

ՀՏԴ 618.11-006

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.1-124

Ձվարանների քաղցկեղի համակցված բուժման սխեմաների արդյունավետության համեմատական գնահատականը

Ար.Գ. Զիլավյան

ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանարջանի անվան ուռուցքաբանության
ազգային կենտրոն ՓԲԸ
0052, Երևան, Ֆանարջանի փ., 76

Բանալի բառեր. ձվարանների քաղցկեղ, հնգամյա ապրելիություն, համակցված բուժում, ցիտոտեղուկցիա, նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա

Ներածություն

Ձվարանների քաղցկեղի (ՁՔ) IIIC-IV փուլերի բուժման մարտավարությունը որոշելիս բժիշկը պետք է ընտրի, թե ինչից սկսել՝ ցիտոտեղուկցիկ վիրահատություն, թե՞ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա: Հայտնի է, որ ամբողջական կամ օպտիմալ ցիտոտեղուկցիան հիվանդության լավացման կանխատեսումը որոշող կարևորագույն գործոններից է: Ցավոք, շատ դեպքերում ՁՔ-ի ուշ փուլերում բուժման սկզբում օպտիմալ կամ լրիվ ցիտոտեղուկցիայի հասնելը քիչ հավանական է բուժառուների ընդհանուր վատ վիճակի և/կամ հիվանդության դիսեմինացման, տարածման պատճառով [1,4]: Այդ իսկ պատճառով ձվարանների քաղցկեղի մինչվիրահատական քիմիաթերապիայի (ՔԹ) դերն աճում է, և շարունակվում են աշխույժ քննարկումներն այս պաթոլոգիայի բուժման տարբեր մոտեցումների կողմնակիցների միջև [2,3]:

Նյութը և մեթոդները

Ձվարանների դիսեմինացված քաղցկեղի համակցված բուժման ժամանակ որոշիչ նշանակություն ունի կատարված վիրահատությունը: Ներկայումս առանձնանում են.

- ✓ լիարժեք ցիտոտեղուկցիոն վիրահատություններ, երբ վիրաբույժին հաջողվում է հեռացնել հիվանդության բոլոր մակրոսկոպիկ դրսևորումները,

- ✓ օպտիմալ ցիտոռեդուկցիոն վիրահատություններ, երբ մնացորդային ուռուցքային ծավալը չի գերազանցում 1 սմ-ը,
- ✓ ոչ օպտիմալ վիրահատություններ, երբ այդ ծավալը գերազանցում է 1 սմ-ը:

Աղյուսակ 1-ից երևում է, որ վիրահատության ծավալն ուղղակիորեն ազդում է ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների հնգամյա ապրելիության վրա: Ամբողջական ցիտոռեդուկցիայի դեպքում ապրելիությունը կազմել է բուժված հիվանդների 45,5%-ը: Օպտիմալ ցիտոռեդուկցիա անցած հիվանդների շրջանում ապրելիությունը կազմել է 42,4%: Այսպիսով, ամբողջական ցիտոռեդուկցիայի ենթարկված հիվանդների բուժման արդյունքներն էականորեն չեն տարբերվել օպտիմալ ցիտոռեդուկցիայի ենթարկված հիվանդների բուժման արդյունքներից՝ 45,5%՝ ի հակադրություն 42,4%-ի: Հետևաբար՝ այն տեսակետը, թե ագրեսիվ վիրահատությունների ենթարկվող հիվանդների հնգամյա ապրելիության մակարդակը զգալիորեն ավելացել է, մեր հետազոտությամբ չի հաստատվում: Մենք հակված ենք համաձայնել մի շարք հեղինակների կարծիքի հետ, ըստ որի՝ այդ վիրահատությունները զգալիորեն մեծացնում են հետվիրահատական բարդությունների վտանգը՝ էապես չազդելով բուժման արդյունքների վրա:

Աղյուսակ 1

Հնգամյա ապրելիությունը՝ կախված վիրահատական միջամտության ծավալից

Վիրահատական միջամտության ծավալը	Հիվանդների քանակը		Հնգամյա ապրելիությունը	
	բացարձակ	%	բացարձակ	%
Ամբողջական ցիտոռեդուկցիա	11	2,9	5	45,5
Օպտիմալ ցիտոռեդուկցիա	203	54,1	86	42,4
Սուբօպտիմալ ցիտոռեդուկցիա	143	38,1	21	14,7
Ոչ օպտիմալ ցիտոռեդուկցիա	18	4,8	2	11,1
Ընդամենը	375	100	114	30,4

p<0,05

Շարունակելով աղյուսակ 1-ի վերլուծությունը՝ ակնհայտ է դառնում, որ ոչ օպտիմալ ենթարկված հիվանդների հնգամյա ապրելիության ցուցանիշը չի գերազանցել համապատասխանաբար՝ 14,7%-ը և

11,1%-ը: Հետևաբար՝ արմատական վիրահատության ենթարկված հիվանդների հնգամյա ապրելիության մակարդակը եղել է առնվազն երեք անգամ ավելի բարձր, քան ոչ ռադիկալ վիրահատության դեպքում ($p<0,05$): Միևնույն ժամանակ աղյուսակից երևում է, որ վիրահատված բոլոր հիվանդների շրջանում նման ռադիկալ վիրահատություններ կատարվել են միայն 57% դեպքերում, այսինքն՝ վիրահատվածների մոտ կեսում: Այստեղից հետևում է, որ ձվարանների քաղցկեղի դիսեմինացված ձևերի համակցված բուժման հաջողությունը կախված է նրանից, թե որքանով կավելանա արմատական վիրահատության ենթարկված հիվանդների տոկոսը: Կարևորը ձվարանների քաղցկեղի համակցված բուժման մեջ արմատական վիրահատության առկայության փաստն է: Հիվանդին պետք է նախապատրաստել և իրականացնել արմատական վիրահատությունը: Այս առումով շատ կարևոր է ձվարանների դիսեմինացված քաղցկեղի առաջնային բուժման սխեմայի ընտրությունը:

Ձվարանների քաղցկեղի արդյունավետ բուժման կարևոր պայման է հիվանդների ոչ վիրահատելի վիճակից վիրահատելի դարձնելը: Այս նպատակին են ծառայում քիմիաթերապիայի նեոադյուվանտային կուրսերը: Մեր կողմից իրականացվել է հիվանդների բուժման արդյունավետության համեմատական վերլուծություն՝ կախված նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կուրսերի առկայությունից կամ բացակայությունից:

Աղյուսակ 2-ի տվյալներից երևում է, որ ընդհանուր 375 հիվանդներից 213-ը (56,8%) ստացել են նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կուրսեր, իսկ 162-ը (43,2%) չեն ստացել: Նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայով հիվանդների ապրելիությունը կազմել է 43,1%, իսկ դրա բացակայության դեպքում՝ 13,6%:

Աղյուսակ 2

Հնգամյա ապրելիությունը՝ կախված նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կուրսերի առկայությունից կամ բացակայությունից

Քիմիաթերապիայի նեոադյուվանտ կուրսերը	Հիվանդների քանակը		Հնգամյա ապրելիությունը	
	բացարձակ	%	բացարձակ	%
Անցկացվել է	213	56,8	92	43,1
Չի անցկացվել	162	43,2	22	13,6
Ընդամենը	375	100	114	30,4

$p<0,05$

Այսպիսով, նեոադյուվանտ քիմիաթերապիան կարող է 3,2 անգամ մեծացնել հնգամյա ապրելիության մակարդակը ($p < 0,05$): Դա բացատրվում է նրանով, որ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի արդյունքում հիվանդության դինամիկայի մեջ տեղի են ունենում մի շարք դրական փոփոխություններ: Նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի ազդեցությունը գնահատվել է ձվարանների դիսեմինացված քաղցկեղով 213 հիվանդների մոտ: Բուժման արդյունքում մեր կողմից արձանագրվել են մի շարք սուբյեկտիվ և օբյեկտիվ ազդեցություններ:

Բուժումից հետո ցավի վերացում և զանգասների նվազում արձանագրվել են 125 հիվանդի մոտ (58,7%): Նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի ազդեցությունը գնահատվել է նաև ըստ պալյացիոն տվյալների, մասնավորապես 74 (34,7%) հիվանդների մոտ նշվել է կոնզոլմերատի չափի շոշափելի նվազում: Օբյեկտիվ հետազոտություններով նույնպես արձանագրվել է բուժման արդյունավետության գնահատում: Մասնավորապես, ըստ սոնոգրաֆիայի տվյալների, 213 հիվանդներից 180-ի (84,5%) մոտ արձանագրվել է դրական դինամիկա: ՀՀ կամ ՄՌԾ հետազոտության տվյալները դրական փոփոխություններ են արձանագրել նաև 167 (77,0%) հիվանդների մոտ, ովքեր անցել են նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կուրսեր: Ռադիոլոգիական մեթոդներով ասցիտի վերացում կամ նվազում է գրանցվել 87 (40,8%) հիվանդների մոտ, գրեթե նույն հաճախականությամբ՝ պլևրիտի վերացում կամ նվազում՝ 85 հիվանդի մոտ (39,9%): Դրական փոփոխություններ են գրանցվել նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններում 124 հիվանդի մոտ (58,2%): Վիրահատական նյութի հյուսվածաբանական հետազոտության արդյունքում արձանագրվել է արտահայտված պաթոմորֆոզ: Նշվել է նաև նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի դրական ազդեցությունը Ca-125 և HE-4 ցուցանիշների վրա: Բուժումից հետո հիվանդների մեծամասնության մոտ արձանագրվել է ուռուցքային մարկերների տիտրի նվազում: Ուսումնասիրված 181 հիվանդների կամ 85%-ի մոտ բուժումից հետո նվազել է Ca-125 մակարդակը, իսկ 154 հիվանդների կամ 72,3%-ի մոտ՝ HE-4-ի մակարդակը: Հետևաբար՝ նեոադյուվանտ թերապիան ունի մի շարք դրական ազդեցություններ, որոնք նպաստում են հիվանդների արմատական վիրահատության նախապատրաստմանը:

Ելնելով վերոգրյալից՝ մենք իրականացրել ենք ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների համակցված բուժման տարբեր սխեմաների համեմատական վերլուծություն (աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Հնգամյա ապրելիությունը՝ կախված բուժման տեսակից

Բուժման տեսակը	Հիվանդների թիվը, քանակը		Հնգամյա ապրելիությունը	
	բացարձակ	%	բացարձակ	%
Լապարոսկոպիա+ՔԹ+վիրահատություն	76	20,3	12	15,8
Լապարոսկոպիա+վիրահատություն+ՔԹ	68	18,1	20	29,4
ՔԹ+վիրահատություն	137	36,5	69	50,4
Վիրահատություն+ ՔԹ	94	25,1	13	13,8
Ընդամենը	375	100	144	30,4

p < 0.05

Արդյունքները և քննարկումը

Ինչպես երևում է ներկայացված աղյուսակից, լավագույն արդյունքները ստացվել են այն հիվանդների մոտ, ովքեր բուժվել են քիմիաթերապիա + վիրահատություն ռեժիմով: Դա բացատրվում է նրանով, որ նեոադյուվանտ թերապիայից հետո ստեղծվում են նախադրյալներ արմատական վիրահատության համար: Ընդհանուր 375 հիվանդներից 137-ը բուժվել են քիմիաթերապիա + վիրահատություն սխեմայով, իսկ հնգամյա ապրելիության ցուցանիշը կազմել է 50,4%: Հաջորդ ամենաարդյունավետը առաջնային բուժման այն սխեման էր, որը ներառում էր ախտորոշիչ լապարոսկոպիա, վիրահատություն և հետագա օժանդակ քիմիաթերապիա: Նշված սխեմայով հինգ տարի առաջնային բուժում անցած 68 հիվանդներից 20-ը կամ 29,4%-ը ողջ են: Նման բարձր արդյունքները բացատրվում են նրանով, որ նշված խմբում ընդգրկված են եղել առաջնային վիրահատելի պրոցեստով հիվանդները: Վիրահատելիությունը գնահատվել է ախտորոշիչ լապարոսկոպիայի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել համարժեք գնահատելու ուռուցքային պրոցեսի ծավալը և սկսելու բուժումը ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությամբ, որն իր հերթին արդյունավետ նախադրյալներ է ստեղծել ադյուվանտ ՔԹ-ի համար: Չվարանների դիսեմինացված քաղցկեղի առաջնային բուժման սխեման պլանավորելիս զգալի տեղ պետք է հատկացվի ախտորոշիչ լապարոսկոպիային: Վերջին տարիներին լապարոսկոպիայի կիրառման հարցը ախտորոշման, փուլավորման, բուժման պլանի մշակման և ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների բուժման ժամանակ աստիճանաբար ավելի արդիական է

դառնում: Լապարոսկոպիկ հետազոտության ժամանակ հաճախ անհրաժեշտ է լինում վերանայել նախատեսված բուժման տակտիկան: Ձվարանների քաղցկեղի բուժումը պետք է սկսել միայն ախտորոշիչ լապարոսկոպիայից հետո, որը թույլ է տալիս խուսափել թե՛ ախտորոշիչ, թե՛ տակտիկական մի շարք սխալներից:

Բուժման հաջորդ ամենաարդյունավետ սխեման ախտորոշիչ լապարոսկոպիա+նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա+վիրահատություն համակցումն էր: Այս սխեմայից հետո, որն իրականացվել է 76 հիվանդների մոտ (20,3%), հնգամյա ապրելիությունը կազմել է 15,8%: Առաջնային բուժման այս սխեման հնարավորություն է տվել գնահատելու ուռուցքային պրոցեսի տարածվածությունը և խուսափելու չհիմնավորված վիրահատություններից՝ սկսելով բուժումը նեոադյուվանտ թերապիայով, որն իր հերթին, ինչպես արդեն նշվեց, նախադրյալներ է ստեղծել ցիտոտեղուկոտիվ վիրահատության համար:

Ամենաքիչ գոհացուցիչ արդյունքները ստացվել են այն հիվանդների խմբում, որոնց բուժումը սկսվել է վիրահատությամբ, որին հաջորդել է նեոադյուվանտ ՔԹ: Այս խմբում հնգամյա ապրելիությունը կազմել է 13,8%: Տվյալ խմբի ցածր արդյունքները բացատրվում են նրանով, որ ձվարանների դիսեմինացված քաղցկեղով հիվանդների մոտ վիրահատություններն առաջին փուլում առանց պատշաճ նախապատրաստման, հաճախ ոչ ռադիկալ բնույթ են կրել, իսկ ցիտոտեղուկցիան կատարվել է սուբօպտիմալ կամ ոչ օպտիմալ ծավալով:

Առաջնային բուժման սխեման անմիջական ազդեցություն է ունեցել հիվանդության կրկնության հաճախականության վրա (աղյուսակ 4): Այս վերլուծությունը կատարվել է 266 հիվանդների մոտ, որոնցից 147-ի մոտ (55,3%) եղել է հիվանդության ռեցիդիվ: Ներկայացված խմբից 138 (51,9%) հիվանդ առաջնային բուժում է ստացել քիմիաթերապիա + վիրահատություն, իսկ 128 (48,1%) հիվանդ՝ վիրահատություն + քիմիաթերապիա սխեմայով: Հիվանդության կրկնության հաճախականությունն ավելի բարձր է եղել առաջին փուլում վիրահատված հիվանդների խմբում՝ 59,4%: Նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայով հիվանդների խմբում ռեցիդիվը մի փոքր ավելի ցածր է եղել՝ 51,4% (աղյուսակ 4):

Հետևաբար՝ նեոադյուվանտ թերապիան ապահովում է ոչ միայն հնգամյա ապրելիության բարձր ցուցանիշներ, այլև նվազեցնում է հիվանդության կրկնության, ախտադարձերի դեպքերը:

Աղյուսակ 4

Ռեցիդիվների հաճախականությունը՝ կախված բուժման տեսակից

Բուժման տեսակը	Հիվանդների քանակը		Ախտադարձերի, ռեցիդիվների հաճախականությունը	
	բաց.	%	բաց.	%
ՔԹ + վիրահատություն	138	51,9	71	51,4
վիրահատություն + ՔԹ	128	48,1	76	59,4
Ընդհանուր	266	100	147	55,3

p < 0,05

Ամփոփում

Զվարանների քաղցկեղով հիվանդների հնգամյա ապրելիության վրա ազդող ամենանշանակալի գործոնը վիրահատության ծավալն էր: Միևնույն ժամանակ այսպես կոչված «ազդեսիվ վիրահատությունների» և օպտիմալ ցիտոռեդուկցիայի (արգանդի էքստիրպացիա հավելումներով + ճարպոնի մասնահատում) ենթարկված հիվանդների մոտ ապրելիության մակարդակի էական տարբերություն չի հայտնաբերվել՝ 45,5% ի հակադրություն 42,4%-ի: Ընդհանուր առմամբ այն հիվանդները, ովքեր ենթարկվել են արմատական վիրահատության, հնգամյա ապրելիությունը եղել է առնվազն երեք անգամ ավելի բարձր, քան ոչ ռադիկալ, արմատական վիրահատության դեպքում (p < 0,05):

Միևնույն ժամանակ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիան ունի մի շարք դրական ազդեցություններ, որոնք նպաստում են հիվանդների ռադիկալ վիրահատության նախապատրաստմանը և թույլ են տալիս 3,2 անգամ ավելացնել հնգամյա ապրելիությունը (p < 0,05):

Առաջնային բուժման տարբեր սխեմաների համեմատության ժամանակ պարզվել է, որ լավագույն արդյունքները ձեռք են բերվել այն հիվանդների մոտ, ովքեր բուժվել են քիմիաթերապիա + վիրահատություն սխեմայով: Այս խմբի հիվանդների հնգամյա ապրելիությունը 50,4% է:

Զվարանների քաղցկեղի բուժումը պետք է սկսել միայն ախտորոշիչ լապարոսկոպիայից հետո, որը թույլ է տալիս խուսափել թե՛ ախտորոշիչ, թե՛ տակտիկական մի շարք սխալներից:

Ընդունված է 23.01.24

Сравнительная оценка эффективности комбинированных схем лечения рака яичников

А.Г.Джилавян

Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на пятилетнюю выживаемость больных раком яичников, оказался объем проведенной операции. В то же время мы не выявили существенной разницы в показателях выживаемости у больных, которым были произведены так называемые агрессивные операции, и больных, которым выполнена оптимальная циторедукция (экстирпация матки с придатками + резекция сальника) – 45,5% против 42,4%. В целом, у больных, которым удалось произвести радикальные операции, пятилетняя выживаемость была минимум в три раза выше, чем при нерадикальных операциях ($p < 0,05$). Этой цели служит проведение неоадьювантных курсов химиотерапии. Проведение неоадьювантной терапии оказывает ряд положительных эффектов, способствующих подготовке больных к проведению радикальной операции и позволяет повысить процент пятилетней выживаемости в 3,2 раза ($p < 0,05$). При сравнении различных схем первичного лечения оказалось, что наилучшие результаты получены у тех больных, которым лечение проведено по схеме химиотерапия + операция, в данной группе больных пятилетняя выживаемость составила 50,4%. Лечение рака яичников необходимо начинать лишь после диагностической лапароскопии, что позволяет избежать ряда ошибок как диагностических, так и тактических.

Comparative Evaluation of the Effectiveness of Combination Treatment Regimens for Ovarian Cancer

A. G. Jilavyan

The most significant factor influencing the five-year survival rate of patients with ovarian cancer was the volume of surgery performed. At the same time, we did not find a significant difference in survival rates in patients who underwent so-called aggressive operations and patients who underwent optimal cytoreduction (hysterectomy + resection of the omentum) – 45,5% versus 42,4%. In general, in patients who managed to undergo radical surgery, the five-year survival rate was at least three times higher than with non-radical surgery ($p < 0,05$). Neoadjuvant therapy has a number of positive effects that help prepare patients for radical surgery and can increase the percentage of five-year survival by 3,2 times ($p < 0,05$). The best results were obtained in those patients who received treatment carried out according to the regimen of chemotherapy + surgery; in this group of patients the five-year survival rate was 50,4%. Treatment of ovarian cancer should begin only after diagnostic laparoscopy, which avoids a number of errors, both diagnostic and tactical.

Գրականություն

1. Luo Y., Lee M., Kim H. S., Chung H. H., Song Y. S. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer, *Medicine* (Baltimore), 2016, vol. 95 (36), e4797.

2. *Matsuo K., Matsuzaki S., Nusbaum D. J., Maoz A., Oda K., Klar M., Roman L. D., Sood A. K.* Possible Candidate Population for Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Advanced Ovarian Cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2021, 160: 32–39.
3. *Melamed A., Rauh-Hain J. A., Gockley A. A., Nitecki R., Ramirez P. T., Hershman D.L., Keating N., Wright J. D.* Association between Overall Survival and the Tendency for Cancer Programs to Administer Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Advanced Ovarian Cancer. *JAMA Oncol.*, 2021, 7: 1782–1790.
4. *Searle G., Pounds R., Phillips A. et al* Prolonged interruption of chemotherapy in patients undergoing delayed Debulking surgery for advanced high grade Serous ovarian cancer is associated with a worse prognosis. *Gynecol Oncol.*, 2020, 158:54–8.