

ՀՏԴ 616-006+615.28

Համակարգային բորբոքային մարկերները՝ որպես կոլոռեկտալ քաղցկեղի ապրելիության կանխորոշիչ գործոններ

Ս.Գ. Բարդախյան^{1,2}, Ա.Հ. Տանանյան¹, Ս.Գ. Մխիթարյան⁴,
Դ.Գ. Զոհրաբյան^{1,2,3}, Լ.Լ. Սաֆարյան^{1,2}, Ա.Տ. Ավագյան³,
Լ.Ա. Հարությունյան³, Ջ.Խ. Առաքելյան²

¹Երևանի պետական բժշկական համալսարանի օնկոլոգիայի ամբիոն,
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2,

²Առողջապահության նախարարության պրոֆ. Յոլյանի անվ.
արյունաբանական կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7,

³Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ,
0052, Երևան, Հասրաթյան փ., 9,

⁴Բերդի զինվորական հոսպիտալ, 4201, Բերդ, Մանուկյան փ., 25

Բանալի բառեր. կոլոռեկտալ քաղցկեղ, համակարգային բորբոքային պատասխան, նեյտրոֆիլ/լիմֆոցիտ հարաբերակցություն, լիմֆոցիտ/մոնոցիտ հարաբերակցություն, թրոմբոցիտ/լիմֆոցիտ հարաբերակցություն

Ներածություն

Կոլոռեկտալ քաղցկեղը (ԿՌՔ) աշխարհում ամենատարածված չարորակ ուռուցքներից մեկն է: Տարեկան գրանցվում է ԿՌՔ-ի մինչև 1.8 միլիոն նոր դեպք ողջ աշխարհում: Քաղցկեղների տարբեր տեսակների մեջ այն 3-րդ տեղում է՝ ըստ հանդիպման հաճախության և 2-րդ տեղում՝ ըստ մահացության [23]: ՀՀ-ում նույնպես ԿՌՔ-ն ամենահաճախ հանդիպող չարորակ ուռուցքներից մեկն է: Ըստ հիվանդացության՝ այն 3-րդ տեղում է տղամարդկանց մոտ և երկրորդ տեղում՝ կանանց մոտ: 2018թ. ՀՀ-ում ախտորոշվել է ԿՌՔ-ի 680 նոր դեպք[1]:

ԿՌՔ-ով հիվանդների ապրելիությունը և բուժման արդյունավետությունը տատանվում են կախված բազմաթիվ գործոններից: Նույնիսկ ԿՌՔ-ի միևնույն փուլի դեպքում տարբեր հիվանդներ ունենում են տարբեր ապրելիություն: Ներկայումս կատարվում են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ ԿՌՔ-ի դեպքում հնարավոր պրոգնոստիկ և

պրեդիկտիվ գործոնները հայտնաբերելու նպատակով: Մշակվում են զանազան պրոգնոստիկ գնահատման համակարգեր: Որպես կանխորոշիչ գործոններ ընդունվում են տարիքը, սեռը, ուռուցքի տեղակայումը, տարբերակվածության աստիճանը, ուռուցքի հյուսվածքաբանական տեսակը, մի շարք գենետիկ գործոններ և այլն [2,6,11,12,22]: Ըստ մի շարք հետազոտությունների տվյալների՝ այդպիսի կանխորոշիչ ցուցանիշների շարքին է պատկանում նաև ուռուցքային պրոցեսի նկատմամբ օրգանիզմի առաջացրած համակարգային բորբոքային պատասխանը: Որքան արտահայտված է ուռուցքի հանդեպ օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը, այնքան ավելի բարձր է ուռուցքի կրկնվելու կամ պրոգրեսիայի հավանականությունը [8,13,15]:

Ուռուցքային պրոցեսի հանդեպ օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը գնահատելու համար հիվանդի արյան մեջ որոշվում են մի շարք ցուցանիշներ, որոնք կոչվում են բորբոքային մարկերներ: Այդպիսի մարկերներ են պլազմայում C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակը, հապտոգլոբինի մակարդակը, արյան մեջ լեյկոցիտների և նրա տարբեր բաղադրիչների քանակը, թրոմբոցիտների քանակը և նրանց տարբեր հարաբերակցությունները [7,15]: Այդ ցուցանիշները վիրահատելի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ հնարավոր է հսկել վիրահատական բուժումից առաջ և հետո: Նրանց նախաավիրահատական մակարդակը, վիրահատությունից հետո դիտվող փոփոխությունները ունեն կարևոր պրոգնոստիկ նշանակություն: Մա ճիշտ է ոչ միայն ԿՌՔ-ի, այլև բազմաթիվ այլ ուռուցքների դեպքում:

Այս հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ նախաավիրահատական բորբոքային մարկերների մակարդակը և նրանց ազդեցությունը հիվանդության կրկնողության և ապրելիության ցուցանիշների վրա:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտված հիվանդների պոպուլյացիան

Այս ռետրոսպեկտիվ հետազոտության համար մենք հավաքագրել ենք 2011-2018թթ. ԿՌՔ ախտորոշմամբ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում վիրահատական բուժում ստացած II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդներին: Հետազոտության մեջ ներառվել են 01.2011թ.-ից հետո բուժում ստացած հիվանդները, և միայն նրանք, որոնց դեպքում ԿՌՔ-ն ախտորոշվել է մինչև 01.07.2018թ.: Հետազոտվել են այդ ընթացքում ԿՌՔ-ով բոլոր հիվանդների հիվանդության պատմությունները: Ստացված արդյունքներից հանվել են այն հիվանդները, որոնց

ուռուցքներն ունեցել են հյուսվածքաբանական այլ տեսակ, բացի ադենոկարցինոմայից:

ԿՌԲ-ի փուլավորումն իրականացվել է ըստ AJCC, UICC TNM 7-րդ վերանայման, 2009թ.:

Նախավիրահատական համակարգային բորբոքային մարկերների մակարդակը

Հետազոտված հիվանդների մոտ հիվանդության պատմություններից հանվել են նախավիրահատական արյան հետազոտության տվյալները, և հաշվվել են նեյտրոֆիլ/լիմֆոցիտ (ՆԼՀ, նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը բաժանած լիմֆոցիտների քանակին), լիմֆոցիտ/մոնոցիտ (ԼՄՀ, լիմֆոցիտների քանակը բաժանած մոնոցիտների քանակին) և թրոմբոցիտ/լիմֆոցիտ հարաբերակցությունները (ԹԼՀ, թրոմբոցիտների քանակը բաժանած լիմֆոցիտների քանակին):

Հիվանդների առողջական վիճակի վերաբերյալ տեղեկություններ վերցվել են նրանց դիսպանսեր հսկողության քարտերից, իսկ մահվան վերաբերյալ տվյալները ստացվել են ՀՀ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի քաղցկեղի ռեգիստրից: Պլանային այցերի չներկայացած հիվանդներին զանգահարել են և ճշտել նրանց առողջական վիճակը 10.01.2020թ. դրությամբ: Այն հիվանդները, որոնց վիճակի վերաբերյալ չեն եղել հսկողության տվյալներ հետազոտության վերջնաժամկետին, դուրս են մնացել հետազոտությունից: Հետազոտության վերջնաժամկետը 10.01.2020թ. է, և հիվանդների տվյալների վերլուծությունը կատարվել է այդ օրով:

Վիճակագրական վերլուծությունը

Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը (ԸԱ) հաշվվել է ԿՌԲ-ի ախտորոշման օրվանից մինչև ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ մինչև վերջին հսկողության օրը, իսկ հիվանդությունից ազատ ապրելիությունը (ՀԱԱ)՝ ուռուցքի վիրահատական բուժման օրվանից մինչև հիվանդության կրկնողությունը կամ մինչև վերջին հսկողության օրը: Ապրելիության կորերը ստացվել են Կապլան-Մեյերի մեթոդով: Գործոնների միջև ազդեցությունների տարբերությունը որոշվել է Լոգ-ռանգ թեստի միջոցով: Ներկայացված p ցուցանիշները եղել են երկկողմանի: Հավաստիության չափանիշ է ընդունվել $p < 0.05$: Ողջ տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է SPSS version 21.0 վիճակագրական ծրագրակազմի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտությանը ոչ համապատասխան հիվանդներին բացառելուց հետո վերջնական վերլուծության մեջ մնացել է 69 հիվանդ: Նրանց կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

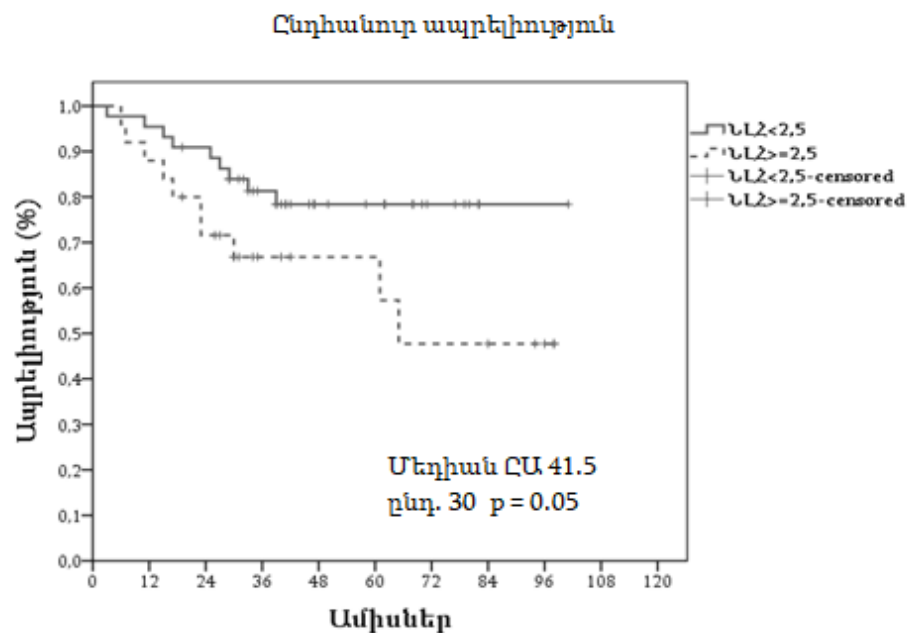
Հիվանդների կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները

Կլինիկապաթոլոգիկ տվյալներ	n (69)
Ախտորոշման ժամանակ մեղիան տարիքը (տարիներով)	63տ.
Մեռը	
Տղամարդ	38 (55.1%)
Կին	31 (44.9%)
Առաջնային ուռուցքի տեղակայումը	
Աջակողմյան	27 (39.1%)
Ձախակողմյան	22 (31.9%)
Ուղիղ աղիք	20 (29%)
Ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը	
G1	2 (2.9%)
G2	53 (76.8%)
G3	13 (18.8%)
G4	1 (1.4%)
Հյուսվածքաբանական տեսակը	
Ադենոկարցինոմա	59 (93.7%)
Մուցինոզ ադենոկարցինոմա	8 (11.6%)
Մատանիաձև բջջային ադենոկարցինոմա	2 (2.9%)
T փուլը	
T3	64 (92.8%)
T4	5 (7.2%)
ՆԼՀ	
<2,5	44 (63.8%)
≥2,5	25 (36.2%)
ԹԼՀ	(42)
<160	14 (33.3%)
≥160	28 (66.7%)
ԼՄՀ	
≤3	29 (42%)
>3	40 (58%)
Կարգավիճակը	
Ողջ	50 (72.5%)
Մահացած	19 (27.5%)
Մեղիան ՀԱ	NR; ≥39 ամիս (միջակայք 3-101)

69 հիվանդներից 31-ը եղել են կանայք: Հիվանդության ախտորոշման մեղիան տարիքը եղել է 63տ.-ը: 59 հիվանդի մոտ ախտորոշվել է մաքուր ադենոկարցինոմա, իսկ 10-ի մոտ՝ ադենոկարցինոմայի տարատեսակներ (մուցինոզ և մատանիաձև բջջային): 55-ի մոտ ուռուցքը եղել է լավ կամ չափավոր տարբերակված (G1-2), 14-ի դեպքում՝ վատ տարբերակված կամ չտարբերակված (G3-4): Հիվանդների հսկողության միջին ժամանակը եղել է 39 ամիս (միջակայք՝ 3-101 ամիս):

Հետազոտության բոլոր մասնակիցներն անցել են բուժիչ վիրահատություն՝ որպես առաջնային բուժում: Որոշ մասնակիցներ հետագայում ստացել են նաև քիմիաթերապևտիկ բուժում, իսկ ուղիղ աղիքի ուռուցքով հիվանդները՝ ճառագայթային կամ քիմիաթերապևտիկ բուժում: Հետազոտության վերջնաժամկետին հետազոտվողներից 50-ը եղել են ողջ՝ առանց հիվանդության կրկնողության: 19 հիվանդ մահացել են հիվանդության կրկնվելու պատճառով:

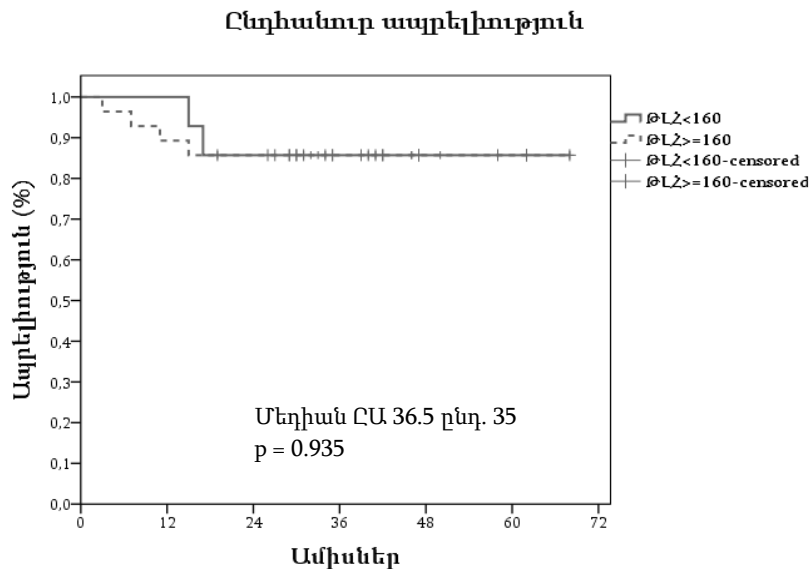
Հետազոտված պոպուլյացիայում հիվանդների 2 տարվա ՇԱ-ն կազմել է 83,6%: Կանանց և տղամարդկանց ՇԱ-ի ցուցանիշների միջև էական տարբերություն չի դիտվել ($p=0,172$): Մեղիան ՇԱ և ՀԱԱ եղել են 39 ամսից ավելի (չեն հասել, քանի որ հիվանդների 50%-ից ավելին ողջ են եղել և չեն ունեցել հիվանդության կրկնողություն հետազոտության վերջնաժամկետին):



Նկար 1. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ Կապլան-Մեյերի, նեյտրոֆիլ/լիմֆոցիտ հարաբերակցության համար:

ՆԼՀ-ի համար շեմային ցուցանիշ է համարվել 2,5-ը: Հիվանդներից 44-ի մոտ նախավիրահատական ՆԼՀ-ն եղել է $< 2,5$, իսկ 25-ի մոտ՝ $\geq 2,5$: Երբ համեմատվել են այս հիվանդների ԸԱ-ն և ՀԱԱ-ն, պարզ է դարձել, որ այն մարդիկ, ում մոտ նախավիրահատական ՆԼՀ-ն եղել է $< 2,5$, ունեցել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի լավ ԸԱ և ՀԱԱ, քան նրանք, ում ՆԼՀ $\geq 2,5$ ($\geq 41,5$ ամիս ընդդեմ ≥ 30 ամսվա; $p=0,05$): Այս հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, ներկայացված են նկար 1-ում:

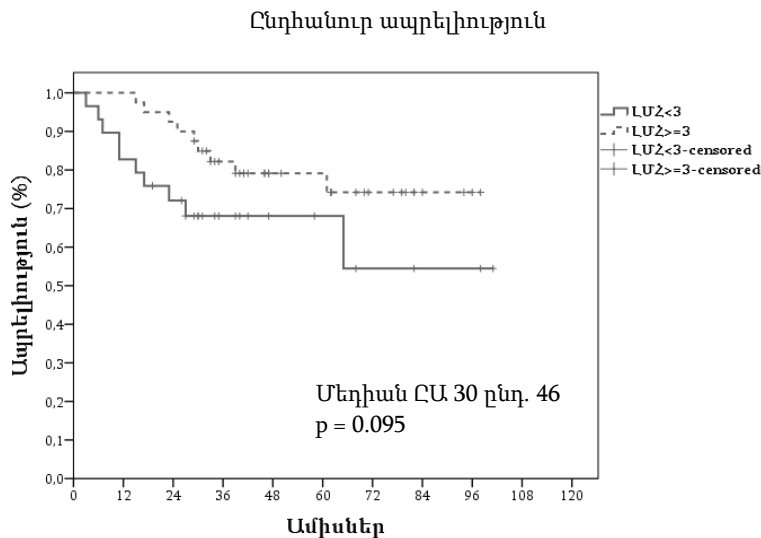
ԹԼՀ-ի համար շեմային ցուցանիշ է համարվել 160-ը: Նախավիրահատական ԹԼՀ որոշված է եղել 42 հիվանդի համար: Հիվանդներից 14-ի մոտ ԹԼՀ-ն եղել է < 160 , իսկ 28-ի մոտ՝ ≥ 160 : ԸԱ և ՀԱԱ ցուցանիշները համեմատելիս մենք չենք կարողացել տեսնել ապրելիության ցուցանիշների որևէ տարբերություն երկու խմբերի միջև: Այն մարդիկ, ում մոտ նախավիրահատական ԹԼՀ-ն եղել է < 160 , ունեցել են $\geq 36,5$ ամիս, իսկ նրանք, ում ԹԼՀ ≥ 160 ՝ ≥ 35 ամիս ԸԱ և ՀԱԱ ($p=0,935$): Այս հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, ներկայացված են նկար 2-ում:



Նկար 2. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ Կապլան Մեյերի, թրոմբոցիտ/լիմֆոցիտ հարաբերակցության համար:

ԼՄՀ-ի համար շեմային ցուցանիշ է համարվել 3-ը: Հիվանդներից 29-ի մոտ ԼՄՀ-ն եղել է < 3 , իսկ 40-ի մոտ՝ ≥ 3 : Այս հիվանդների ապրելիության տվյալները համեմատելիս նրանք, ում նախավիրահատական ԼՄՀ-ն եղել է < 3 , ունեցել են ավելի ցածր ԸԱ և ՀԱԱ, քան նրանք, ում

LUZ ≥ 3 (≥ 30 ամիս ընդդեմ ≥ 46 ամսվա): Չնայած այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չի եղել, սակայն ունեցել է միտում դեպի հավաստիություն ($p=0,095$): Այս հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, ներկայացված են նկար 3.-ում:



Նկար 3. Հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, լիմֆոցիտ/մոնոցիտ հարաբերակցության համար:

ԿՌԲ-ով հիվանդները նույնիսկ նույն փուլի դեպքում ունեն տարբեր ապրելիություն: Որոշ հիվանդների մոտ ուռուցքը կրկնվում է շատ վաղ, մյուսների մոտ՝ կամ երկար տարիներ հետո, կամ ընդհանրապես չի լինում [4,5]: Այդ պատճառով կատարվում են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ փորձելու համար հայտնաբերել վստահելի կանխորոշիչ մարկերներ, որոնք թույլ կտան ճիշտ գնահատել հիվանդության կրկնողության կամ պրոգրեսիայի ռիսկը յուրաքանչյուր հիվանդի դեպքում և ընտրել բուժման համապատասխան մարտավարություն: Այդպիսի մարկերների շարքում են դասվում հիվանդի պերիֆերիկ արյան մեջ շրջանառվող ուռուցքային բջիջների հայտնաբերումը, CEA մակարդակը, ուռուցքային էնդոթելիալ մարկեր 8-ը, ուռուցքի միկրոսատելիտային անկայունությունը, 18-րդ քրոմոսոմի երկար թևի կորուստը և այլն [19]: Սակայն ներկայացվածներից շատերի ռուտին որոշումը չի կատարվում և բացի այդ բավական բարդ է ու կապված է մեծ ֆինանսական ծախսերի հետ:

Ներկայումս կան բազմաթիվ տվյալներ, որոնք վկայում են համակարգային բորբոքային պատասխանի կարևոր պրոգնոստիկ դերի մասին տարբեր ուռուցքային հիվանդությունների դեպքում: Կատար-

վել են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ փորձելով ցույց տալ տիրոջ օրգանիզմում համակարգային բորբոքային պատասխանի դերը ուռուցքային պրոցեսի տարածման մեջ[8,13,19]: Առաջին անգամ այդպիսի զեկույցներ ի հայտ են եկել դեռևս վաղ 2000-ականներին[21]: Ըստ բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալների՝ օրգանիզմում լիմֆոցիտներն ունեն կարևոր դեր հակաուռուցքային պայքարի մեջ: Նրանք արտադրում են ցիտոկիններ, որոնք քայքայում են ուռուցքային բջիջները, բերում են օրգանիզմի իմուն համակարգի ակտիվացման և խթանում են ուռուցքային բջիջների ապոպտոզը: Այդպիսով, լիմֆոցիտները կանխում են ուռուցքային պրոցեսի զարգացումը և տարածումը: Մինչդեռ նեյտրոֆիլները, մոնոցիտները և թրոմբոցիտները արտադրում են շրջանառվող անգիոգենետիկ և ուռուցքային աճի գործոններ (VEGF, PDGF), ընկճում են CD4+CD25- և CD8+CD25- T բջիջների ակտիվությունը՝ այդպիսով բերելով իմուն համակարգի ընկճման և ուռուցքային պրոցեսի հարաճման [9,14,16,18]: Հետևաբար՝ այն մարդիկ, ում արյան մեջ բարձր է նեյտրոֆիլների, մոնոցիտների և թրոմբոցիտների քանակը, և ցածր է լիմֆոցիտների քանակը, ունեն ուռուցքային աճի և պրոգրեսիայի ավելի բարձր ռիսկ:

Օրգանիզմի՝ ուռուցքի հանդեպ համակարգային բորբոքային պատասխանը գնահատելու համար հայտնաբերվել և ուսումնասիրվել են մի շարք բորբոքային մարկերներ, ինչպիսիք են ՆԼՀ, ԹԼՀ, ԼՄՀ, C-ռեակտիվ սպիտակուցի, ալբումինի, հապտոգլոբինի մակարդակը և այլն [8,10,15]: Այս մարկերների որոշումը մեծ դժվարություն չի ներկայացնում և ռուտին կարող է իրականացվել բոլոր քաղցկեղով հիվանդների մոտ՝ արյան ընդհանուր քննությամբ: Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել այս մարկերներից մեկի կամ մի քանիսի կարևոր պրոգնոստիկ դերը ԿՌԲ-ով հիվանդների ապրելիության և ուռուցքային պրոցեսի կրկնվելու կամ տարածվելու մեջ, մյուսները չեն կարողացել ցույց տալ այդպիսի կապ[3,13,17,20]: Սակայն տարբեր հետազոտություններում վերոնշյալ բորբոքային մարկերների շեմային ցուցանիշները տարբեր են եղել: Բացի այդ հետազոտություններից շատերն իրականացվել են տարբեր փուլերի ԿՌԲ-ի դեպքում:

Մեր հետազոտությունը կենտրոնացած է եղել II փուլի ԿՌԲ-ով հիվանդների վրա: Այս փուլի հիվանդները յուրահատուկ խումբ են, քանզի նրանց մոտ դեռևս չկան հստակ մշակված չափորոշիչներ բուժման մարտավարության վերաբերյալ: Դա հատկապես վերաբերում է վիրահատական բուժումից հետո ադյուվանտ բուժման անհրաժեշտությանը: Ադյուվանտ բուժման նշանակման համար ներկայումս հաշվի է առնվում տարբեր ռիսկի գործոնների առկայությունը, ինչպիսիք են ուռուցքի աղիքի պատի մեջ ինվազիայի խորությունը, լիմֆ

ֆովասկուլյար և պերիննրալ ինվազիայի առկայությունը, ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը, վիրահատության ժամանակ հեռացված ավշային հանգույցների քանակը, միկրոսատելիտային անկայունության աստիճանը և այլն[4]: Որպես այդպիսի ռիսկի գործոններ կարող են հանդիսանալ նաև նախավիրահատական բորբոքային մարկերները, որոնց արժեքից կախված կարելի է ի սկզբանե հայտնաբերել բարձր ռիսկի խմբի և հետևաբար՝ հետվիրահատական ադյուվանտ բուժման կարիք ունեցող հիվանդներին:

Մեր հետազոտության համար մենք ընտրել ենք միայն II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդներին, ովքեր, որպես բուժման առաջին մեթոդ, անցել են արմատական վիրահատական բուժում: Նրանց մոտ նախավիրահատական արյան ընդհանուր քննությամբ որոշվել են՝ ՆԼՀ, ԼՄՀ և ԹԼՀ:

Հետազոտության արդյունքում մենք կարողացել ենք հայտնաբերել, որ II փուլի ԿՌՔ-ով այն հիվանդները, ում մոտ նախավիրահատական բորբոքային մարկերներից ՆԼՀ-ը եղել է $> 2,5$, ունեցել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի վատ ապրելիություն (≥ 30 ամիս ընդդեմ $\geq 41,5$ ամսվա; $p=0,05$): Ավելի ցածր ապրելիություն են ունեցել նաև նրանք, ում մոտ ԼՄՀ-ն եղել է < 3 (≥ 30 ամիս ընդդեմ ≥ 46 ամսվա): Վերջինս, սակայն, չի հասել վիճակագրական հավաստիության ($p=0,095$): ԹԼՀ-ի համար մեր հետազոտությունը չի կարողացել ցույց տալ որևէ կապ ԹԼՀ արժեքի (< 160 կամ ≥ 160) և ապրելիության միջև ($p=0,935$):

Մեր հետազոտությունն ունեցել է որոշ սահմանափակումներ: Դրանցից են՝ 1. հետազոտության ռետրոսպեկտիվ բնույթը, 2. Հիվանդների փոքր քանակը, և միայն մեկ հիվանդանոցի տվյալները, 3. ոչ բոլոր բորբոքային մարկերների ստուգումը:

Այսպիսով, մեր հետազոտության արդյունքում մենք կարողացել ենք կապ գտնել օրգանիզմի համակարգային բորբոքային պատասխանի սուռոգատ հանդիսացող նախավիրահատական բորբոքային մարկերների ցուցանիշների և հիվանդների ԸԱ-ի ու ՀԱԱ-ի միջև: Հետևաբար՝ կարելի է հաշվի առնել այս մարկերների ռուտին որոշումը՝ որպես հիվանդության կրկնողության հնարավոր կանխորոշիչ գործոն II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների համար և կիրառել հետվիրահատական բուժման մարտավարության պլանավորման մեջ: Այս հարցի ավելի մանրակրկիտ վերլուծության համար անհրաժեշտ են պրոսպեկտիվ, լայնածավալ հետազոտություններ:

Маркеры системного воспаления как прогностические показатели выживаемости при колоректальном раке

**С.Г. Бардахчян, А.О. Тананян, С.Г. Мхитарян, Д.Г. Зограбян,
Л.Л. Сафарян, А.Т. Авагян, Л.А. Арутюнян, Дж.Х. Аракелян**

Колоректальный рак (КРР) является третьим самым распространенным раком в мире. В Армении он занимает третье место у мужчин и второе у женщин. Выживаемость пациентов с КРР зависит от многих факторов: возраст больного, стадия опухоли, локализация, гистология, степень дифференциации, различные генетические и молекулярные факторы и так далее. В настоящее время прилагается много усилий для идентификации индивидуальных факторов риска для каждого пациента и применения индивидуального лечения для каждого больного.

Маркеры системного воспаления являются показателями, которые определяются по анализу крови и реакции организма на существующую опухоль. Определение этих маркеров у больных с КРР до куративной операции может помочь в предсказании риска возможного рецидива и выживаемости пациентов. Для этого чаще используются С-реактивный белок, гаптоглобин, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, соотношение лимфоцитов к моноцитам, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам.

В нашем исследовании мы изучали прогностическую значимость некоторых маркеров системного воспаления у пациентов со II стадией КРР, которым было проведено куративное хирургическое лечение. Мы нашли, что высокое предоперационное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам предсказывает плохую выживаемость.

Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Colorectal Cancer Survival

**S.G. Bardakhchyan, A.H. Tananyan, S.G. Mkhitaryan, D.G. Zohrabyan,
L.L. Safaryan, A.T. Avagyan, L.A. Harutyunyan, J.Kh. Arakelyan**

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. In Armenia it is on the third place among men and the second among women. Survival of CRC patients depends on various factors. These includes age, tumor stage, location, histology, grade, genetic and molecular factors and so on. Recently many efforts were made to identify individual risk factors for each patient and implement individual treatment strategy for everyone.

Systemic inflammatory markers are markers that can be determined by blood tests and show organism's response to the existing tumor. Measurement of these markers in CRC patients before curative surgery can help to predict the

risk of possible tumor recurrence and survival. Most often used ones are neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, C- reactive protein, haptoglobin.

In our study we showed prognostic role of some of systemic inflammatory markers in II stage CRC patients who had undergone curative surgery. We found that higher pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is a predictor of poorer survival.

Գրականություն

1. Առողջություն և առողջապահություն: Վիճակագրական տարեգիրք 2018:
2. Տանանյան Ա.Հ., Բարդախյան Ս.Գ., Մխիթարյան Ս.Գ., Կոլոռեկտալ քաղցկեղ: Պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ գործոններ: Գրականության վերլուծություն, Ուռուցքաբանության և կլինիկական բժշկության եվրասիական ամսագիր, vol. 1. ՈւԱԿ, pp. 8–26, 2018:
3. Baranyai Z. et al. The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer, *Thromb. Haemost.*, vol. 111, no. 3, p. 483–490, Nov. 2013.
4. Benson A. B. et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Colon Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2020.
5. Benson A. B. et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Rectal Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2020.
6. Compton C. C. et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 124, no. 7, p. 979–94, Jul. 2000.
7. Dell'aquila E. et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/ lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO, *Ann. Oncol.*, vol. 29, p. 924–930, 2017.
8. Diakos C. I., Wilson K., Asher R., et al. Is baseline neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) an independent prognostic biomarker for progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in metastatic colorectal cancer (mCRC)? Analysis of the AGITG MAX study, *Ann Oncol*, vol. 27, p. 149–206, 2016.
9. Gay L. J. and Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis, *Nature Reviews Cancer*, vol. 11, no. 2. p. 123–134, Feb. 2011.
10. Ghuman S. et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival, *Br. J. Cancer*, vol. 116, no. 10, p. 1358–1365, May 2017.
11. Kang H., O'Connell J. B., Maggard M. A., Sack J., and Ko C. Y. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum, *Dis. Colon Rectum*, vol. 48, no. 6, p. 1161–1168, Jun. 2005.
12. Marzouk O. and Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer, *Cancers*, vol. 3, no. 2. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), p. 2767–2810, Jun. 2011.
13. Ozdemir Y., Akin M. L., Sucullu I., Balta A. Z., and Yuce E. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer, *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 6, p. 2647–2650, 2014.
14. Palumbo J. S. et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells, *Blood*, vol. 105, no. 1, p. 178–185, Jan. 2005.
15. Roxburgh C. S. D. and McMillan D. C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer, *Future Oncology*, vol. 6, no. 1. p. 149–163, Jan. 2010.

16. *Strieter R. M., Burdick M. D., Mestas J., Gomperts B., Keane M. P., and Belperio J. A.* Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis,” *Eur. J. Cancer*, vol. 42, no. 6, p. 768–778, Apr. 2006.
17. *Szkandera J. et al.* The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients, *Am. J. Surg.*, vol. 208, no. 2, p. 210–214, Aug. 2014.
18. *Takahashi T. et al.* Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: Induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state, *Int. Immunol.*, vol. 10, no. 12, p. 1969–1980, 1998.
19. *Tan D., Fu Y., Tong W., and Li F.* Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis, *International Journal of Surgery*, vol. 55. Elsevier Ltd, p. 128–138, 01. Jul., 2018.
20. *Toiyama Y. et al.* C-Reactive protein as predictor of recurrence in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery, *Anticancer Res.*, vol. 33, no. 11, p. 5065–5074, Nov. 2013.
21. *Walsh S. R., Cook E. J., Goulder F., Justin T. A., and Keeling N. J.* Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer, *J. Surg. Oncol.*, vol. 91, no. 3, p. 181–184, Sep. 2005.
22. *Weiss J. M. et al.* Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 33, p. 4401–4409, Nov. 2011.
23. Worldwide data | World Cancer Research Fund International. [Online]. Available: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>. [Accessed: 14. Apr., 2018].