերի քանակի ավելացմանը: Վերջիններս իրենց հերթին ավելացնում են բուժման ծախսերը, ուշացնում ադյուվանտ քիմիաթերապիայի իրականացումը, մեծացնում հիվանդության կրկնությունների հավանականությունը, վատացնում բուժման հեռավոր արդյունքները: Ասվածի հետ կապված, մասնագիտական գրականությունում շարունակվում են վիճարկվել բազմաթիվ հարցեր՝ կապված ՀՏՏՔ-ով հիվանդների վիրահատական բուժման (հաստ աղու մասնահատման և լիմֆադենեկտոմիայի ծավալների), հետվիրահատական բարդությունների կանխորոշիչ գործոնների, հիվանդության տեղային և հեռավոր ռեցիդիվների առաջացման և հիվանդության ելքի վրա ազդող բնութագրերի վերաբերյալ:

Այս հետազոտությամբ ՀՏՏՔ-ով հիվանդների վիրաբուժական բուժման արդյունքների հիման վրա ուսումնասիրվել և գնահատվել են դեմոգրաֆիկ, կլինիկա-լաբորատոր, ներվիրահատական, ինչպես նաև հյուսվածաբանական գործոնների ազդեցությունը վիրահատական բուժման վաղ արդյունքների, հետվիրահատական բարդությունների, հիվանդության կրկնության և բուժման ուռուցքաբանական արդյունքների վրա:

### **Հետազոտության արդիականությունը**

Հիվանդության կանխատեսումը ՀՏՏՔ-ի ժամանակ շարունակում է մնալ անբավարար՝ պայմանավորված հետվիրահատական բարդությունների բարձր տոկոսով, տեղային և հեռավոր ռեցիդիվների (ախտադարձերի) հաճախակի զարգացման հետևանքով: Սույն հետազոտությունում իրականացվել է կլինիկա-ախտաբանական և լաբորատոր բնութագրերի վերլուծություն՝ վերը բերված բացասական զարգացումների կանխատեսման հնարավորությունները բարելավելու, բուժման ավգորիթմը կոռեկցիայի ենթարկելու և հիվանդության կանխատեսումը բարելավելու նպատակով: Աշխատանքում իրականացվել է խորացված վիճակագրական վերլուծություն, միա- և բազմագործոն վիճակագրական վերլուծության միջոցով, որոշվել են անկախ գործոններ, որոնք թույլ են տալիս ադեկվատ և ճշգրիտ պլանավորել վիրահատական բուժումը: Բացի այդ, համեմատվել են վիրահատական ընթացքի մի շարք առանձնահատկություններ (լիմֆադենեկտոմիայի ծավալը, աղիքային

անաստամոզների ձևավորման առանձնահատկությունները և այլն), որոնք ունեն պրակտիկ նշանակություն և կարող են առաջարկ հանդիսանալ այս ախտաբանությամբ զբաղվող վիրաբուժական կլինիկաներում կիրառման համար:

### **Հետազոտության նպատակը և խնդիրները**

Աշխատանքի նպատակն է հաստ աղու տեղային տարածված քաղցկեղի բուժման անմիջական և հեռավոր արդյունքների բարելավումը:

### **Հետազոտության խնդիրներն են՝**

1. Ուսումնասիրել և արձանագրել բազմաօրգան մասնահատումներից հետո բուժման անմիջական արդյունքների (հետվիրահատական բարդություններ) վրա ազդող գործոնները:
2. Վերլուծել իրականացվող լիմֆադենեկտոմիաների ծավալի ազդեցությունը հիվանդների անմիջական և հեռավոր արդյունքների վրա:
3. Ուսումնասիրել իրականացվող մասնահատումների ժամանակ մեր մոտեցումների արդյունավետությունը իրականացվող աղիքային բերանակցումների և կիրառվող կարի եղանակների հետ:
4. Հայտնաբերել հիվանդության կրկնությանը նպաստող անկախ գործոնները:
5. Վերլուծել հիվանդների ապրելիության վրա անկախ ազդող բնութագրերը:

### **Աշխատանքի նորոյթը**

- Առաջին անգամ ՀՀ-ում հարաբերական մեծ կլինիկական նյութի վրա ուսումնասիրվել են ՀՏՏԲ-ի վիրահատական բուժման մոտակա (վիրաբուժական) և հեռավոր (օնկոլոգիական) արդյունքները;
- Վերլուծվել են ՀՏՏԲ-ով հիվանդների հետվիրահատական բարդությունների վրա ազդող գործոնները, նրանց կախատեսման հնարավորությունները և ԲՕՄ-ների իրականացման արդյունավետությունը;
- Մշակվել է մասնահատումների իրականացման տեխնիկական ալգորիթմ, որը թույլ է տալիս ապահովել միջամտության բավարար ծավալ և արմատականություն, կրճատել վիրահատության տևողությունը, բարելավել բուժման անմիջական և հեռավոր արդյունքները;
- Հիվանդության ախտադարձի առաջացումը նվազեցնելու համար ուսումնասիրվել և որոշակիացվել են նրա հաճախականության վրա ազդող գործոնները ու տրվել իրականացվող լիմֆադենեկտոմիաների ծավալների հիմնավորում;
- Ներկայացվել են անկախ պրոզնոստիկ (կանխատեսող) բնութագրեր, որոնց միջոցով հնարավոր է ՀՏՏԲ-ով հիվանդների մոտ պլանավորել համարժեք վիրահատական և մոլտիմոդալ բուժում:

**Աշխատանքի փորձաքննությունը** տեղի է ունեցել ԵՊԲՀ գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2023 թ. նոյեմբերի 30-ի թիվ 6 նիստում: Ատենախոսական հետազոտության արդյունքները և դրանց վերլուծությունը 07.07.2023թ ներկայացվել է «Հայաստանի 6-րդ միջազգային բժշկական համագումարին» և 05.02.2023թ. «Հայկական ուռուցքաբանական երրորդ կոնգրեսին»:

### **Հրատարակություններ**

Ատենախոսության թեմայով հրատարակվել է 5 տպագիր աշխատանքներ: Տպագրված հոդվածներից 1-ը առանց համահեղինակների է, 2-ը մեջբերվում է «Web of Science», «Scopus», «Pubmed» շտեմարաններում:

## **Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը**

Ատենախոսությունը կազմված է չորս գլուխներից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից ու գրականության ցանկից: Ատենախոսության ծավալը կազմում է 106 էջ, ներառյալ թվով 22 աղյուսակներ, 4 գրաֆիկ:

## **ՀSSՔ-ով հիվանդների վիրահատական բուժման արդի վիճակը (գրականության տեսություն)**

ՀSSՔ-ով հիվանդություն գրանցվում է, երբ ուռուցքը ներառում է որովայնամիզ (T4a) կամ հարևան օրգաններ (T4b), ինչպես նաև առանց ներաճի որովայնամիզ (T3), բայց 5մմ և ավել էքստրամուրալ կոմպոնենտով (Chew M.H. et al., 2012; Sokolov M., 2013; Norgaard A. et al., 2014): Նման հիվանդների բուժումը մնում է վիճարկելի և հաճախ իրարամերժ (Gezen C. et al., 2012; Pellino G. et al., 2018): Նրանց մոտ վիրահատությունը համարվում է առավել արդյունավետ բուժման եղանակ, քանի որ կուրատիվ RO մասնահատումներն ապահովում են հուսալի հեռավոր արդյունքներ: Արմատական մասնահատումների դեպքում բուժման արդյունքները անհետաձգելի և՛ պլանային, ստանդարտ, և՛ բազմաօրգան մասնահատումներից հետո չեն տարբերվում (Chew M.H., 2012): Նման միջամտությունները բավարար արդյունքներ են ապահովում նույնիսկ ռեզիդուար ավշային հանգույցների ախտահարման դեպքերում (Iarkin J.O., OConnell P.R., 2012): Սակայն կարևոր է համարվում վիրահատությունների ստանդարտացման և նրանց տեխնիկայի բարելավման հարցերը, որոնք հնարավոր է լուծել միայն մասնագիտացված կենտրոններում (Poskus E. et al., 2013; Klinsdok M.J. et al., 2014; Kontovounisios C. et al., 2017; Campos F.G. et al., 2011; Mori S. et al., 2015): Ոչ արմատական R1 մասնահատումներ կատարվում են միջինը 13,3% դեպքերում և ավելանում՝ հասնելով մինչև 23,6%, անհետաձգելի մասնահատումների ժամանակ (Kontovounisios C. et al., 2017): Դրանք հաճախ են հիվանդության T4 փուլում, ուռուցքների արյունատար և ավշատար անոթներ ներաճի, նրա բջիջների ցածր տարբերակման և աղու պատի թափաձակման դեպքերում (Khan M.A. et al., 2015):

Ներկայումս հաստ աղու վիրաբուժությունում առաջնահերթությունը տրվում է լապարոսկոպիկ մասնահատումներին, սակայն ՀSSՔ-ի դեպքում այն ցուցված է ընտրողական հիվանդների մոտ (Liu Q. et al., 2018): Պատճառները en bloc ԲՕՄ-ների ընթացքում կոնվերսիաների բարձր քանակն է (5.4-28.2%) (Chan D.K., Tan K.K., 2017; Bellio G. et al., 2017), ներվիրահատական տեխնիկական դժվարությունները, բուժման անբավարար արդյունքները և ուռուցքաբանական ոչ ադեկվատ քլիրինգը (Bretagnol F. et al., 2011; Shukla P.J. et al., 2015): Վերջինս հատկապես ցայտուն է T4b ենթափուլի դեպքում (Kim I.Y. et al., 2016; Shida D. et al., 2018): Հատկապես խիստ սելեկցիա ցուցված է մարմնի զանգվածի բարձր ինդեքսի, T4 կամ N2 կլինիկական փուլի և ուռուցքի  $\geq 6$  սմ չափերի դեպքերում (Elnahas A. et al., 2016; Bellio G. et al., 2017): Ընդհանրապես ՀSSՔ-ի լապարոսկոպիկ մասնահատման հարցը պահանջում է հետազա ուսումնասիրություններ (Yamamoto S. et al., 2014; Elnahas A. et al., 2016; Klaver C.E.L. et al. 2017; Liu Q. et al., 2018):

Ախտահարված շրջանի ավշային հանգույցների ներգրավումը ուռուցքային գործընթաց հանդիպում է 57% հիվանդների մոտ՝ կախված հիվանդության T փուլից և ուռուցքային բջիջների տարբերակման աստիճանից (Betge J. et al., 2012): Համարվում է, որ գործընթացի ճիշտ փուլավորման համար անհրաժեշտ է ուսումնասիրել 12-ից ոչ պակաս հանգույցներ (Stracci F. et al., 2016): Գտնում են, որ ՀSSՔ-ի դեպքում 12 ու ավել ավշահանգույցների հեռացումը բարելավում է հիվանդությունից ազատ և ուռուցք-սպեցիֆիկ ապրելիության ցուցանիշները (Gonen M. et al., 2009): Միևնույն ժամանակ հիվանդության T4 և N2 փուլերը բացասական գործոններ են հիվանդությունից ազատ ապրելիության համար (Thota R. et al., 2014): Ըստ բազմագործոն վերլուծության՝ նման հիվանդների ապրելիության վրա անկախ ազդող գործոններ են ուռուցքի տեղակայումը, նրա T փուլը, 12 և ավել ավշահանգույցների հեռացումը և

մասնահատման ծավալը (Lyyke J. et al., 2016): Սակայն ըստ Ahmed S. et al., (2016) T4 փուլում ավշային համակարգի 90% ճշգրտությամբ գնահատումը պահանջում է 21-ից ոչ պակաս հանգույցների ուսումնասիրություն, իսկ Dowing S.R. et al. (2010) բավարար են համարում 15-ից ոչ պակաս հանգույցները: Գտնում են, որ եթե ուսումնասիրվել է 10 և պակաս հանգույց, նույնիսկ մետաստազների բացակայության դեպքում, անհրաժեշտ է կիրառել ադյուվանտ քիմիաթերապիա (Gonen M. et al., 2009): Հեղինակները ռեցիդիվների կանխատեսման գործում կարևորում են մետաստատիկ ավշահանգույցների քանակը ու նրանց հարաբերակցության ինդեքսը (ԱՀՀ, ախտահարված հանգույցների հարաբերությունը հեռացրածներին) (Lyyke J. et al., 2016): Իր հերթին D3 ԼԱԷ-ի կլինիկական նշանակությունը մնում է վիճարկելի (Kotake K. et al., 2014) և նման ծավալի ԼԱԷ խորհուրդ է տրվում իրականացնել ուռուցքի T3/T4 և N1/N2 կլինիկական փուլերի, CEA-ի >40ng/ml, ալբումինի <34g/dl մակարդակների, ուռուցքային բջիջների ցածր տարբերակման և դիֆուզ մետաստազների դեպքերում (Chew M.H., 2012):

Ըստ Campos F.G. et al. (2011)՝ հետվիրահատական բարդությունները ՀՏՏՔ-ով հիվանդների մոտ կազմում են 25,6%, իսկ վաղ մահացությունը՝ 3.3%: Ծանր բարդությունների (4,3%) դեպքում մահացության ցուցանիշը աճում են մինչև 6% (Chew M.H. et al., 2012): Ըստ Hoffmann M. et al. (2012)՝ հետվիրահատական բարդությունների ցուցանիշն ավելի բարձր է՝ 34,6%, սակայն վաղ մահացությանը ԲՕՄ-ներից և ստանդարտ մասնահատումներից հետո գրեթե նույնն է՝ համապատասխանաբար 7,7% և 8,9%:

Հիվանդության ախտադարձերը (ռեցիդիվները) հանդիպում են 7-33% դեպքերում և առավել հաճախ զարգանում են վիրահատությունից հետո առաջին 5 տարում: Նպաստող գործոններ են համարվում հիվանդության II (T3-T4 N0) և III (TXN+) փուլերն ու ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը: Եթե II փուլում դրանք կազմում են 18,2%, ապա III փուլում՝ 54,5% (Park J.H. et al., 2015): Առավել հաճախ արտահայտվում են օրգանի ախտահարմամբ (յարդ, թոքեր կամ որովայնամիզ), և միայն 8% դեպքերում տեղային աճով (Shao Y.C. et al., 2013; Hosseini S. et al., 2018): Վաղ կրկնություններին նպաստում են խթանող պատի խորը ախտահարումը (T4), բարձր N փուլը, արյունատար անոթ ներաճն ու յարդի մետաստատիկ ախտահարումը: Ուշ կրկնությունները հաճախ են  $\leq 50$ մմ չափերի ուռուցքի, նրանց բջիջների ցածր տարբերակման, որովայնամզի ախտահարման, քիմիաթերապիայի բացակայություն դեպքերում (An M.S. et al., 2015; Hosseini S. et al., 2018): Ռեցիդիվների ռիսկը հատկապես բարձր է առաջին 0.5-1 տարում, ձախակողմյան տեղակայման, հիվանդության T3-T4 փուլերի, ախտահարված ավշային հանգույցների և ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայության դեպքում (Elferink M.A. et al., 2012): Ըստ այս գործոններով կազմված կրկնության կանխատեսման սանդղակի՝ դրանց հաճախականությունը տատանվում է 2,5-25,1%: Իր հերթին Sugarbaker P.H. (2014) նման ռիսկի գործոններ է համարում իզական սեռը, հաստ աղու աջ կեսի ախտահարումը, ուռուցքի T4 փուլը, ավշահանգույցների ախտահարումը և պերիներալ ներաճը: Ըստ տարբեր հեղինակների նպաստող գործառույթ ունեն նաև ուռուցքի թափաճակումը, սահմանափակ ԼԱԷ, կյանքի անվտանգության առաջնահերթությամբ իրականացված մասնահատումը (ծերունական տարիք կամ հիվանդի ցածր ֆունկցիոնալ հնարավորություններ) (Asano H. et al., 2017) և որովայնի դրական ցիտոլոգիան (Kobayashi H. et al., 2013): Համարվում է, որ հիվանդության կրկնությունները կարող են նվազել առավելագույն լայնածավալ մասնահատման և ադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառման շնորհիվ (Weber T., Link K.H., 2011; Teufel A. et al., 2015; Mirkin K.A. et al., 2017):

Որոշ հեղինակներ ՀՏՏՔ-ով հիվանդների ապրելիության տևողությունը պայմանավորում են հաստ աղու ուռուցքի ներաճի աստիճանով (T), ավշային հանգույցների վիճակով (N), ստացած քիմիաթերապիայով և մետաստազէկտոմիայի հնարավորություններով (Ahmed S. et al., 2016): Այս ցուցանիշը բարձր է, երբ ԱՀՀ-ն  $\leq 0.36$  և կիրառվում է ադյուվանտ քիմիաթերապիա: Դրական ազդեցություն ունի նաև խոշոր անոթների բարձր լիզավորմամբ լայնածավալ ԼԱԷ-ն (Hashiguchi Y. et al., 2011): Ըստ Kobayashi H. et al. (2011)՝ ապրելիությունը առավել բարձր է մեծ քանակի նեզատիվ հանգույցների դեպքում, սակայն նման հիվանդների կանխորոշող

գործոնները քիչ են ուսումնասիրված (Saha A.K. et al., 2011): Հիվանդների ապրելիությունը ցածր է < 38 մմ-ից տրամագծով ուռուցքների և  $\geq 0,06$  ԱՀՀ-ի ցուցանիշով հիվանդների մոտ (Yamanashi T et al., 2018): Այն հատկապես անբավարար է T4 (18%), N2 փուլերում (24%) և շտապ մասնահատումներից հետո (10%) (Shao Y.C. et al., 2013; Perron L. et al., 2015): Հիվանդության տարածված փուլերում (T3-T4, N+, M+) ապրելիությունը հատկապես ցածր է ձախակողմյան ուռուցքներով հիվանդների մոտ (Nahas S.C. et al., 2017):

Այսպիսով նշենք, որ ըստ գրականության ՀՏՏՔ-ով հիվանդների բուժման արդյունքները պայմանավորող գործոնները հակասական են և պահանջում են հետազոտ ուսումնասիրություն: Միանշանակ չեն մոտեցումները մասնահատումների և ԼԱԷ-ի իրատեսական արդյունավետ ծավալների վերաբերյալ: Հակասական տվյալներ են բերվում հետվիրահատական բարդությունների և հիվանդության կրկնությունը նպաստող բնութագրերի վերաբերյալ: Այդ պատճառով ՀՏՏՔ-ով հիվանդների վիրաբուժական և ուռուցքաբանական արդյունքների բարելավմանը ուղղված ներկայացված հետազոտությունը համարում ենք ակտուալ:

### **ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ, ԲՈՒԺՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԸ ԵՎ ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Աշխատանքը ռետրոսպեկտիվ է և ներառում է 2004-2018թթ. վիրաբուժական մեկ բաժանմունքում վիրահատված ՀՏՏՔ-ով 203 հիվանդների տվյալներ: Բոլոր հիվանդների մոտ առկա է հաստ աղու T4 փուլի ադենոկարցինոմա (T4a և T4b ենթափուլերում), հաստատված պաթոմորֆոլոգի կողմից՝ ըստ Ամերիկյան հակաքաղցկեղային միության դասակարգման 8-րդ վարկածի:

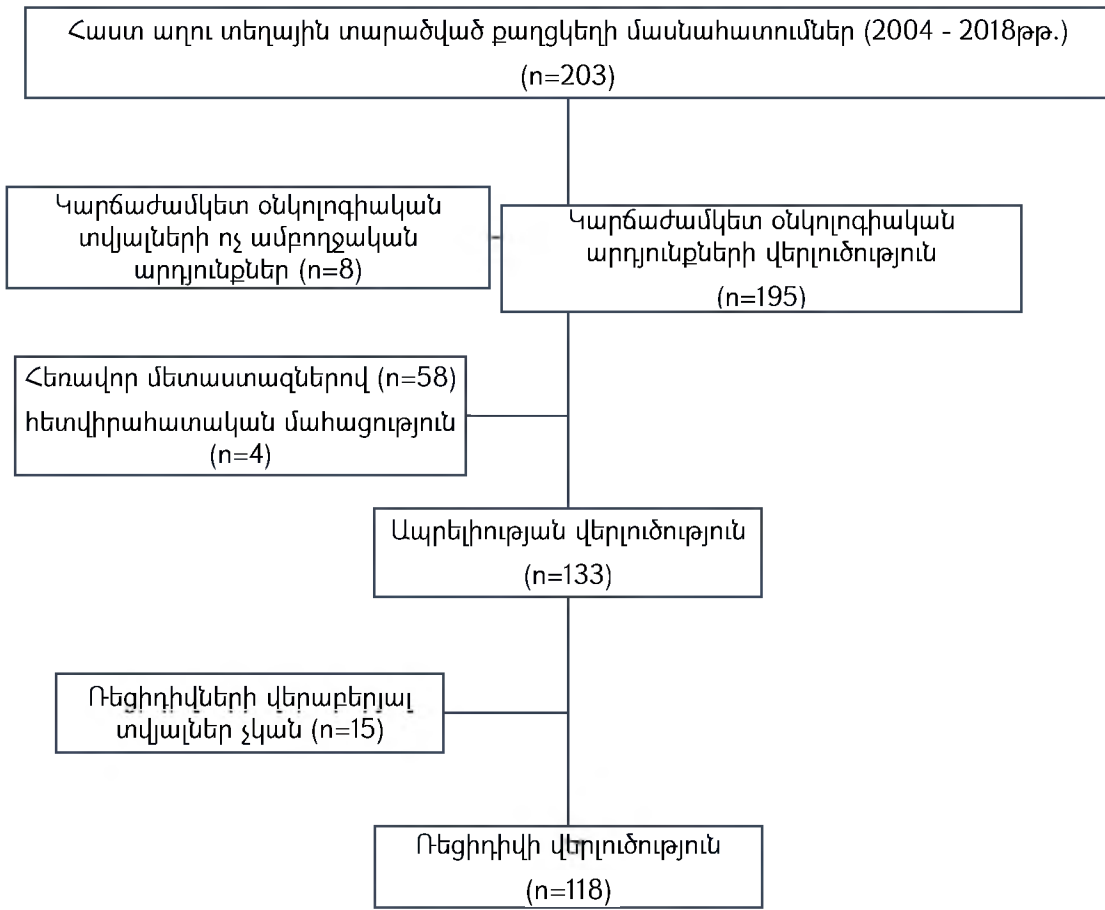
Մխեմա 1-ում բերված են հիվանդների այն տվյալները, որոնք օգտագործվել են հետվիրահատական բարդությունների ու մահացության (կարճաժամկետ արդյունքներ), ռեգիոնար ավշային հանգույցների ախտահարման ու ԼԱԷ-ի ծավալների, հիվանդության վերադարձի և բուժման ելքի վրա ազդող կանխորոշիչ գործոնների ուսումնասիրության համար:

Կախված բազայում տվյալների լիարժեքությունից՝

- հետվիրահատական արդյունքները ուսումնասիրվել են 195 հիվանդների մոտ
- ապրելիության վրա ազդող գործոնները 133 հիվանդների մոտ
- հիվանդության կրկնությունը վերլուծվել է 118 հիվանդների մոտ:

Տվյալների բազայում հետվիրահատական բարդությունները գրանցվել են ըստ Clavien և Dindo դասակարգման: Աշխատանքում ուսումնասիրվել են միայն  $\geq$  II աստիճանի դեպքերը: Ծանր են համարվել  $\geq$  III աստիճանի բարդությունները: Մահացությունը ընդգրկել է բոլոր դեպքերը վիրահատությունից հետո 30 օրերի ընթացքում: Վիրահատված հիվանդների ֆունկցիոնալ ցուցանիշները եղել են նորմայի սահմաններում: Հեռակա մետաստազներով հիվանդները վիրահատվել են միայն շտապ ցուցումներով (արյունահոսություն, անանցանելիություն): Հաստ աղու ստենոսավորում, ինչպես նաև նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա հիվանդների մոտ չեն կիրառվել:

Միևնույն ժամանակ 15 տարիների ընթացքում (2004-2018թթ) վիրաբուժական մասնահատումների տեխնիկան մեր մոտ կրել է որոշակի փոփոխություններ: Նախ 2010թ. հետո աճել է արմատական մասնահատումների քանակը (57.8%,  $P < 0.01$ ), ավելացել են ստանդարտ կոլեկտոմիաները (ՍԿ, 52.6%,  $P < 0.05$ ), նվազել Հարթմանի տիպի վիրահատությունները (1.9%), աճել են ծայրը-ծայրին բերանակցումները (38.4%), որոնք իրականացվել են գրեթե բացառապես միաշարք շարունակական կարի եղանակով (92.7%), ընդլայնվել են ԼԱԷ-ի ծավալները (21 և ավել հանգույցներ, 45.5%,  $P < 0.001$ ): Մինչդեռ հետվիրահատական բարդությունների քանակը չի փոփոխվել, իսկ մահացության ցուցանիշը գրանցել է նվազելու միտում (4.1% և 1.2%,  $P > 0.05$ ): Կտրուկ իջել են հիվանդության կրկնության (6.7%,  $P < 0.001$ ) և ուռուցքի շարունակական աճի (28.8%,  $P > 0.05$ ) ցուցանիշները: ՀՏՏՔ-ով վիրահատվածների միջին ապրելիությունը կազմել է 58 ամիս, իսկ 3, 5 և 10-ամյա ապրելիությունը՝ համապատասխանաբար 58%, 49% և 38%:



**Սխեմա 1. ՀՏՏԲ-ով հիվանդների քանակական տվյալները**

Աշխատանքում միջին թվաքանակական ցուցանիշների համեմատությունը իրականացվել է Ստյուդենթի T-թեստով, իսկ միջին ցուցանիշները՝ Մանն-Ուիլիթսոնի U թեստով: Կատեգորիալ տվյալների համեմատության ժամանակ կիրառվել են Chi-square կամ Ֆիշերի թեստերը: P-value<0.05 դեպքում ստացված տարբերությունները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի: Բինար լոգիստիկ ռեգրեսիոն մոդելն օգտագործվել է հավաստի ազդող բնութագրերի բազմագործոն վիճակագրական վերլուծության համար: Հիվանդների ուռուցքաբանական արդյունքները ուսումնասիրվել են գնահատելով ռեցիդիվների հաճախականության, առանց ռեցիդիվի և ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները: Կիրառվել են բինար լոգիստիկ և Կոքսի ռեգրեսիոն մոդելները: Միջին ընդհանուր ապրելիությունը որոշվել է Կապլան-Մայերի եղանակով: Log-rank թեստն օգտագործվել է տարբեր խմբերի միջև ապրելիության ցուցանիշի համեմատության նպատակով: P-value<0.05 դեպքում ստացված տարբերությունները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի:

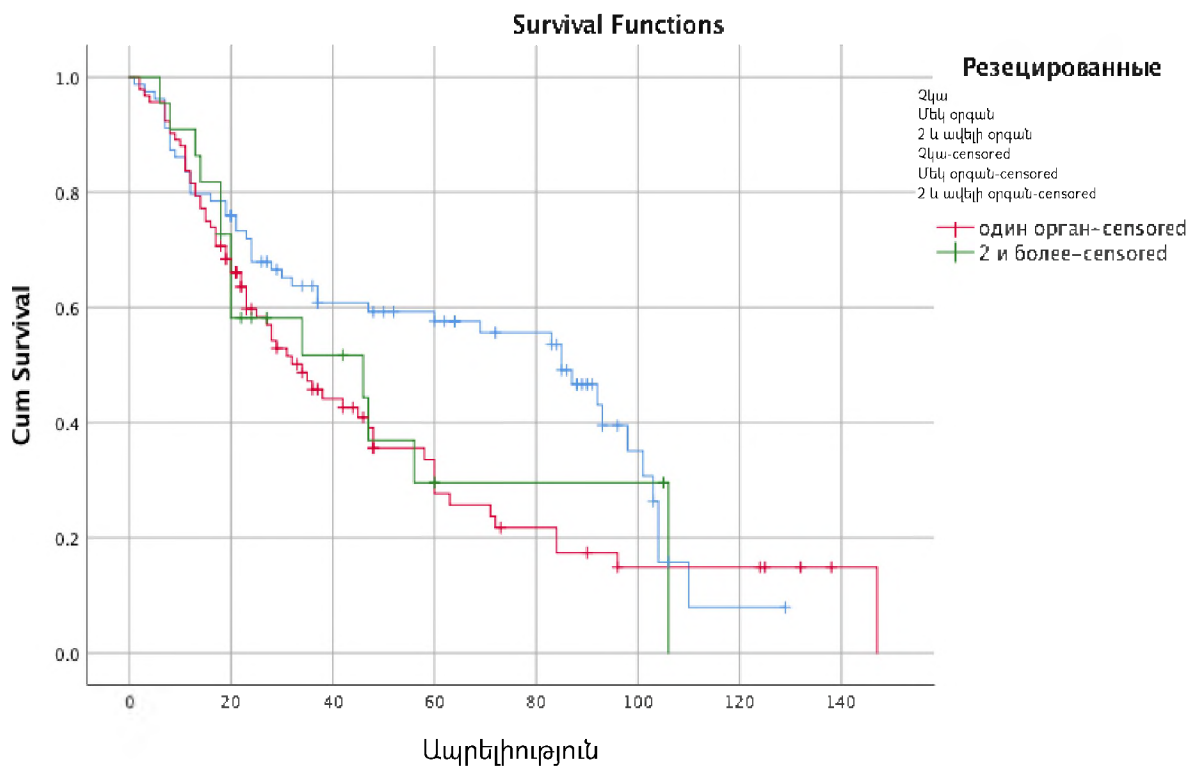


## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

### ՀՏՏՔ-ի վիրահատական բուժումը

Հետազոտվող նյութում ստանդարտ կոլեկտոմիաներ (ՍԿ) իրականացվել են 55.2%, իսկ բազմաօրգան մասնահատումներ (ԲՕՄ)՝ 44.8% հիվանդների մոտ: Ըստ Կլավին-Դինդո դասակարգման  $\geq$ II աստիճան բարդությունները կազմել են 12.3%,  $\geq$ IIIa աստիճան՝ 5.9%, որոնց բերանակցման կարերի անբավարարությունը 4.9%, մահացությունը 2.1%, կլինիկայում հիվանդների գտնվելու միջին տևողությունը եղել է 11 օր:

Լավագույն հեռավոր արդյունքներ գրանցվել են ՍԿ-ներ տարած T4a ենթափուլի հիվանդների մոտ՝ 98 ամիս միջին տևողություն և 60%  $\geq$ 5 տարի ապրելիություն ( $P < 0.01$ , գրաֆիկ 1):



**Գրաֆիկ 1 Հիվանդների ապրելիությունը ըստ մասնահատման տեսակի**

T4b ենթափուլում այդ ցուցանիշները զգալի ցածր են՝ մոտ 30,0%  $\geq$ 5 տարի ապրելիություն և մասնահատված հավելյալ օրգանների քանակով պայմանավորված 34 և 46 ամիս կյանքի միջին տևողություն ( $P > 0.05$ ): Արմատական մասնահատումներ իրականացնելու հնարավորությունը պայմանավորված է ուռուցքային գործընթաց ռեգիոնի խոշոր արյունատար անոթների ներգրվմամբ, հատկապես ԲՕՄ-ների իրականացման ընթացքում: Ըստ մեր դիտարկման՝ խոշոր անոթների ընգրկումը ուռուցքային գործընթացի մեջ հաճախ է ուղեկցում հեռավոր օրգանային կամ որովայնամզի (կարցինոմատոզ) մետաստիկ ախտահարմանը:

ՍԿ և ԲՕՄ տարած հիվանդների մոտ դեմոգրաֆիկ և կլինիկական բնութագրերի ցուցանիշները գրեթե չեն տարբերվում: ԲՕՄ-ների խմբում (աղյուսակ 1) գերակայում է T4b ենթափուլը (94.5%), վիրահատության միջին տևողությունը 40 րոպով երկար է, մահճակալ օրերի միջին քանակը 10 և 11 է: Հատկանշական է, որ հետվիրահատական բարդությունների քանակը 13.4% և 11% է, ավշային (ՈՌ՝ 40.2% և 41.8%) և հեմատոգեն (ՄԻ՝ 31.2% և 25.3%) տարածվածության աստիճանը խմբերում չեն տարբերվում:

## Ըստ մասնահատման տեսակի խմբերում հավաստի տարբերվող բնութագրերը\*

Բնութագրեր	ՍԿ (n=118)	ԲՕՄ (n=91)	P-value
T փուլ, n (%)			<0.01
T4a	74 (66.1%)	5 (5.5%)	
T4b	38 (33.9%)	86 (94.5%)	
Վիրահատության ժամանակ, րոպե, միջին (range)	140 (60-480)	180 (85-390)	<0.01
Մահճակալ օրեր, միջին (range)	10 (5-44)	11 (7-44)	0.04

\* այս և հետագա աղյուսակներում բերվում են միայն վիճակագրորեն հավաստի ազդեցություն կամ արտահայտված կլինիկական միտում ունեցող բնութագրերը:

Հետվիրահատական բարդությունների վրա վիճակագրորեն հավաստի կամ կլինիկորեն արտահայտված աճի միտում ցուցաբերում են (աղյուսակ 2) արական սեռի հիվանդները (72% և 55,1%), ուղեկցող հիվանդությունների քանակը  $\geq 3$  (28% և 10.1%), ձախ կետում տեղակայված ուռուցքները (80% և 55.1%) և էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկումը (28% և 12.9%): Մինչդեռ հիվանդի տարիքը  $\geq 65$ , մարմնի զանգվածի ի բարձր ինդեքսը  $\geq 30$  կգ/մ<sup>2</sup>, ուղեկցող հիվանդությունները, հիվանդների վիճակը ըստ ASA սանդղակի, խթաղու օքստրուկցիան, ուռուցքի չափերը  $\geq 6$  սմ, հիվանդության տեղային, ռեգիոնար և հեռավոր տարածվածությունը չեն նպաստում դրանց զարգացմանը: Կարևոր է նշել, որ ԲՕՄ-ների ընթացքում  $\geq 2$  օրգանների մասնահատումը (12% և 10.1%), կիրառվող ծայրը-ծայրի (բարակ-բարակաղիքային, բարակ-հաստաղիքային կամ հաստ-հաստաղիքային) բերանակցումները (36% և 29.8%) և միաշարք անընդմեջ կարի եղանակը (60% և 76.4%, P=0.13) ևս չեն նպաստում բարդությունների քանակի ավելացմանը:

## ՀՏՏԲ-ով հիվանդների մոտ հետվիրահատական բարդությունները պայմանավորող բնութագրերը

Բնութագրեր	Բարդությամբ (n=25)	Առանց բարդության (n=178)	P-value
Արական սեռ, n (%)	18 (72%)	98 (55.1%)	0.09
Հիվանդությունների քանակը $\geq 3$ , n (%)	7 (28%)	18 (10.1%)	0.02
Ուռուցքի տեղակայում, n (%)			0.05
Աջ կես	5 (20%)	63 (35.4%)	
Ձախ կես	20 (80%)	98 (55.1%)	
Էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկում, n (%)	7 (28%)	23 (12.9%)	0.07

Բազմագործոն ռեգրեսիոն մոդելում բարդությունները պայմանավորող գործոնների վերլուծությունը (աղյուսակ 3) ցույց տվեց, որ ըստ Clavien-Dindo  $\geq$  II աստիճանի բարդությունների հաճախականության վրա անկախ ազդող միակ բնութագիրը դա երեք կամ ավել ուղեկցող

հիվանդություններն են: Նման հիվանդների մոտ բարդությունների զարգացման վտանգը մեծանում է գրեթե 3 անգամ՝ OR 3.1 (1.1-9.2), p=0.038:

Աղյուսակ 3

**Հետվիրահատական բարդությունները պայմանավորող անկախ բնութագրերը՝ ըստ բազմագործոն վերլուծություն**

Անվանում	Odds ratio (95% կոնֆիդենցիալ ինտերվալ)	P-value
Արական սեռ	1.88 (0.7 – 5.04)	0.21
Ուղեկցող հիվանդությունների քանակ $\geq 3$	3.1 (1.1 – 9.2)	0.038
Ձախ կեսի ուռուցքներ	2.2 (0.74 – 6.48)	0.16
Էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկում	1.94 (0.67 – 5.64)	0.22

**ՀSSԲ-ով հիվանդների մոտ ավշային մետաստազավորման վրա ազդող գործոնները**

Ուռուցքների ռեգիոնար մետաստազավորման առանձնահատկությունները վերլուծվել են 195 հիվանդների մոտ 3 խմբերում՝ ըստ ավշահանգույցների ներգրավվածության աստիճանի (աղյուսակ 4): I խմբում ընդգրկված հիվանդները առանց ավշային հանգույցների ախտահարման են (pN0, 42.6%), II խմբում՝ 3-ից ոչ ավել դրական հանգույցներ (pN1, 22.1%) և III խմբում՝ 4 և ավել ախտահարված հանգույցներ ունեցող հիվանդներ (pN2+, 35.3%): Խմբերի համեմատական վերլուծությունը գրանցեց կանցեռ-էմբրիոնալ անտիգենի (CEA) միջին ցուցանիշի (2.6ng/ml, 3.9ng/ml և 7.6ng/ml), կարբոգեն անտիգենի (CA 19-9) միջին ցուցանիշի (5.5ng/ml, 8.6ng/ml և 17.6ng/ml) և էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկման քանակների (22.9%, 4.7% և 7.2%) վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն: Հատկանշական է, որ վերջինս հաճախ է իրկանացվել համեմատաբար բարենպաստ N0 խմբի հիվանդների մոտ:

Աղյուսակ 4

**ՀSSԲ-ով հիվանդների ավշային հանգույցների ախտահարումը հավաստի կանխագուշակող բնութագրերը**

Բնութագրեր	N0	N1	N2+	P-value
CEA, ng/ml, միջին (range)* † ¶	2.6(0.5-181)	3.9(0.6-588.7)	7.6 (0.8-648)	0.005
CA 19-9, U/ml, միջին (range)* † ¶	5.5 (0.1-192)	8.6 (3-722)	17.6 (2-13441)	0.003
Էրիթրոցիտների զանգվածի տրանսֆուզիա (%) * ¶	19 (22.9%)	2 (4.7%)	5 (7.2%)	0.003

Վիճակագրական հավաստի տարբերություն N0 և N1 (\*), N1 և N2 (†), N0 և N2 (¶).

Խմբերում մի շարք օրինաչափություններ գրանցվել են հյուսվածաբանական տվյալների վերլուծության ընթացքում (աղյուսակ 5): N0 խմբում գերակշռում են T4a ենթափուլի հիվանդները (49.4%), հիմնականում բացակայում են մետաստազները (84.3%) և հեռացված ավշային հանգույցների միջին քանակը 12 է: Հիվանդության T4b ենթափուլը հաճախ է N1 և N2+ խմբերում (69.8% և 65.2%), առանց հեռավոր մետաստազների հիվանդները (M0) հաճախ են N1 խմբում (79.1%), իսկ N2+ խմբում նրանք (M1) հանդիպում են 52.2% մոտ: Այս խմբերում հավաստի բարձր

է հեռացված ավշահանգույցների միջին քանակը (17 և 16): Գրանցվել է ուղղակի կապ հեռացված և հայտնաբերված դրական հանգույցների քանակների միջև (համապատասխանաբար՝ 2 և 8): Վերջապես N2+ խմբի հիվանդների ԱՀՀ ցուցանիշը (0.14 և 0.58) հավաստի բարձր է:

Աղյուսակ 5

**ՀՏՏՔ-ով վիրահատվածների հյուսվածաբանական բնութագրի համեմատականը՝ ըստ ավշային համակարգի վիճակի**

Բնութագիր	N0 (n=83)	N1 (n=43)	N2+ (n=69)	P-value
T փուլ, քանակ (%)				0.06
T4a	41 (49.4%)	13 (30.2%)	24 (34.8%)	
T4b	42 (50.6%)	30 (69.8%)	45 (65.2%)	
M փուլ, քանակ (%) † ¶				< 0.01
M0	70 (84.3%)	34 (79.1%)	33 (47.8%)	
M1	13 (15.7%)	9 (20.9%)	36 (52.2%)	
Հեռացված ավշային հանգույցներ, միջին (range) * ¶	12 (1-13)	17 (2-42)	16 (4-37)	<0.01
Դրական ավշային հանգույցներ, միջին (range)	-	2 (1-3)	8 (4-28)	< 0.01
Ավշային հանգույցների հարաբերակցության ցուցանիշ, միջին (SD)	0.00	0.14	0.58	< 0.01

Վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն N0 և N1 (\*), N1 և N2+ (†), N0 և N2+ (¶) միջև

**ՀՏՏՔ-ով հիվանդների մոտ ռեցիդիվների զարգացումը պայմանավորող գործոնները**

Արմատական մասնահատում տարած 118 հիվանդների մոտ հետագա հսկողություն իրականացվել է միջինը 36 ամիս (2-147 ամիս):

Աղյուսակ 6

**ՀՏՏՔ-ով վիրահատվածների մոտ ռեցիդիվների զարգացման վրա հավաստի ազդող գործոնները**

Բնութագրեր	Ռեցիդիվներ (n=62)	Առանց ռեցիդիվ (n=56)	P-value
pT4b փուլ, n (%)	51 (82.3%)	24 (42.9%)	0.001
Բազմաօրգան մասնահատում, n (%)	37 (59.7%)	20 (35.7%)	0.009
Ուռուցքի չափեր ≥ 6սմ, n (%)	50 (80.6%)	52 (92.9%)	0.053
pN փուլ, n (%)			0.021
N0	24 (38.7%)	36 (64.3%)	
N1	20 (32.3%)	10 (17.9%)	
N2	18 (29%)	10 (17.9%)	
Հեռացված ≥ 12 ավշահանգույցներ	24 (38.7%)	39 (69.6%)	0.001
Աղյուվանտ քիմիաթերապիա, n (%)	16 (25.8%)	25 (44.6%)	0.032

Նրանցից 52.5% մոտ, տարբեր ժամկետներում գրանցվել է հիվանդության վերադարձ, որոնց համար նպաստող գործոններ են հանդիսանում հիվանդության pT4b ենթափուլը (82.3%

և 42.9%), N+ փուլը (61.3% և 35.8%), FOU-ները (59.7% և 35.7%), 12 և պակաս ավշահանգույցների հեռացումը (38.7% և 69.6%) և աղյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը (25.8% և 44.6%) (աղյուսակ 6): Իր հերթին ռեցիդիվների աճի արտահայտված կլինիկական միտում է գրանցում ուռուցքների  $\geq 6$ սմ չափերը (80.6% և 92.9%):

Բազմագործոն ռեգրեսիոն մոդելում այս բնութագրերի վերլուծությունը հիվանդության pT4b ենթափուլն ու N+ փուլը ֆիքսեց որպես ռեցիդիվների հաճախականության վրա ազդող անկախ գործոններ (աղյուսակ 7): Գրանցվել է ուղղակի կոռելյացիոն կապ մետաստատիկ ավշային հանգույցների քանակի ու կրկնությունների հաճախականության միջև ( $P < 0.003$ ): Նման կապը FOU-ների կամ աղյուվանտ քիմիաթերապիայի հետ բացակայում է:

Աղյուսակ 7

**ՀSSP-ով վիրահատություններից հետո ռեցիդիվի ռիսկի անկախ գործոնները /բազմագործոն վիճակագրական վերլուծություն/**

<b>Բնութագրեր</b>	<b>Odds ratio (95% CI)</b>	<b>P-value</b>
T4b փուլ (համեմատած T4a)	7.89 (1.66 – 37.54)	0.009
Բազմաօրգան մասնահատումներ (համեմատած ստանդարտ մասնահատումների)	0.39 (0.08-1.88)	0.24
Հայտնաբերված մետաստատիկ ավշային հանգույցներ	0.9 (0.85 – 0.97)	0.003
pN փուլ (համեմատած pN0)		
pN1	6.36 (1.61 – 25.1)	0.008
pN2	4.53 (1.23 – 16.59)	0.022
Աղյուվանտ քիմիաթերապիա	0.47 (0.23 – 1.96)	0.24

Մեր աշխատանքում չհաստատվեց ուռուցքի փոքր չափերի, նրա բջիջների բարձր տարբերակման, դրական ավշային հանգույցների բացակայության,  $\geq 12$  և ավել հանգույցների հեռացման, ԱՀՀ-ի ցածր ցուցանիշի և աղյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառման դրական ազդեցությունը ռեցիդիվից ազատ ապրելիության ցուցանիշի վրա: Մինչդեռ CA 19-9 ուռուցքային մարկերի նախավիրահատական բարձր  $>37$ U/ml մակարդակը (0.008), ուռուցքի ներածը հարևան օրգաններ pT4b ( $P < 0.001$ ), ավշային հանգույցների ախտահարումը pN+ ( $P < 0.01$ ) բացասական են ազդում նրանց վրա: Սակայն բազմագործոն մոդելում նրանցից միայն հիվանդության pT4b ենթափուլը հաստատեց իր անկախ ազդեցությունը ռեցիդիվից ազատ ապրելիության ցուցանիշի վրա:

Տեղային կրկնությունները հանդիպում են միայն 6.8% դեպքերում, մինչդեռ օրգանային մետաստազներն ու որովայնամզի կարցինոմատոզը կազմում են 25.4% և 20.3%: Օրգանային մետաստազների խմբում հավաստի հաճախ են pT4b (76.7%) և N1 ենթափուլերի (36.7%) հիվանդները և FOU-ները (73.3%): Կարցինոմատոզով հիվանդների խմբում գերակշռում են pT4b (87.5%) և N2+ ենթափուլերի (41.6%) հիվանդները: Ռեցիդիվից ազատ հիվանդների խմբում հավաստի բարձր է հիվանդության NO փուլը (64.3%) և հեռացված ավշահանգույցների միջին թիվը (18): Եթե վերջիններիս մոտ աղյուվանտ քիմիաթերապիան իրականացվել է 44.6% դեպքերում, ապա կարցինոմատոզով հիվանդների խմբում միայն 16.7% մոտ ( $P < 0.045$ ): Վաղ կրկնությունները հանդիպում են 22.9% մոտ և նրանց զարգացմանը նպաստում են հիվանդության N2+ փուլը և մետաստատիկ ավշահանգույցների մեծ քանակը: Դրանց կանխատեսման հավաստի բնութագիր է հանդիսանում նախավիրահատական CEA ուռուցքային մարկերի բարձր ցուցանիշը: Ուշ ռեցիդիվները հավաստի հաճախ են NO փուլի հիվանդների մոտ և FOU-ներից հետո, առանց մասնահատված օրգանների քանակի հետ կորրելյացիոն կապի:

## ՀՏՏՔ-ով հիվանդների բուժման կանխատեսման վրա ազդող գործոնները

Բուժման հեռավոր արդյունքները Կապլան-Մայերի և Կոխի վիճակագրական մոդելներում ուսումնասիրվել են ոչ մետաստատիկ 133 հիվանդների մոտ: Ըստ միագործոն վիճակագրական վերլուծության՝ հիվանդների պրոգնոզի վրա արտահայտված բացասական միտում ունեն ճարպակալումն ու աղյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը: Իրենց հերթին CA 19-9 ուռուցքային մարկերի ցուցանիշը  $\geq 37$  U/ml, հիվանդության pT4b ենթափուլը և ռեգիոնար ավշահանգույցների տարածուն ախտահարումը (N2+) ունեն հավաստի ազդեցություն: Կոխի բազմագործոն մոդելում նրանցից միայն CA 19-9 մարկերի նախափորհատական բարձր մակարդակն է ( $\geq 37$  U/ml) հանդիսանում հիվանդության վատ կանխատեսման անկախ գործոն՝ HR 6.1 (1.2 – 30.8), P= 0.03:

Աղյուսակ 8

### Ոչ մետաստատիկ ՀՏՏՔ-ով վիրահատվածների ապրելիության միա- և բազմագործոն վերլուծությունը

Բնութագրեր	Վիճակագրական վերլուծության եղանակը			
	Միագործոն		Բազմագործոն	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Ճարպակալման աստիճան				
Գերքաշ	1.32 (0.63–2.78)	0.46	-	-
Ճարպակալում	1.99 (0.92–4.33)	0.08	-	-
CA 19-9 > 37U/ml	2.41 (1.31–4.43)	<0.005	6.1 (1.2–30.8)	0.03
pT4b (համեմատած T4a)	1.9 (1.16–3.11)	< 0.01	-	-
pN+ (համեմատած N0)				
pN1	1.98 (1.13–3.49)	0.017	-	-
pN2	3.57 (2.02–6.3)	< 0.01	-	-
Աղյուվանտ քիմիաթերապիա	0.48 (0.21–1.1)	0.08	-	-

T4b ենթափուլի հիվանդների միագործոն վերլուծությունը (աղյուսակ 9) ցույց տվեց, որ բուժման արդյունքների կանխատեսման վիճակագրորեն հավաստի բացասական գործոններ են համարվում հիվանդության pN2+ ենթափուլն ու աղյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը (P<0.01 և P= 0.035): Բազմագործոն մոդելում միայն վերջինս է հանդիսանում կանխատեսման նեգատիվ անկախ գործոն (P=0.04), ինչը հաստատում է աղյուվանտ քիմիաթերապիայի կարևոր դերը T4b ենթափուլի հիվանդների համար:

Կարևորելով ավշային համակարգի դերը հիվանդների ապրելիության կանխատեսման գործում՝ մեր կողմից ուսումնասիրվել է ոչ մետաստատիկ T4 փուլի հիվանդների բուժման արդյունքները՝ կախված նրանց վիճակից (աղյուսակ 10): Գրանցվել է հստակ կոռեկցիոն կապ վերջիններիս ախտահարման աստիճանի և ռեգիոնների հաճախականության միջև, որոնք N1 և N2+ փուլերում հանդիպում են 61.8% և 56.6% դեպքերում:

**Ոչ մետաստատիկ T4b ենթափուլում վիրահատվածների կանխատեսման միա- և բազմագործոն վերլուծությունը**

Բնութագրեր	Վիճակագրական վերլուծության եղանակը			
	Միագործոն		Բազմագործոն	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
pN+ (vs N0)				
pN1	2.02 (1.01–4.05)	0.48	0.85 (0.25–2.92)	0.79
pN2	3.9 (1.92–7.96)	< 0.01	1.98 (0.58–6.77)	0.28
Աղյուսակն առ քիմիաթերապիա	0.33 (0.12–0.93)	0.035	0.33 (0.11–0.96)	0.04

Եթե N0 խմբում ապրելիության միջինը 93 ամիս է, ապա 4 ու ավելի դրական հանգույցների դեպքում (N2+) այն նվազում է մինչև 34 ամիս և եթե N0 խմբում 3, 5 և 10 տարի ապրում են հիվանդների, համապատասխանաբար 86.5%, 69,1% և 32.6%, ապա N2+ խմբում միայն 50.0%, 40.0% և 0%: T4a ենթափուլի հիվանդների միջին ապրելիությունը N0 ենթափուլում կազմում է 101 ամիս, 98 ամիս՝ N1 և 54 ամիս՝ N2+ ենթափուլում: Հիվանդների միջին ապրելիությունը ոչ մետաստատիկ T4b N0 ենթափուլում կազմում է 60 ամիս, N1՝ 34 և N2+ ենթափուլերում՝ 25: Ըստ մեր արդյունքների ՀՏՏՔ-ով T4b ենթախմբում հիվանդների մոտ հնարավոր են արմատական (R0) ԲՕՄ-ները:

**Ոչ մետաստատիկ ՀՏՏՔ-ով վիրահատվածների ուռուցքաբանական արդյունքները՝ ըստ ավշային հանգույցների վիճակի**

Բնութագրեր	N0 (n=70)	N1 (n=34)	N2 (n=33)	P-value
Ռեցիդիվների քանակ, n*	24 (34.2%)	21 (61.8%)	19 (56.6%)	-
Ապրելիության միջինը, ամիս <sup>†</sup> + <sup>‡</sup>	93	47	34	< 0.01
3-տարի	86.5%	58.7%	50.0%	-
5-տարի	69.1%	47.1%	40.0%	-
10-տարի	32.6%	9.4%	0%	-

Վիճակագրական հավաստի տարբերություն N0-ի և N1-ի (†) միջև, N1-ի և N2-ի (‡) միջև, N0-ի և N2-ի միջև (¶)

Այսպիսով, 2004-2018թթ. վիրահատված ՀՏՏՔ-ով 203 հիվանդները կազմում են նույն ժամանակաշրջանում հաստ աղու քաղցկեղով մեր բոլոր դեպքերի 42,8%, ինչը բարձր է մասնագիտական գրականության տվյալներից (10.0-13.2%) (Chew M.H. et al., 2012): Այս հանգամանքը պայամանավորված է մեր մոտ առկա կոլոռեկտալ քաղցկեղի վաղ ախտորոշման խնդիրներով: Արմատական մասնահատումները (R0) կազմում են 49.7%, իսկ ԲՕՄ-ները՝ 44.8%: Հաստատվեց արմատական մասնահատումների դրական դերը ՀՏՏՔ-ով հիվանդների մոտ կայուն արդյունքներ ապահովելու գործում: N0 և N+ հիվանդության ենթափուլերում ապրելիության միջինը գրեթե չի տարբերվում՝ 104 և 96 ամիս, ինչպես նաև ՍԿ-ները և ԲՕՄ-ներից հետո՝ 98 և 96 ամիս: Նման հիվանդների բուժումը անհրաժեշտ է կազմակերպել մասնագիտացված բաժանմունքներում, որտեղ բարձր է R0 մասնահատումների քանակը և առավել համակարգված է ներ- և հետվիրահատական ընթացքը: Ասվածը հատկապես կարևոր է մեր նման փոքր երկրների համար, երբ ԲՕՄ-ների իրականացման ոչ բավարար փորձը հաճախ

պատճառ է արմատական մասնահատումներից հրաժարվելու կամ այն ոչ բավարար ծավալով կատարելու համար՝ բերելով բուժման անբավարար արդյունքների:

Ավշային հանգույցների ախտահարում գրանցվել է հիվանդների 57.4% մոտ, ինչը համադրելի է գրականության տվյալների հետ (57.0%): Նրանց ախտահարումը պայմանավորված է միայն հիվանդության T ենթափուլերով (T4a/T4b) և առավել հաճախ է T4b խմբում, որտեղ N1 և N2+ ենթափուլի հիվանդները կազմում են 69.8% և 65.2%: Կոռեկցիոն կապ ուռուցքային բջիջների տարբերակման աստիճանի և ավշային հանգույցների ախտահարման հաճախականության միջև չի հայտնաբերվել: Նախավիրահատական ուռուցքային մարկերների (CA 19-9 և CEA) մակարդակների բարձրացմանը զուգընթաց դիտվում է ավշային հանգույցների ախտահարման և հեռավոր մետաստազների աճ: ՀSSՔ-ով բոլոր հիվանդներին, ըստ հնարավորության, ցուցված է լայնածավալ ԼԱԷ-ն, քանի որ հեռացված հանգույցների և հայտնաբերած դրական ավշային հանգույցների քանակները ցուցաբերում են ուղիղ կոռեկցիոն կապ: Գտնում ենք, որ ՀSSՔ-ով հիվանդների մոտ անհրաժեշտ է հեռացնել 21-ից ոչ պակաս ավշային հանգույցներ՝ հիվանդության ճշգրիտ փուլավորման և բուժման բարձր արդյունքների ապահովման նպատակով: Աշխատանքում չի հայտնաբերվել հեռացված ավշային հանգույցների քանակի հավաստի տարբերություն՝ կախված հիվանդի սեռից, ուռուցքի տեղակայումից, նրա ներածից ավշային կամ արյունատար անոթների:

Ըստ Կլավին-Դինդո դասակարգման՝ II և բարձր աստիճանի բարդությունները վերջին տարիներին ցուցաբերում են նվազման միտում՝ համապատասխանաբար 13.4% և 11%: Նույն դինամիկան գրանցվում է մահացության ցուցանիշներում՝ 4.1% և 1.2%: Հարկ է նշել, որ լայնածավալ ԼԱԷ, ծայրը-ծայրին բերանակցումները և նրանց ժամանակ կիրառվող միաշարք անընդհատ կարի եղանակը ներծծվող կարանյութով չեն ավելացնում բարդությունների և հիվանդանոցային մահացության քանակը:

Հիվանդության կրկնությունները հանդիպում են 52.5% հիվանդների մոտ, ինչը գրականության տվյալներից բարձր է (7-33%): Մեր կողմից կատարված վերլուծությունը չհաստատեց նաև իզական սեռի, ծերունական տարիքի, աջ կետում ուռուցքի տեղակայման, անոթային կամ պերիտոնալ ներածի, բջջային ցածր տարբերակման նշանակությունը հիվանդության ախտադարձի համար: Ըստ մեր տվյալների դրանք հավաստի բարձր են ԲՕՄ-ների ( $P < 0.009$ ), 12-ից պակաս ուսումնասիրված հանգույցների ( $P < 0.001$ ), դրական ռեգիոնար ավշային հանգույցների ( $P < 0.018$ ), pT4b ենթափուլի ( $P < 0.001$ ), pN+ ( $P < 0.021$ ) փուլի, ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայության ( $P < 0.032$ ) դեպքերում: Ըստ բազմագործոն վիճակագրական վերլուծության ռեցիդիվների զարգացման անկախ գործոններ են՝ դրական ավշահանգույցների առկայությունը ( $P < 0.003$ ), pT4b ( $P < 0.009$ ) և pN+ ( $P < 0.008$ ) ենթափուլը: Չհաստատվեց ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայության որպես հիվանդության կրկնության համար նեգատիվ անկախ ազդող գործոնի դերը, ինչը կարող է պայմանավորված լինել նման բուժում ստացած հիվանդների ոչ բավարար քանակով:

Հիվանդությունից ազատ ապրելիության ցուցանիշն ունի հավաստի կոռեկցիոն կապ ուռուցքային CA 19-9 մարկերի, հիվանդության pT4b և pN+ ենթափուլերի հետ: Ըստ բազմագործոն վիճակագրական վերլուծության՝ միայն pT4b ենթափուլն ունի անկախ ազդեցություն հիվանդների ռեցիդիվից ազատ ապրելիության վրա՝ բերելով նրա նվազման: Հասկանալի է, որ այս ենթափուլի հիվանդների մոտ ախտաբանության մեծ տարածվածության հետևանքով հայտնաբերվում է և ուռուցքային CA 19-9 մարկերի բարձր ցուցանիշ, և ռեգիոնար ավշային հանգույցների լայնածավալ մետաստատիկ ախտահարում:

Այս կոնտեքստում կարևոր է նշել ԲՕՄ-ների և լայնածավալ ավշահատման կարևորությունը մասնահատումների արմատականության ապահովման գործում: Գրականությունում նշվում է, որ բուժման արդյունքները լայնածավալ ԼԱԷ-ից հետո հավաստի բարելավվում են, նույնիսկ, եթե կատարվում են որոշ տեխնիկական թերություններով (Kotake K. et al., 2014): Դրանք հատկապես ցուցված են, եթե հիվանդների ուռուցքային CEA մարկերի ցուցանիշը  $>40\text{ng/ml}$ , ալբումինը՝  $\leq 34\text{g/dl}$ , հիվանդությունը T3/T4, և/կամ N1/N2 փուլերում է,



ուռուցքի բջիջները ցածր տարբերակման են, իսկ մետաստազները՝ մասնահատելի (Chew M.H. et al., 2012):

Ըստ Asano H. et al. (2017)՝ ռեցիդիվների 62% հանդիպում են վիրահատությունից հետո մեկ տարվա ընթացքում (վաղ ռեցիդիվ), 24%՝ 1-2 տարիների ընթացքում (միջին տևողության ռեցիդիվ) և 14%՝ 2 տարի անց (ուշ ռեցիդիվ): Մեր հետազոտությունում վաղ ռեցիդիվն առավել բնորոշ է ուռուցքային CEA մարկերի բարձր ցուցանիշով ( $>33.6$  և  $>3.5$ ,  $P=0.08$ ), դրական ավշահանգույցների բարձր միջին ցուցանիշներով ( $P=0.023$ ) և N2+ ենթափուլով ( $P=0.001$ ) հիվանդներին: Չհաստատվեց նաև ուռուցքի տեղակայման և դրանց անոթային ինվազիայի դերը վաղ կրկնությունների դեպքում: Ուշ ռեցիդիվները գերակշռում են N0 ( $P=0.019$ ) փուլով և POU-ներ տարած հիվանդների մոտ ( $P=0.032$ ), սակայն 1 կամ 2 ու ավել հավելյալ օրգանների մասնահատումը կրկնությունների վրա հավաստի ազդեցություն չունեն (P=1.0):

Ըստ գրականության տվյալների՝ ՀSSՔ-ով հիվանդների ապրելիությունը իջնում է կապված դեպի պատ ուռուցքի ինվազիայի աստիճանից (T4՝ 50% և T3՝ 75%), անոթային/ավշային/ պերիտոնեալ ինվազիայից (35%՝ ընդդեմ 80%) և ավշային հանգույցների մետաստազներից (35%՝ ընդդեմ 80%) (Maurer C.A. et al., 2017): Մեր տվյալները հաստատեցին բուժման վատ կանխատեսումը ամոքիչ մասնահատումներից հետո (R1) և դրական ավշային հանգույցների դեպքում: Նշենք նաև, որ ապրելիության ցուցանիշները ամոքիչ (R1) և ցիտոռեդուկտիվ (R2) մասնահատումներից հետո հավաստի չեն տարբերվում ( $P>0.05$ ): Եթե 65 տարեկանից բարձր հիվանդների ապրելիության ցուցանիշի վատ կանխատեսումը հիմնականում պայմանավորված է հիվանդների անբարավար սոմատիկ վիճակով (հաճախ են ոչ արմատական վիրահատությունները), ապա մինչև 40 տարեկանների մոտ՝ հիվանդության ագրեսիվ ընթացքով:

Մեր վերլուծությունը չհաստատեց ապրելիության վրա արական սեռի, աջ կեսում ուռուցքի տեղակայման, նրա չափերը  $<38$  մմ,  $U<C<H\geq 0.06$  բացասական ազդեցությունը: Միևնույն ժամանակ դրական ավշային հանգույցները բացասական են ազդում բուժման հեռավոր արդյունքների վրա: Մենք հաստատում ենք, որ հեռացված ավշային հանգույցների քանակի մեծացմանը զուգընթաց նվազում է մասնահատման գոտում մնացորդային մետաստատիկ հանգույցների քանակը: Ըստ մեր տվյալների, հեռացված հանգույցների քանակի ավելացման հետ աճում է հայտնաբերված դրական հանգույցների քանակը: ՀSSՔ-ով հիվանդների արմատական մասնահատումների ընթացքում հեռացված ավշային հանգույցների նվազագույն քանակը չպետք է լինի 21-ից պակաս:

Միագործոն վիճակագրական վերլուծությունը որպես ՀSSՔ-ով հիվանդների կանխատեսման հավաստի նեգատիվ բնութագրեր գրանցեց հիվանդների ճարպակալումը, ուռուցքային Ca 19-9 մարկերի նախավիրահատական  $>37$  U/ml ցուցանիշը, T4b ենթափուլը և ադյուվանտ քիմիոթերապիայի բացակայությունը: Սակայն ըստ բազմագործոն վիճակագրական վերլուծության տվյալների՝ միայն ուռուցքային Ca 19-9 մարկերի նախավիրահատական  $>37$  U/ml ցուցանիշն է անկախ ազդող գործոն ոչ մետաստատիկ ՀSSՔ-ով հիվանդների կանխատեսման համար: Այս հանգամանքը համարում ենք կարևոր, քանզի այն հնարավորություն է տալիս նախավիրահատական շրջանում ֆիքսել այն հիվանդների շրջանակը, որոնց մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա:

Հաշվի առնելով T4b ենթափուլի հիվանդների վատ կանխատեսումը (պրոգնոզը), նրանց մոտ առանձին իրականացվել է մեկ- և բազմագործոն վիճակագրական վերլուծություն: Ըստ միագործոն վերլուծության՝ հիվանդների հեռավոր արդյունքների վրա բացասական են ազդում, հիվանդության N2+ փուլը և ադյուվանտ քիմիոթերապիայի բացակայությունը: Սակայն բազմագործոն վերլուծության ընթացքում միայն ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունն է անկախ նեգատիվ գործոն նման հիվանդների մոտ և նրանց բուժման հեռավոր արդյունքների բարելավման համար ադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառումը պետք է համարվի պարտադիր:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ուսումնասիրվող խմբում ՀՏՏՔ-ով հիվանդները կազմում են վիրահատվածների 42.8%, ինչը զգալի բարձր է գրականությունում շրջանառվող նմանատիպ ցուցանիշներից:
2. Արմատական վիրահատությունը բերում է ապրելիության նմանատիպ բարձր ցուցանիշների բազմաօրգան մասնահատումներից և ստանդարտ կոլեկտմիայից հետո՝ ավշահանգույցների ախտահարման և դրանց բացակայության դեպքերում: Արմատական մասնահատումների քանակը հնարավոր է բարձրացնել միայն մասնագիտացված բաժանմունքներում:
3. ՀՏՏՔ-ով հիվանդների ավշային հանգույցների ախտահարումը հանդիպում է 57.4% դեպքերում: Այն հատկապես բարձր է T4b-ի ենթախմբում, որտեղ N1 և N2+ փուլերը կազմում են, համապատասխանաբար, 69.8% և 65.2%: Ուռուցքային CA 19-9 և CEA մարկերները ցուցադրում են ուղղակի կոռելյացիոն կապ ավշային հանգույցների ախտահարման աստիճանի և հեռավոր մետաստազների հաճախականության հետ:
4. ՀՏՏՔ-ով հիվանդների մասնահատումների ընթացքում անհրաժեշտ է հեռացնել 21-ից ոչ պակաս ավշային հանգույց, քանի որ կա ուղղակի կապ հեռացված և հայտնաբերված մետաստատիկ հանգույցների քանակների միջև:
5. Բարդությունների քանակը ԲՕՄ-ներից և ՍԿ-ից հետո հավաստի չեն տարբերվում (13.4% և 11%), ծանր բարդությունները կազմում են 7.1% և 4.4%, իսկ խմբերում մահացությունը՝ համապատասխանաբար 0.89% և 3.3%:
6. Հիվանդության կրկնություն դիտվում է 52.5% մոտ: Ըստ միագործոն վերլուծության դրանք հավաստի աճում են ԲՕՄ-ների ( $P < 0.009$ ),  $< 12$  ավշահանգույցներ հեռացման ( $P < 0.001$ ), դրական հանգույցների ( $P < 0.018$ ), pT4b ենթափուլի ( $P < 0.001$ ), pN+ փուլի ( $P < 0.021$ ) և ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայության դեպքերում ( $P < 0.032$ ): Ըստ բազմագործոն վերլուծության դրանց հաճախականության վրա անկախ ազդող գործոններ են՝ դրական ավշային հանգույցները ( $P < 0.003$ ), pT4b ենթափուլը ( $P < 0.009$ ) և pN+ ( $P < 0.008$ ) փուլերը: Իրենց հերթին CA 19-9 մարկերի բարձր ցուցանիշը, pT4b ենթափուլը և pN+ փուլերը նվազեցնում են ռեցիդիվից ազատ ապրելիությունը, սակայն բազմագործոն վերլուծությունը, որպես անկախ նեգատիվ ազդող գործոն, հաստատեց միայն pT4b ենթափուլը:
7. Վաղ ռեցիդիվներին նպաստում են ուռուցքային CEA մարկերի բարձր ցուցանիշները ( $P = 0.08$ ), դրական հանգույցների բարձր միջին թիվը ( $P = 0.023$ ) և հիվանդության N2+ փուլը ( $P = 0.001$ ): Ուշ ռեցիդիվները գերակշռում են ԲՕՄ-ներից հետո ( $P = 0.032$ ) և հիվանդության N0 փուլում ( $P = 0.019$ ):
8. Ըստ Կապլան-Մայերի միագործոն վիճակագրական մոդելի, ՀՏՏՔ-ով հիվանդների ապրելիության վրա հավաստի բացասական են ազդում՝ ճարպակալումը, ( $P < 0.08$ ) նախավիրահատական CA 19-9 մարկերի  $> 37$  U/ml ( $P < 0.005$ ) ցուցանիշը, T4b ենթափուլը ( $P < 0.01$ ) և N+ ( $P < 0.01$ ) փուլը, ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը ( $P < 0.08$ ): Սակայն բազմագործոն վիճակագրական մոդելը միայն ուռուցքային CA 19-9 մարկերի  $> 37$  U/ml ցուցանիշը գրանցեց որպես ապրելիության վրա ազդող անկախ բացասական գործոն ( $P < 0.003$ )
9. Ըստ միագործոն վիճակագրական մոդելի T4b ենթափուլում ապրելիության նեգատիվ արդյունքները պայմանավորում են N2+ փուլը ( $P < 0.01$ ) և ադյուվանտ քիմիաթերապիայի բացակայությունը ( $P < 0.035$ ), ըստ բազմագործոն մոդելի՝ միայն վերջինս է ( $P < 0.04$ ) անկախ ազդող պրոգնոստիկ գործոն: Այս խմբի հիվանդների մոտ ադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառումը պարտադիր է:

## ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Վիրաբուժական մասնահատումները ՀՏՏՔ-ով հիվանդների մոտ հնարավորության սահմաններում պետք է կրեն արմատական բնույթ: Բուժման արդյունքները ամոքիչ և ցիտոռեդուկտիվ վիրահատություններից հետո ցածր են և գրեթե չեն տարբերվում:
2. ՀՏՏՔ-ի վիրահատությունների ժամանակ վիրաբույժը պետք է պատրաստ լինի հեռացնել կամ մասնահատել շրջակա ախտահարված օրգանները և անատոմիական ստրուկտուրաները: ԲՕՄ-ների ընթացքում հավելյալ մասնահատումները չեն ազդում հետվիրահատական բարդությունների և մահացության ցուցանիշների վրա:
3. ՀՏՏՔ-ի վիրահատական բուժումն անհրաժեշտ է իրականացնել մասնագիտացված բաժանմունքներում ԲՕՄ-ների փորձ ունեցող վիրաբույժների մասնակցությամբ: Սուր անանցանելիության դեպքերում ոչ մասնագիտացված բաժանմունքներում առավել արդյունավետ է միջամտությունը ավարտել ստոմայի ձևավորմամբ՝ առանց ախտահարված շրջանի մասնահատման փորձերի:
4. Բավարար արդյունքներ են արձանագրվել ներծծվող կարաթելով միաշարք անընդմեջ եղանակով ձևավորված բերանակցումները, որոնք կարող են կիրառվել և՛ բարակ, և՛ հաստ աղեգալարների վրա: Ցանկալի է ձևավորել ծայրը-ծայրին բերանակցումներ՝ նույնիսկ աջակողմյան հեմիկոլեկտոմիաներից հետո, աղեգալարների տրամագծերի մեծ տարբերության բացակայության դեպքում:
5. Մասնահատումները հնարավորինս պետք է սկսել հիմնական անոթների շրջանի ռիզիկայով և անոթների բարձր լիզավորմամբ, ինչը թույլ է տալիս առավելագույնս լայնածավալ հեռացնել ախտահարված շրջանի ավշային հանգույցները:
6. Ավշահատումների ընթացքում հնարավորության սահմաններում պետք է հեռացվեն շատ քանակի հանգույցներ՝ նպաստելով ախտաբանության ճիշտ փուլավորմանն ու բուժման արդյունքների կանխորոշման բարելավմանը:

## ԳԻՏԱԿԱՆ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐԻ ՑՈՒՑԱԿ

1. A.M.Sahakyan, A.J.Aleksanyan, H.Batikyan, H.Petrosyan, M.A.Sahakyan «Standart and multivisceral colectomy in locally advanced colon cancer», Radiology and Oncology, Radiol Oncol., 2020 Sep; 54(3), p. 341-346
2. A.M.Sahakyan, A.J.Aleksanyan, H.Batikyan, H.Petrosyan, M.A.Sahakyan «Lymph Node Status and Long-Term Oncologic Outcomes After-Colon Resection in Locally Advanced Colon Cancer», Indian Journal of Surgery 84, Published online 27 March 2021, p. 79-85
3. A.M.Sahakyan, A.J.Aleksanyan, H.Petrosyan, H.Batikyan, Sh.Yesayan, M.A.Sahakyan «Recurrence After Colectomy for Locally Advanced Colon Cancer: Experience from a Developing Country», Indian Journal of Surgical oncology, Published: 01 November 2022
4. Ա.Յու.Ալեքսանյան «Հաստ աղու տեղային տարածված քաղցկեղի վիրաբուժական բուժումը», Հայաստանի բժշկագիտություն, N1, 2023, էջ 54-66
5. Ալեքսանյան Ա.Յու., Սահակյան Ա.Մ., Գաբրիելյան Ա.Մ., Սաֆարյան Հ.Հ., Եղիազարյան Հ.Հ., Աքջեյան Ս.Ա., Հարությունյան Գ.Վ., Մարտիրոսյան Ա.Ա. «Հաստ աղու տեղային տարածված (T4) քաղցկեղի բուժման տակտիկան», Հայաստանի 5-րդ Միջազգային Բժշկական համագումար Հուլիս 2019, էջ 288-289

## РЕЗЮМЕ

АЛЕКСАНЯН АНДРАНИК ЮРИКОВИЧ

### ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (Т4)

Хирургическое лечение местно-распространенного рака ободочной кишки (МРРОК) остается сложной проблемой и для обеспечения радикальности нередко требуются травматичные многоорганные резекции (МОР). Их радикализм нередко сомнителен, показатель послеоперационных осложнений высок, рецидивы наблюдаются у более трети больных, а результаты лечения часто неудовлетворительные, особенно у больных с болезнью pT4b. По мнению многих авторов, низкая эффективность лечения во многом обусловлена неоднозначным отношением хирургов к планированию МОР, отсутствием единого мнения относительно предиктивных факторов, определяющих возможность послеоперационных осложнений и рецидивов, а также прогноза болезни.

**Целью** данной работы является улучшение результатов лечения у больных МРРОК (Т4). В исследование включены данные 203 больных со стадией болезни Т4, леченных в МЦ «Канакер-Зейтун» (2004-2009гг.) и МВЦ «АртМед» (2010-2018гг.). У всех опухоли морфологически соответствовали аденокарциномам различной степени дифференциации. Метастазы в лимфоузлах имелись у 57,4%, различного объема радикальные резекции выполнялись у 49,7%, МОР – у 44,8%. Для обеспечения радикальности резекций пред- и интраоперационно важно определение возможности обработки и высокого лигирования крупных сосудов, питающие подлежащие резекции органы, что позволяет корректно планировать ход операции и облегчает резекцию, обеспечивая удаление пораженных органов и должный объем лимфодиссекции в пределах здоровых тканей. При этом, лишь удаление 21 и более узлов позволяет определить степень распространенности процесса и улучшать отдаленные результаты лечения.

Однорядные анастомозы с использованием методики непрерывного шва рассасывающимся шовным материалом особенно эффективны при МОР. При этом у большинства больных применяется методика с формированием анастомозов конец в конец, как на толстой, так и тонкой кишках. Их применение ускоряет ход операции, что важно при МОР и не увеличивает случаи недостаточности швов анастомоза.

Послеоперационные осложнения  $\geq$  II по классификации Калвиен-Диндо у наших больных составляли 12,8%. На их частоту достоверно влияют мужской пол больных, наличие  $\geq$  3 сопутствующих болезней, левосторонняя локализация процесса и количество перелитой крови, однако на многофакторной статистической модели только наличие  $\geq$  3 сопутствующих болезней является независимым прогностическим фактором. Рецидивы заболевания наблюдаются у 52,5% больных, при этом местные рецидивы только у 6,8%. Ранние рецидивы характерны для больных с большим количеством пораженных лимфоузлов, в то время как поздние – чаще встречаются после выполнения МОР. В свою очередь, единственным независимо влияющим на свободной от рецидива выживаемость фактором является стадия болезни pT4b.

Выживаемость больных в среднем составляет 55 мес., с достоверно низким показателем в подгруппе T4b – 37 мес. Результаты во многом определяют радикальность резекции и состояния регионарных лимфоузлов. 5-летние результаты у радикально оперированных больных с неметастатическим раком в стадии T4aN0 составляют 88,4%, а при T4aN1 – 78,8%. В группе T4bN0 5-летняя выживаемость составила 79,4%, а при T4bN1 – лишь 4,4%. Для последней группы адъювантная химиотерапия обязательна для улучшения прогноза. Считаем, что результаты лечения этого контингента больных можно улучшить, только концентрируя их в специализированных клиниках, в которых количество радикальных резекций значительно больше.

## RESUME

ANDRANIK Y. ALEKSANYAN

### OPTIMIZATION PATHWAYS FOR SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED (T4) COLON CANCER

Surgical treatment of locally advanced colon cancer (LACC) remains a complex problem, with the frequent need for traumatic multi-organ resections (MOR) to ensure radicality. The radicality of such resection is often questionable, with high rates of post-operative complications, disease recurrence in more than a third of patients, and unsatisfactory long-term treatment outcomes, especially in patients with pT4b stage. It is the opinion of many authors that the low effectiveness of treatment in these patients is due to equivocal approach of surgeons to MOR planning as well as lack of universal view on prognostic factors determining the rate of post-operative complications, recurrences and long-term outcomes of treatment.

**The aim** of this study was to improve treatment outcomes in patients with LACC (T4). The study included data of 203 patients with disease stage T4 who received surgical treatment in «Kanakaner-Zeytun» Medical Center (2004 – 2009) and «ArtMed» Medical Center (2010–2018) in Yerevan, Armenia. All patients had tumors with morphological characteristics of adenocarcinoma in different degrees of differentiation. They underwent different volume resections, with 49.7% radical, 44.8% MOR, and with lymph node involvement in 57.4%. To ensure radicality of resection, pre- and postoperative evaluation of possibility to ligate large vessels supplying organs to be resected was performed. This helps planning the intervention and facilitates resection by ensuring removal of affected organs within healthy tissue limits and an adequate volume of lymph node dissection. According to our data, only removal of 21 and more nodes allows an accurate evaluation of disease advancement degree and an improvement of long-term outcomes.

It should be noted that using a single-layer anastomosis with continuous suturing method using dissolvable stitches is especially effective in MOR. The method of end-to-end anastomosis formation can be used in all anastomosis types, both on small and large intestines. Their use does not increase the rate of anastomotic suture dehiscence while shortening operation time which is especially important in MOR.

The rate of post-operative complications  $\geq$ II by Clavien-Dindo classification was 12.8%. This rate is significantly dependent on male sex, presence of  $\geq$ 3 comorbidities, left-sided disease and the amount of blood transfusions, although the only independent prognostic factor in multivariate regression model was the presence of 3 or more comorbidities. Recurrence was detected in 52.5% of patients, with only 6.8% being local. Early recurrence was characteristic in patients with higher numbers of affected lymph nodes, while late recurrences were more frequent after MOR. The only independent predictor for recurrence-free survival was pT4b stage of disease.

Our patients had mean survival of 55 months, and this indicator was significantly lower in T4b subgroup – 37 months. The results largely depend on the radicality of resection and regional lymph node involvement. In particular, the 5-year survival in patients with stage T4aN0 non-metastatic cancer who underwent radical surgery was 88.4% and in stage T4aN1 it was 78.8%. This rate was 79.4% in the T4bN0 group and only 4.4% in the T4bN1 group. In the latter patient group chemotherapy was an independent prognostic factor. We conclude that the outcomes of this patient population can only be improved by providing their care in specialized clinics with a larger experience in radical resections.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. B.', is located in the lower right quadrant of the page. The signature is fluid and cursive, with the first letter 'R' being particularly large and stylized.