

# ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3



# ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА НА 5-ЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОК С І СТАДИЕЙ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.В.Макарова<sup>1,2</sup>, М.А.Сеньчукова<sup>1,2</sup>

- 1. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6
- 2. ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, пр-т Гагарина, д. 11

# Резюме

**Цель исследования**. Проанализировать отдаленные результатов лечения пациенток с I стадией рака шейки матки (РШМ) в зависимости от клинико-морфологических особенностей заболевания.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 75 пациенток с I стадией РШМ в возрасте от 21 до 76 лет, получивших на первом этапе хирургическое лечение в ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» в период с 2008 по 2013 гг. Данные о пациентах получали из амбулаторных карт и канцер-регистра. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программы Statistica 6.0.

**Результаты**. Рецидив заболевания выявлен у 7 пациенток, и 7 пациенток умерли в различные сроки после окончания лечения. 5-летняя безрецидивная (БВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 90,3%. При этом 5-летняя БВ составила: 95,2% и 66,0% при глубине инвазии до 10 мм и больше 10 мм (p=0,0004); 94,4% и 89,5% при IA и IB стадиях (p>0,4); 80,6% и 97,6% при наличии и отсутствии адъювантной лучевой терапии (p=0,002) соответственно. 5-летняя ОВ составила: 96,7% и 47,0% при глубине инвазии до 10 мм и больше 10 мм (p=0,0001); 97,0% и 84,2% при IA и IB стадиях (p=0,07); 80,6% и 97,6% при наличии и отсутствии адъювантной лучевой терапии (p=0,02) соответственно. Отмечено, что у 11 пациенток с IB стадией, не получавших адъювантную лучевую терапию, не было рецидива, а у 6 пациенток с IA-IB стадией, несмотря на проведенную лучевую терапию, отмечен рецидив РШМ. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использования только клинико-морфологических факторов недостаточно для точной оценки прогноза РШМ, и поиск новых маркеров оценки риска рецидива РШМ не утратил своей актуальности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и субъекта РФ в рамках научных проектов № 18-415-560005 и №19-415-560004.

# Ключевые слова:

рак шейки матки, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, факторы прогноза

# Оформление ссылки для цитирования статьи

Макарова Е.В., Сеньчукова М.А. Влияние некоторых клинико-морфологических факторов прогноза на 5-летнюю выживаемость пациенток с I стадией рака шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 34-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3

# Для корреспонденции

Макарова Елена Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»

Адрес: 460000, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

E-mail: malena2419@yandex.ru

ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5796-3719

**Информация о финансировании.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и субъекта РФ в рамках научных проектов № 18-415-560005 и № 19-415-560006

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.08.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

Research and Practical Medicine Journal. 2019, v.6, №4, p. 34-44

ORIGINAL ARTICLE. ONCOLOGY

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3

# THE INFLUENCE OF SOME CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PROGNOSIS FACTORS ON THE 5-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE I CERVICAL CANCER

E.V.Makarova<sup>1,2</sup>, M.A.Senchukova<sup>1,2</sup>

- 1. Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000, Russian Federation
- 2. Orenburg Regional Clinical Oncology Center, 11 Gagarin ave., Orenburg 460021, Russian Federation

# **Abstract**

**Purpose of the study.** To analyze the treatment long-term results of patients with cervical cancer (CC) depending on the clinical and morphological characteristics of the disease.

Patients and methods. 75 patients with stage I cervical cancer at the age of 21 to 76 years, were included in this retrospective study. All patients have been operated at the first stage of treatment in the Orenburg Regional Clinical Oncology Center from 2008 to 2013. Patient data was obtained from patient card and the "cancer-register". The statistical analis of the results was performed using the Statistica 6 software.

**Results**. Recurrence of disease was detected in 7 patients and 7 patients died after treatment. 5-year relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) were 90,3%. 5-year RFS was: 95.2% and 66.0% — in depth of invasion of 10 mm or less and more than 10 mm (p=0.0004); 94.4% and 89.5% — in stages IA and IB (p>0.4) and 80.6% and 97.6% — in the presence and absence of adjuvant radiation therapy (p=0.002), respectively. 5-year OS was: 96.7% and 47.0% — in depth of invasion of 10 mm or less and more than 10 mm (p=0.0001); 97.0% and 84.2% — in stages IA and IB (p=0.07); 80.6% and 97.6% — in the presence and absence of adjuvant radiation therapy (p=0.02), respectively. There were no recurrence in 11 patients with IB stage, who did not receive adjuvant RT and, but ones were observed in 6 patients with stage IA — IB, who received the adjuvant RT.

**Conclusion**. These results indicate that the use of only clinical and morphological factors is not sufficient to accurately assess of the CC prognosis and the search for new markers of the CC recurrence risk has not lost its relevance.

This research was funded by Russian Foundation for Basic Research and the government of the region, grant No 18–415–560005 and No.19–415–560004.

# Keywords:

cervical cancer, disease-free survival, overall survival, prognostic factors

# For citation

Makarova E.V., Senchukova M.A. The influence of some clinical and morphological prognosis factors on the 5-year survival of patients with stage I cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 34-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3

# For correspondence

Elena V. Makarova, graduate student of department of radiation diagnosis, radiotherapy, oncology Orenburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, doctor in the department of ultrasound diagnostics Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary

Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000, Russian Federation

E-mail: malena2419@yandex.ru

ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5796-3719

Information about funding. Work by RFBR and the subjects of the Russian Federation in the framework of the financial support of research projects and the number 18-415-560005 № 19-415-560004.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 15.08.2019, accepted for publication 01.12.2019.

### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Рак шейки матки (РШМ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей органов малого таза у женщин. Согласно мировой статистике, РШМ занимает 4-е место в структуре онкозаболеваемости у женщин и 7-е в структуре общей онкозаболеваемости [1]. В России эта патология находится на 5-м месте (5,3%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Несмотря на успехи в диагностике (в 2017 г. у 65,7% пациенток диагноз был установлен на I—II стадиях), летальность в течение первого года с момента установления диагноза остается высокой (14,3%) [2]. Это свидетельствует о наличии определенных проблем как в диагностике, так и в лечении РШМ.

Следует отметить, что диагностика РШМ на ранних стадиях имеет решающее значение для успешного лечения. Однако учитывая, что РШМ отличается агрессивным течением, выявление этой патологии на ранней стадии не всегда гарантирует благоприятный прогноз. В связи с этим, проблема точной оценки риска рецидива заболевания для определения оптимальной тактики лечения пациенток не утратила своей актуальности.

**Цель исследования:** провести анализ отдаленных результатов лечения пациенток с I стадией РШМ, получивших на первом этапе хирургическое лечение, по данным ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ «ООКОД»).

# ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 75 пациенток с I стадией РШМ (классификация FIGO 2009 г.) в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст 45,6±13,8 лет, медиана 45 лет), получивших хирургическое и адъювантное лечение в ГБУЗ «ООКОД» в период с 2008 по 2013 гг. Сведения о возрасте, акушерско-гинекологическом анамнезе, сопутствующей патологии, стадии заболевания, гистологической структуре, глубине инвазии и степени дифференцировки опухоли, а также об объеме операции, проведенной адъювантной терапии и отдаленных результатах лечения были получены из амбулаторных карт и канцер-регистра. В таблице 1 представлены данные о пациентках, включенных в исследование, в зависимости от стадии РШМ.

У 3 пациенток были выявлены синхронные опухоли других локализаций: рак желудка у одной пациентки с IA и рак эндометрия у 2 — с IB стадией РШМ. Сопутствующая патология у пациенток была легкой и средней степени выраженности, в стадии компенсации.

В послеоперационном периоде у 9 пациенток были отмечены следующие осложнения: у 5 —формирование лимфокист, у 2 — атония мочевого пузыря и у 2 — анемия.

После операции внутриполостная лучевая терапия (ЛТ) в режиме фракционирования 5 Гр 3 раза в неделю (СОД 25 Гр) была проведена 5 (6,7%), дистанционная ЛТ в режиме фракционирования 2 Гр 5 раз в неделю (СОД 42–44 Гр) — 2 (2,7%) и сочетанная ЛТ — 26 (34,7%) пациенткам. В одном случае лечение осложнилось формированием ректо-вагинального и пузырно-вагинального свища. Две пациентки со ІВ стадией получили адъювантную химиотерапию по схемам СF и DACV.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программы Statistica 6. Числовые показатели выражали как среднее выборочное (М) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения значений среднего выборочного использовали непараметрические тесты Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах определяли с помощью критерия χ<sup>2</sup>. Связи между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа (Спирмена и Гамма тесты). Оценку результатов лечения проводили по показателям общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БВ) методом Каплана-Мейера. Сравнение показателей выживаемости между группами пациентов выполняли с использованием long-rank-теста. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости p=0,05.

# **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Проведенный анализ показал, что при IB стадии процент пациенток в возрасте до 45 лет был выше (60% и 42,9% соответственно при ІВ и ІА стадиях, p=0,06), реже отмечалась дисплазия слизистой шейки матки II и III степени (в 2,5% и 17,1% соответственно при ІВ и ІА стадиях, p=0,04) и миома матки (в 22,5% и 48,6% соответственно при ІВ и ІА стадиях, p=0,02). Пациенткам с ІВ стадией достоверно чаще выполнялись операции, включающие тазовую лимфодиссекцию (в 80,0% и 45,8% соответственно при IB и IA стадиях, p=0,003) и проводилась адъювантная ЛТ (в 72,5% и 11,4% соответственно при IB и IA стадиях, p<0,0001). Достоверных отличий по другим клинико-патологическим характеристикам пациенток с IA и IB стадиями РШМ (акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующая и фоновая патология, гистологический тип опухоли) не отмечено.

При анализе отдаленных результатов было выявлено, что у 7 (9,3%) пациенток в сроки от 5 месяцев

/ Clinical and mathed arisal date	IA стадия	a / IA stage	IB стадия / IB stage		
Клинико-патологические данные / Clinical and pathological data	n	%	n	%	
Возраст / Age					
До 30 лет / Until 30 y.o.	3	8,6	6	15,0	
30-45 лет /30-45 у.о.	12	34,3	18	45,0	
46 и старше /46 and more y.o.	20	57,1	16	40,0	
Менструальная функция / Menstrual function					
Сохранена / Preserved	22	62,9	27	67,5	
Не сохранена / Not preserved	13	37,1	13	32,5	
Наличие фоновых заболеваний / The presence of underlying diseases					
Эрозия шейки матки / Cervical erosion	23	65,7	26	65,0	
Дисплазия шейки матки / Cervical dysplasia:	27		25	c= -	
Не выявлена / It is not revealed CIN I	27 2	77,1 5,7	35 4	87,5 10,0	
CIN II	2	5,7	1	2,5	
CIN III	4	11,4	0	0	
Миома матки / Hysteromyoma	17	48,6	9	22,5	
Эндометриоз тела матки / Endometriosis of the uterine body	2	5,7	2	5,0	
Патология яичников (кисты эндометриоидные и фолликулярные) / Pathology of the ovaries (endometriotic cysts and follicular)	2	5,7	3	7,5	
Сопутствующая патология / Attached pathology					
Сердечно-сосудистая патология / Cardiovascular pathology	22	62,8	27	67,5	
Сахарный диабет / Diabetes	1	2,9	2	5,0	
Патология желудочно-кишечного тракта / Pathology of the gastrointestinal tract	25	71,4	26	65,0	
Патология органов мочевыделительной системы / Pathology of the urinary system	9	25,7	8	20,0	
Патология органов дыхательной системы / Pathology of the respiratory system	4	11,4	1	2,5	
Не выявлено / Not revealed	3	8,6	6	15,0	
Гистологический тип опухоли / Histological type of tumor					
Плоскоклеточный рак / Squamous cell carcinoma	32	91,4	32	80,0	
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	3	8,6	6	15,0	
G1 G2	3 0	100,0 0	4 2	66,7 33,3	
Сарциносаркома / Carcinosarcoma	0	0	1	2,5	
Железисто-плоскоклеточный / Glandular-squamous cell	0	0	1	2,5	
Вид операции / The type of operation					
Операция Вертгейма / The Operation of Wertheim	9	25,7	15	37,5	
Операция Вертгейма с транспозицией яичников / The operation of Wertheim with a transposition of the ovaries	3	8,6	11	27,5	
Экстирпация матки с придатками / Extirpation of the uterus with appendages	16	45,7	8	20,0	
Расширенная трахелэктомия / Expended trachelectomy	3	8,6	2	5,0	
Операция Штурмдорфа + операция Вертгейма / The Operation of Storndorf + The operation of Wertheim	0	0	4	10,0	
Операция Штурмдорфа + экстирпация матки с придатками / The Operation	1	2,9	0	0	

	IA сталис	ı / IA stage	IB стадия / IB stage		
Клинико-патологические данные / Clinical and pathological data	ін стадия	I / IA Stage			
Д	n	%	n	%	
Операция Штурмдорфа + экстирпация матки без придатков / The Operation of Storndorf + Hysterectomy without appendages	1	2,9	0	0	
Операция Штурмдорфа + расширенная трахелэктомия / The Operation of Storndorf + Expended Trachelectomy	1	2,9	0	0	
Экстирпация матки без придатков / Exirpation of the uterus without appendages	1	2,9	0	0	
Осложнения хирургического лечения / Complications of surgical treatment					
Есть / Existing	2	5,7	7	17,5	
Нет / Absent	33	94,3	33	82,5	
Адъювантная лучевая терапия / Adjuvant radiation therapy					
Есть / Existing	4	11,4	29	72,5	
Нет / Absent	31	88,6	11	27,5	
Адъювантная химиотерапия / Adjuvant chemotherapy					
Есть / Existing	0	0	2	5,0	
Нет / Absent	35	100	38	95,0	

до 4,1 года после проведенного лечения возник рецидив РШМ. Клинико-патологические данные пациенток с рецидивом РШМ представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у одной пациентки был диагностирован продолженный рост РШМ, у двух — местный рецидив в малом тазу, у двух — системный рецидив и у двух пациенток — и тот и другой. Из 7 пациенток у 6 (85,7%) был диагностирован плоскоклеточный рак, 4 (57,1%) имели в анамнезе эрозию шейки матки, у 6 (85,7%) пациенток объем

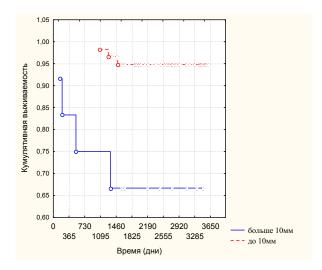


Рис. 1. Кривые безрецидивной выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от глубины инвазии опухоли (*p*=0,0004)

Fig. 1. Relapse-free survival curves (Kaplan-Meier) depending on the depth of tumor invasion (p=0.0004)

операции включал тазовую лимфодиссекцию и 6 (85,7%) получили адъювантную ЛТ. Интересно отметить, что при глубине инвазии до 10 мм среднее время до рецидива составило  $42,3\pm6,5$  мес, тогда как при глубине инвазии опухоли более 10 мм —  $18,0\pm17,5$  мес (p=0,07).

При анализе установлено, что показатель 5-летней БВ коррелировал с возрастом пациенток (р=0,02), глубиной инвазии опухоли (р=0,0007) и наличием адъювантной ЛТ (р=0,001). Пациентки с рецидивом РШМ были несколько моложе (средний возраст составил 36,3±14,6 и 46,8±13,1 года соответственно у пациенток с рецидивом и без рецидива РШМ, р=0,06) и имели достоверно большую глубину инвазии опухоли (11,0±5,9 мм и 4,7±4,3 мм соответственно у пациенток с рецидивом и без рецидива РШМ, р=0,007). Показатель 5-летней БВ был достоверно ниже при глубине инвазии 10 мм и более (рис. 1).

При наличии и отсутствии адъювантной ЛТ 5-летняя БВ составила 80,6% и 97,6% (p=0,002). Полагаем, что эти результаты обусловлены тем, что адъювантная ЛТ достоверно чаще применялась у пациенток с ІВ, чем с ІА стадией. При этом достоверных различий в БВ при ІА и ІВ стадиях не отмечено (94,4% и 89,5% соответственно, p>0,4).

За время наблюдения 7 (9,3%) пациенток умерли в сроки от 11,5 мес до 7,2 года. Одна из пациенток умерла не от РШМ и одна пациентка, имеющая местный рецидив, в настоящее время жива. У этой же пациентки был выявлен рак желудка.

Таким образом, 5-летняя ОВ, так же как и БВ, составила 90,3%. При ІА и ІВ стадиях ОВ была соответственно 97,0% и 84,2% (p=0,07). Показатель 5-летней ОВ коррелировал с возрастом пациенток (p=0,03), со стадией заболевания (p=0,008), глубиной инвазии опухоли (p=0,0001), наличием адъювантной ЛТ (p=0,0004), а также с количеством родов в анамнезе (p=0,02).

Умершие пациентки были моложе (средний возраст составил  $37,3\pm16,7$  и  $46,7\pm12,9$  года соответственно у умерших и живых пациенток с РШМ, p=0,08), имели большую глубину инвазии опухоли (12,0 $\pm5,3$  мм и  $4,6\pm4,2$  мм соответственно у умерших и живых пациенток с РШМ, p=0,001) и меньшее количество родов в анамнезе (1,1 $\pm0,7$  и 1,9 $\pm1,2$  соответственно у умерших и живых пациенток с РШМ,

Таблица 2. Клинико-патологические данные пациенток с рецидивом РШМ Table 2. Clinical and pathological data of patients with recurrent ESRD								
Клинико-патологические данные / Clinical and pathological data	Случай рецидива / Case of relapse							
плинико-натологические данные / Сппсагани распоюдсагиата	1	2	3	4	5	6	7	
Возраст, лет / Age, y.o.	25	61	21	28	51	37	3	
Стадия РШМ / Stage cervical cancer	IB	IA	IB	IB	IB	IB	I,	
Глубина инвазии опухоли, мм / Depth of tumor invasion, mm	15	5	16	15	15	10	1	
Гистологический тип опухоли / Histological type of tumor								
Плоскоклеточный рак / Squamous cell cancer	+	+	+	+	+	-	+	
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	-	-	-	-	- +			
Наличие фоновых заболеваний / The presence of underlying diseases								
Эрозия шейки матки / Cervical erosion	+	-	-	+	-	+	-	
Дисплазия шейки матки / Cervical dysplasia	-	-	-	-	-	-		
Миома матки / Hysteromyoma	-	+	-	-	-	-		
Эндометриоз тела матки / Endometriosis of the uterine body	-	-	-	-	-	-		
Патология яичников (кисты эндометриоидные и фолликулярные) / Pathology of the ovaries (endometriotic cysts and follicular)	-	-	-	-	-	-		
Сопутствующая патология / Attached pathology								
Сердечно-сосудистая патология / Cardiovascular pathology	-	+	+	-	+	-		
Сахарный диабет / Diabetes	-	-	-	-	-	-		
Патология желудочно-кишечного тракта / Pathology of the gastrointestinal tract	+	+	+	-	-	+		
Патология органов мочевыделительной системы / Pathology of the urinary system	-	-	-	-	-	-		
Патология органов дыхательной системы / Pathology of the respiratory system	-	-	-	-	+	-		
Вид операции / Type of operation								
Операция Вертгейма / The Operation of Wertheim	-	-	-	-	+	+		
Операция Вертгейма с транспозицией яичников / The operation of Wertheim with a transposition of the ovaries	+	-	+	+	-	-	-	
Экстирпация матки с придатками / Extirpation of the uterus with appendages	-	+	-	-	-	-		
Адъювантная лучевая терапия / Adjuvant radiation therapy	+	+	+	+	+	+		
Адъювантная химиотерапия / Adjuvant chemotherapy	-	-	-	-	-	-		
Срок наступления рецидива, мес / Period of relapse, months	17	42	5	7	43	49	3	
Вид и локализация рецидива / Type and localization of relapse								
Продолженный рост (малый таз) / Longtime growth (small basin)	-	-	+	-	-	_		
Местный рецидив (малый таз) / Local recurrence (small basin)	+	+	-	+	-	+		
Системный рецидив (печень) / Systemic relapse (liver)	-	-	-	+	-	-		
Системный рецидив (легкие) / Systemic relapse (lungs)	-	-	-	-	+	+		

p=0,1). Показатель 5-летней ОВ был несколько ниже при ІВ, чем при ІА стадии (рис. 2) и достоверно ниже при глубине инвазии более 10 мм (рис. 3).

При наличии и отсутствии адъювантной ЛТ 5-летняя ОВ составила 80,6% и 97,6% соответственно (p=0,02).

Важно отметить, что у 11 пациенток с ІВ стадией, несмотря на отсутствие адъювантной ЛТ и ХТ, не было рецидива РШМ. Анализ показал, что глубина инвазии опухоли достоверно не отличалась в группах пациенток без рецидива заболевания, получивших и не получивших адъювантную ЛТ, однако была достоверно больше у пациенток с рецидивом РШМ, несмотря на проведенную ЛТ (табл. 3).

Интересно, что глубина инвазии опухоли у пациенток с наличием дисплазии шейки матки в анамнезе была достоверно меньше, чем при ее отсутствии  $(1,7\pm1,6\,$  мм и  $5,9\pm4,8\,$  мм соответственно при наличии и отсутствии дисплазии, p=0,001). Это может быть связано с тем, что данная категория пациенток находится на диспансерном учете.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение смертности от РШМ представляется одной из приоритетных задач здравоохранения РФ.В.Н. Журман и соавт. (2016) отметили, что в 2013 г. экономические потери, связанные с преждевременной смертью от злокачественных новообразований женских половых органов, были максимальными при РШМ и составили 488,6 млн. рублей, опередив экономические потери при раке яичников (329,1 млн.) и при раке эндометрия (101,1 млн.) [3].

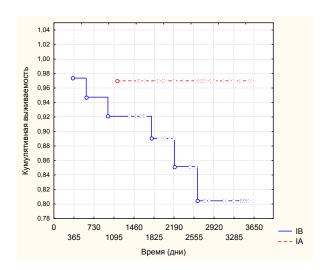


Рис. 2. Кривые общей выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от стадии РШМ (p=0,07)

Fig. 2. Overall survival curves (Kaplan-Meier) depending on the stage of PCR (p=0.07)

Для решения этой проблемы важны как своевременная диагностика, так и эффективное лечение, что невозможно без точной оценки прогноза заболевания, необходимой для выбора оптимальной тактики лечения каждой конкретной пациентки [4–8].

В настоящее время установлено, что значимыми факторами прогноза являются возраст [9, 10], стадия заболевания [7, 10, 11], гистологический тип опухоли [10–14], глубина инвазии опухоли [9, 13], размер опухоли [9, 12, 13, 15], состояние линии резекции [7, 9, 13], наличие метастазов в лимфоузлы [9, 10, 12], наличие параметральной инвазии [9,10], наличие периневральной инвазии [16], наличие анемии [17, 18, 19], инфицирование ВПЧ [20, 21]. Кроме того, характер проведенного лечения также может существенно влиять на его результаты [10, 11, 12, 15, 17, 22, 23, 24].

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения пациенток с I–II стадией РШМ, получивших на первом этапе хирургическое лечение, в зависимости от клинико-морфологических характеристик патологического процесса.

# Возраст пациенток

В нашем исследовании средний возраст пациенток составил 45,6±13,8 года. При этом пациенты с рецидивом РШМ были несколько моложе, чем без рецидива заболевания (различия статистически недостоверны). Таким образом, полученные нами данные аналогичны данным ряда авторов [9, 10]. В то же время следует отметить, что ряд исследователей не выявили связи частоты рецидивов с возрастом пациенток [11, 12, 17]. Полагаем, что эти

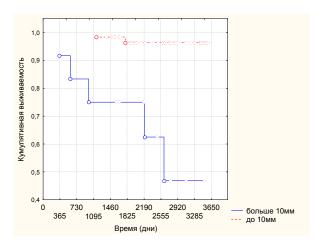


Рис. 3. Кривые общей выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от глубины инвазии опухоли (p=0,00001)

Fig. 3. Overall survival curves (Kaplan-Meier) depending on the depth of tumor invasion (p=0.00001)

различия могут быть связаны с тем, что авторы анализировали различные группы пациентов, отличающиеся по стадиям заболевания, гистологической структуре опухоли и другим показателям.

# Стадия заболевания

Стадия заболевания является одним из ключевых факторов прогноза [10, 14, 25, 26]. Мы не выявили достоверных различий в 5-летней БВ при ІА и ІВ стадии. Однако 5-летняя ОВ была несколько ниже при ІВ стадии, чем при ІА. Аналогичные результаты получены и другими авторами [22].

# Гистологический тип опухоли

В нашем исследовании у 85,5% пациенток был плоскоклеточный рак, у 12,0% — аденокарцинома и у 2,6% другие гистологические типы РШМ. Достоверных различий в 5-летней БВ и ОВ нами не выявлено. 5-летняя БВ при плоскоклеточном РШМ и аденокарциноме составила 90,3% и 87,5% (p=0,8), а 5-летняя ОВ — 91,9% и 75,0% соответственно (p=0,12). Однако ряд авторов отметили более низкие показатели 5-летней ОВ и БВ при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке [10-14, 26]. Так, по данным Noh J. M. et al. (2014), 5-летняя БВ составила 83,7% и 66,5% у пациенток с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки соответственно (p<0,0001) [13]. Полагаем, более низкие показатели выживаемости при аденокарциноме могут быть связаны с низкой чувствительностью данного типа опухоли как к ЛТ, так и ХТ. В то же время следует отметить, что так же, как и в нашем исследовании, не все авторы выявили связь отдаленных результатов лечения с гистологической структурой опухоли или же полученные различия были статистически недостоверны [7, 9, 17, 22].

# Глубина инвазии опухоли

В нашем исследовании одним из наиболее значимых факторов прогноза РШМ была глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии до 10 мм рецидивы возникали реже и в более поздние сроки, а показатели 5-летней ОВ и БВ были достоверно выше. У пациенток с рецидивом и без рецидива РШМ глубина инвазии опухоли составила  $11,0\pm5,9\,$  мм и  $4,7\pm4,3\,$  мм соответственно (p=0,007). Несмотря на то, что в большом числе исследований также было отмечено ухудшение отдаленных результатов лечения с увеличением глубины инвазии опухоли [7,9,10,13], в ряде работ связи между этими показателями не выявлено [12,17].

Следует отметить, что при I стадии РШМ принципиальным является решение вопроса о необходимости адъювантной терапии. В нашем исследовании адъювантная терапия проведена 34 пациенткам. У 11 пациенток с IB стадией, несмотря на отсутствие адъювантной ЛТ и ХТ, не было рецидива РШМ. Эти данные позволяют предположить, что, возможно, не всем пациенткам этой группы показана адъювантная терапия. В то же время мы полагаем, что у ряда пациенток, включенных в исследование, прогноз заболевания был оценен неадекватно, так как, несмотря на проведенную адъювантную ЛТ, у 6 пациенток с I стадией (две с IA и четыре с IB) возник рецидив заболевания.

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, полученные результаты и анализ данных научной литературы свидетельствуют о том, что использования вышеперечисленных клинико-морфологических факторов недостаточно

Таблица 3. Глубина инвазии опухоли у пациенток с IB стадией РШМ, в зависимости от наличия адъювантной ЛТ и рецидива заболевания Table 3. The depth of tumor invasion in patients with stage IB RSM, depending on the presence of adjuvant LT and relapse of the disease

Глубина инвазии / The depth of invasions	Нет ЛТ $^1$ , нет рецидива $n = 11$ / No RT $^1$ , No relapse $n = 11$		Есть ЛТ <sup>2</sup> , нет рецидива <i>n</i> = 25 / Is RT <sup>2</sup> , No relapse <i>n</i> = 25		Есть $\Pi T^3$ , есть рецидив $n = 5$ / Is $RT^3$ , With relapse $n = 5$		p	
	n	%	n	%	n	%		
Меньше 10 мм / Less than 10 mm	5	45,5	15	60,0	0	0	p <sup>1-3</sup> =0,04; p <sup>2-3</sup> =0,01	
10 мм / 10 mm	5	45,5	6	24,0	1	20,0	<i>p</i> > 0,05	
Больше 10 мм / More than 10 mm	1	9,0	4	16,0	4	80,0	ρ <sup>1-3</sup> =0,01; ρ <sup>2-3</sup> =0,006	
М±σ (мм) / М±σ (mm)	7,9±3,7		7,6±3,7		14,2±2,4		p <sup>1-3</sup> =0,002; p <sup>2-3</sup> =0,0007	

для точной оценки прогноза РШМ, и поиск новых маркеров оценки риска рецидива РШМ не утратил своей актуальности. Полагаем, что изучение выраженности гипоксии и экспрессии молекул, связан-

ных с развитием иммунологической толерантности, а также активности ангиогенеза и эпителиально-мезенхимальной трансформации при РШМ представляются наиболее перспективными.

### Список литературы

- 1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar; 65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
- 2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018, 236 с.
- 3. Журман В. Н., Елисеева Е. В., Гулевич А. П., Слободенюк Е. В. Социально-экономические последствия смертности женщин от злокачественных новообразований женских половых органов. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 1:89–91.
- 4. Wiebea E, Dennyb L, Thomasa G. FIGO cancer report 2012. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Oct; 119 (S2):100–109. DOI: 10.1016/S0020–7292(12)60023-X
- 5. Кравец А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Хохлова С.В. Рак шейки матки. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Министерство здравоохранения Российской Федерации, М., 2018, 44 с.
- 6. Прошин А.А., Березовская Т.П., Крикунова Л.И, Шавладзе З.Н. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 3(4):102–107.
- 7. Miyauchi R, Itoh Y, Kawamura M, Hirakawa A, Shibata K, Kajiyama H, et al. Postoperative chemoradiation therapy using high dose cisplatin and fluorouracil for high- and intermediate-risk uterine cervical cancer. Nagoya J Med Sci. 2017 Feb; 79(2):211–220. DOI: 10.18999/nagjms.79.2.211
- 8. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. Int J Gynecol Cancer. 2007 Jul-Aug; 17 (4):833–842. DOI: 10.1111/j.1525–1438.2007.00895.x
- 9. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, et al. Validity of Laparoscopic Staging to Avoid Adjuvant Chemoradiation following Radical Surgery in Patients with Early Cervical Cancer. Oncology. 2012; 83(6):346–353. DOI: 10.1159/000341659
- 10. Hou Y, Guo S, Lyu J, Lu Z, Yang Z, Liu D, et al. Prognostic factors in Asian and white American patients with cervical cancer, considering competing risks. Curr Oncol. 2019 Jun; 26(3):277–285. DOI: 10.3747/co.26.4473
- 11. Shimamoto K, Saito T, Kitade S, Tomita Y, Nagayama R, Yamaguchi S, et al. A study of treatments and outcomes in elderly women with cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Sep; 228:174–179. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.032
- 12. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and

- radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. J Gynecol Oncol. 2017 May; 28(3):34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34
- 13. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13–10). Gynecol Oncol. 2014 Mar; 132(3):618–623. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.043
- 14. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Mar; 135:103–114. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.006 15. Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Wang Y, Zhou J. Comparison of survival outcomes between radical hysterectomy and definitive radiochemotherapy in stage IB1 and IIA1 cervical cancer. Cancer Manag Res. 2017 Dec 11; 9:813-819. DOI: 10.2147/CMAR.S145926 16. Tang M, Liu Q, Yang X, Chen L, Yu J, Qi X, et al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer. Oncol Lett. 2019 Jan; 17(1):1101-1107. DOI: 10.3892/ol.2018.9674 17. Liu YM, Ni LQ, Wang SS, Lv QL, Chen WJ, Ying SP. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study. World J Surg Oncol. 2018 Jan 29; 16(1):18. DOI: 10.1186/s12957-017-1307-0
- 18. Lee HN, Mahajan MK, Das S, Sachdeva J, Tiwana MS. Early hematological effects of chemo-radiation therapy in cancer patients and their pattern of recovery a prospective single institution study. Gulf J Oncolog. 2015 Jan; 1(17):43–51.
- 19. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Jan 1; 91(1):196–205. DOI: 10.1016/j. ijrobp.2014.09.023
- 20. Hong CM, Park SH, Chong GO, Lee YH, Jeong JH, Lee SW, et al. Enhancing prognosis prediction using pre-treatment nodal SU-Vmax and HPV status in cervical squamous cell carcinoma. Cancer Imaging. 2019 Jun 24; 19(1):43. DOI: 10.1186/s40644–019–0226–4
- 21. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, et al. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. Chin J Cancer Res. 2019 Apr; 31(2):389–399. DOI: 10.21147/j. issn.1000–9604.2019.02.13
- 22. Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Gao Y, Zhang TH, Zhang P. Class I hysterectomy in stage Ia2-Ib1 cervical cancer. Wideo-

chir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Dec; 13(4):494–500. DOI: 10.5114/wiitm.2018.76832

23. Ma Y, Zhao G, Qi J, Sun P, Liu C, Qu P, et al. Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoirradiation. Mol Clin Oncol. 2018 Apr; 8(4):623–627. DOI: 10.3892/mco.2018.1580

24. Lacorre A, Merlot B, Garabedian C, Narducci F, Chereau E, Resbeut M, et al. Early stage cervical cancer: Brachytherapy followed by type a hysterectomy versus type B radical hysterectomy

alone, a retrospective evaluation. Eur J Surg Oncol. 2016 Mar; 42 (3):376–382. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.12.003

25. Карпова Ю. В., Вершинина М. Г., Кудрявцева Л. В. Рак шейки матки: современное состояние проблемы. Лабораторная служба. 2012; 1(1):24–35.

26. Гуськова Е. А., Неродо Г. А., Гуськова Н. К., Порываев Ю. А., Черникова Н. В. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 10(1):87–91

### References

- 1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar; 65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
- 2. The state of cancer care in Russia in 2017. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018, 236 p. (In Russian).
- 3. Zhurman VN, Eliseeva EV, Gulevich AP, Slobodenyuk EV. Socio-economic effects of women mortality from female genitals malignant tumors. Far East Medical Journal. 2016, 1:89–91. (In Russian).
- 4. Wiebea E, Dennyb L, Thomasa G. FIGO cancer report 2012. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Oct; 119(S2):100–109. DOI: 10.1016/S0020–7292(12)60023-X
- 5. Kravets OA, Kuznetsov VV, Morkhov KY, Nechushkina VM, HohlovA SV. Cervical Cancer. Clinical recommendations for diagnosis and treatment. Ministry of health of the Russian Federation, Moscow. 2018, 44 p. (In Russian). Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak\_sheiki\_matki pr2018.pdf
- 6. Proshin AA, Berezovskaya TP, Krikunova LI, Shavladze ZN. Cancer of the cervix uteri: magnetic resonance and clinical factors of prognosis. Diagnosis of reproductive system tumors. 2012; 3 (4):102–107. (In Russian).
- 7. Miyauchi R, Itoh Y, Kawamura M, Hirakawa A, Shibata K, Kajiyama H, et al. Postoperative chemoradiation therapy using high dose cisplatin and fluorouracil for high- and intermediate-risk uterine cervical cancer. Nagoya J Med Sci. 2017 Feb; 79(2):211–220. DOI: 10.18999/nagjms.79.2.211
- 8. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. Int J Gynecol Cancer. 2007 Jul-Aug; 17 (4):833–842. DOI: 10.1111/j.1525–1438.2007.00895.x
- 9. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, et al. Validity of Laparoscopic Staging to Avoid Adjuvant Chemoradiation following Radical Surgery in Patients with Early Cervical Cancer. Oncology. 2012; 83(6):346–353. DOI: 10.1159/000341659
- 10. Hou Y, Guo S, Lyu J, Lu Z, Yang Z, Liu D, et al. Prognostic factors in Asian and white American patients with cervical cancer,

- considering competing risks. Curr Oncol. 2019 Jun; 26(3):277–285. DOI: 10.3747/co.26.4473
- 11. Shimamoto K, Saito T, Kitade S, Tomita Y, Nagayama R, Yamaguchi S, et al. A study of treatments and outcomes in elderly women with cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Sep; 228:174–179. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.032
- 12. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. J Gynecol Oncol. 2017 May; 28(3):34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34
- 13. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13–10). Gynecol Oncol. 2014 Mar; 132(3):618–623. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.043
- 14. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Mar; 135:103–114. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.006 15. Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Wang Y, Zhou J. Comparison of survival outcomes between radical hysterectomy and definitive radiochemotherapy in stage IB1 and IIA1 cervical cancer. Cancer Manag Res. 2017 Dec 11; 9:813–819. DOI: 10.2147/CMAR. S145926
- 16. Tang M, Liu Q, Yang X, Chen L, Yu J, Qi X, et al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer. Oncol Lett. 2019 Jan; 17(1):1101–1107. DOI: 10.3892/ol.2018.9674 17. Liu YM, Ni LQ, Wang SS, Lv QL, Chen WJ, Ying SP. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study. World J Surg Oncol. 2018 Jan 29; 16(1):18. DOI: 10.1186/s12957–017–1307–0
- 18. Lee HN, Mahajan MK, Das S, Sachdeva J, Tiwana MS. Early hematological effects of chemo-radiation therapy in cancer patients and their pattern of recovery a prospective single institution study. Gulf J Oncolog. 2015 Jan; 1(17):43–51.
- 19. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical

Research and Practical Medicine Journal 2019, v.6,  $N^04$ , p. 34-44 E.V.Makarova, M.A.Senchukova / The influence of some clinical and morphological prognosis factors on the 5-year survival of patients with stage I cervical cancer

cancer: has the impact of anemia been overstated? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Jan 1; 91(1):196–205. DOI: 10.1016/j. ijrobp.2014.09.023

- 20. Hong CM, Park SH, Chong GO, Lee YH, Jeong JH, Lee SW, et al. Enhancing prognosis prediction using pre-treatment nodal SU-Vmax and HPV status in cervical squamous cell carcinoma. Cancer Imaging. 2019 Jun 24; 19(1):43. DOI: 10.1186/s40644–019–0226–4
- 21. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, et al. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. Chin J Cancer Res. 2019 Apr; 31(2):389–399. DOI: 10.21147/j. issn.1000–9604.2019.02.13
- 22. Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Gao Y, Zhang TH, Zhang P. Class I hysterectomy in stage Ia2-Ib1 cervical cancer. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Dec; 13(4):494–500. DOI: 10.5114/wiitm.2018.76832

- 23. Ma Y, Zhao G, Qi J, Sun P, Liu C, Qu P, et al. Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoirradiation. Mol Clin Oncol. 2018 Apr; 8(4):623–627. DOI: 10.3892/mco.2018.1580
- 24. Lacorre A, Merlot B, Garabedian C, Narducci F, Chereau E, Resbeut M, et al. Early stage cervical cancer: Brachytherapy followed by type a hysterectomy versus type B radical hysterectomy alone, a retrospective evaluation. Eur J Surg Oncol. 2016 Mar; 42 (3):376–382. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.12.003
- 25. Karpova YuV, Vershinina MG, Kudryavceva LV. Cancer of the cervix uteri: state-of-the-art. Laboratory service. 2012; 1(1):24–35. (In Russian).
- 26. Guskova EA, Nerodo GA, Guskova NK, Poryvaev YuA, Chernikova NV. Factors influencing the frequency of recurrence of cervical cancer. International journal of applied and fundamental research. 2015; 10(1):87–91. (In Russian).

### Информация об авторах:

Макарова Елена Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5796-3719

Сеньчукова Марина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8371-740X

# Information about authors:

Elena V. Makarova, post-graduate student of the department of radiation diagnostics, radiation therapy, oncology Orenburg State Medical University, doctor of ultrasound diagnostics department Orenburg Regional Clinical Oncology Center. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5796-3719

Marina A. Senchukova, MD, PhD, DSc, professor of the department of radiation diagnostics, radiation therapy, oncology Orenburg State medical university, doctor of the department of thoracic surgery Orenburg Regional Clinical Oncology Center. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8371-740X