

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ  
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

**ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ԼՈՒՍԻՆԵ ՍԵՐՅՈՔԱՅԻ**

**ԱՐԳԱՆԴԻ ՊԱՐԱՆՈՑԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ  
ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԽԱՏԵՍՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ  
ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ**

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

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

**Երևան - 2017**

---

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ**

**АРУТЮНЯН ЛУСИНЕ СЕРГЕЕВНА**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**Ереван - 2017**

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԱՆ Վ.Ա.Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի Գիտական խորհրդի 09.12.2013թ. նիստում (արձանագրություն թիվ 7):

**Գիտական ղեկավար՝** ՀՀ ԳԱԱ թղթ.անդամ, ք.գ.դ., պրոֆ.  
**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝** Լ.Մ.Գալստյան  
ք.գ.դ., պրոֆեսոր Գ.Կ.Բազիկյան  
ք.գ.դ. Է.Ռ.Բախշինյան  
**Առաջատար կազմակերպություն՝** «Միքայելյան վիրաբուժության  
ինստիտուտ» ՓԲԸ

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2017թ. դեկտեմբերի 5-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող 061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք.Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքվել է 2017թ. նոյեմբերի 3-ին :

**061 մասնագիտական խորհրդի  
գիտական քարտուղար՝** ք.գ.դ., պրոֆ. **Տ.Գ.Ավագյան**

---

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Национального Центра Онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА, 09.12.2013 г. (протокол №7).

**Научный руководитель:** член.корр. НАН РА, д.м.н., проф.

**А.М.Галстян**

**Официальные оппоненты:**

д.м.н., проф.

**Г.К.Базикян**

д.м.н.

**Э.Р.Бахшинян**

**Ведущая организация:** **АОЗТ “Институт Хирургии Микаелян”**

Защита диссертации состоится 5-ого декабря 2017г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 061 по “Акушерству, гинекологии и онкологии” действующего в Ереванском государственном медицинском университете им. М.Гераци (РА, 0025, г.Ереван, ул.Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци

Автореферат разослан 3-го ноября 2017 г.

**Ученый секретарь**

**специализированного совета 061**

д.м.н., проф. **Т.Г. Авакян**

**Актуальность темы** – Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее часто встречаемых форм новообразований, занимая 6-е место (5,3%) среди всех злокачественных опухолей и 3-е место (9,8%) среди злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно в мире регистрируются более 500 000 новых случаев РШМ и умирают более 274 000 женщин (Савкова Р.Ф. и соавт., 2012; Смирнов Ю.А. и соавт., 2012; Тарачкова Е.В. и соавт., 2015; Osman M., 2014). Несмотря на широкое внедрение современных диагностических и лечебных методов, причиной смерти примерно 30% женщин с инвазивным РШМ служит прогрессирование опухоли, общая 5-летняя выживаемость может составлять менее 10% (Прошин А.А. и соавт., 2012).

Выживаемость больных РШМ ассоциирована со стадией заболевания, методами лечения и многими другими факторами (Румянцева Т.В., Смирнова Н.Н., 2015). Согласно обобщенным данным канцер-регистров Евросоюза 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах соответствовала 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62 % (Савкова Р.Ф. и соавт., 2012). Стадирование позволяет выбрать метод лечения и определить прогноз заболевания (Березовская Т.П. и соавт., 2009). Отмечено, что частота рецидивирования при стадии IA1 составляла менее 3 %, летальных исходов – менее 1%; при стадии IA2 частота рецидивов – 5%, летальных исходов – до 2% (Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., 2012). Частота метастазирования зависит от возраста женщин, гистологического типа рака, глубины инвазии стромы, состояния регионарных лимфатических узлов (Landoni F. et al., 2007).

Биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания. Прогностические факторы при онкологическом заболевании часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект (Чуруксаева О.Н. и соавт., 2012).

Существуют противоречивые мнения о значимости определенных факторов при прогнозировании выживаемости женщин с РШМ. Актуальность проблемы обусловлена и тем фактом, что в недостаточной мере раскрыты вопросы эффективности различных лечебных подходов к РШМ. В то же время возможность расчета выживаемости служит необходимым условием для адекватной организации комплекса противораковых мероприятий. Указанные особенности и предопределили цель нашего исследования.

#### ***Цель и задачи исследования***

Определение основных прогностических факторов у больных раком шейки матки в зависимости от вида проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин.

Для реализации указанной цели были поставлены ***следующие задачи***.

Определить выживаемость и частоту рецидивирования рака шейки матки в зависимости от:

1. возраста, социального статуса, наследственных факторов и сопутствующей генитальной и соматической патологии;
2. стадии заболевания: глубины инвазии (по классификации FIGO); микроинвазивных форм, глубины стромальной инвазии, параметральной инвазии, инвазии лимфоваскулярной системы, количества метастатически пораженных лимфатических узлов;
3. размеров, анатомической формы роста опухоли (экзо-, эндофитная или смешанная), степени дифференцировки клеток и гистоструктурных характеристик опухоли: плоскоклеточная, железистая, железистоплоскоклеточная;
4. характера проведенных лечебных мероприятий: хирургия и радиотерапия, только лучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, химиолучевая терапия, предлучевая химиотерапия с последующей сочетанной лучевой терапией.

**Научная новизна** – Научная новизна настоящего исследования заключается в том, что впервые проведено многоплановое, аналитическое, когортное, ретроспективное исследование результатов лечения больных раком шейки матки.

На большом клиническом материале исследованы частота, локализация регионарных и отдаленных метастазов у больных раком шейки матки.

Установлена прогностическая значимость таких факторов, как вид проведенного лечения, стадия заболевания, анатомо-гистологические особенности опухоли, социально-возрастные характеристики больных РШМ.

Изучены сроки выживаемости (до 1 года, от 1 года до 3 лет, от 3 до 5 лет и свыше 5 лет) у больных раком шейки матки в зависимости от метода лечения и клинико-анатомо-морфологических факторов.

**Практическая значимость** – На основе проведенного исследования представлена актуальность проблемы рака шейки матки в Армении и даны рекомендации по прогнозированию течения заболевания в зависимости от таких параметров, как: вид проведенного лечения, стадия заболевания, анатомо-гистологические характеристики опухоли и социально-возрастные показатели женщин.

Практическая ценность работы состоит в определении роли клинико-анатомо-морфологических критериев при прогнозировании течения рака шейки матки и сроков выживаемости больных.

Полученные данные позволили определить особенности индивидуальной тактики лечения у больных раком шейки матки.

### ***Внедрение в практику***

Результаты исследования учтены и внедрены в клиническую практику Национального центра онкологии МЗ РА и в онкологическом диспансере г. Гюмри.

### ***Апробация работы***

Основные материалы диссертации доложены на заседании Ученого Совета НЦО МЗ РА от 25.11.2016г.

### ***Публикация результатов исследования***

По теме диссертации опубликованы 5 научных работ.

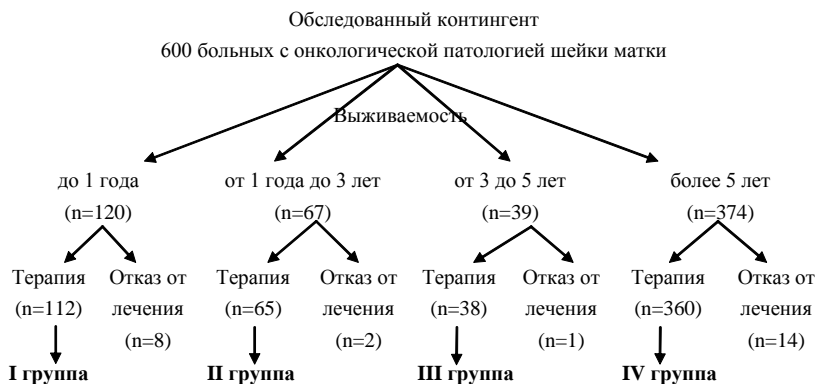
### ***Объем и структура диссертации***

Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с приведением характеристик материала и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 193 источника. Из них 126 русскоязычных и 67 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 10 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

***Материал и методы исследования*** – В основу работы положены результаты ретроспективного анализа историй болезней 600 женщин с РШМ, которые находились на лечении в Национальном Центре Онкологии МЗ РА г. Еревана с 2002 по 2007 гг. и ранее не принимавших лечения по поводу рассматриваемой нами патологии. Диагноз РШМ во всех наблюдениях был установлен на основании данных морфологического исследования, параклинических методов обследования, УЗИ, КТ.

С учетом срока общей выживаемости после диагностированного заболевания и проведенного специального лечения были выделены 4 группы: I – до 1 года (120 наблюдений), II – от 1 года до 3 лет (67 женщин), III – от 3 до 5 лет (39 пациенток) и IV – более 5 лет (374 больных). В I группе от предложенного лечения отказались 8 женщин, во II – 2, в III – 1 и в IV – 14. В окончательном виде отобрана медицинская документация 575 больных: I группа была представлена 112 пациентками, II – 65, III – 38 и IV – 360 (***Рис. 1***).



**Рис. 1.** Обследованный контингент и принцип формирования клинических групп

Ретроспективный анализ заключался в проведении сравнительной оценки выживаемости больных в зависимости от методов проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин между отмеченными клиническими группами.

**Методы лечения** – При проведении лечения женщин с РШМ были использованы следующие методы: комбинированный, лучевой, хирургический, комплексный и химиотерапия. Комбинированное лечение проведено у 180 (31,3%) больных; оно включало хирургическое вмешательство и лучевую терапию, осуществляемые в различной последовательности. Лучевое лечение в самостоятельном режиме проведено у 267 (46,4%) пациенток. Только хирургическое лечение (без дополнительных методов воздействия) использовано среди 32 (5,6%) женщин. Комплексный метод лечения был применен в 27 (4,7%) наблюдениях. Применение лучевой терапии с химиотерапией (ХЛЛ) проведено у 63 (11,0%) больных. Лучевая терапия проводилась в постоперационном и в самостоятельном режиме. Лучевая терапия в постоперационном режиме, как компонент комбинированного лечения, проводилась сочетанием дистанционного и внутрисполостного облучения. Дистанционное облучение малого таза, направленное на ложе удаленного первичного очага и зоны регионарного метастазирования, осуществлялась на гамматерапевтических установках “АГАТ-Р” традиционным режимом фракционирования дозы РОД 2Гр в т.Б, СОД 40-44 Гр в т.Б. Внутрисполостная гамма-терапия проводилась на аппаратах “АГАТ-В” (ВМД) или на аппарате “Selectron LDR”(НМД) с подведением дозы на культю влагалища РОД 5 Гр, СОД 25-30 Гр в т.А.

Сочетанная лучевая терапия (СЛТ), в качестве самостоятельного метода лечения, может проводиться при всех стадиях РШМ. При местнораспространенных формах СЛТ в полном объеме, ввиду ограниченных возможностей хирург. лечения, всегда является основным, а у 75% больных-единственный метод лечения. СЛТ в самостоятельном режиме проводилась чередованием дистанционного облучения первичного опухолевого очага и тазовых лимфатических узлов с ВПТ, направленной непосредственно на опухоль. Дистанционное облучение малого таза осуществлялось на гамматерапевтических установках “АГАТ-Р” традиционным режимом фракционирования дозы РОД 2Гр в т.Б, СОД 40Гр в т.Б. Внутриполостная гамма-терапия проводилась на аппаратах “АГАТ-В” (ВМД) или на аппарате “Selectron LDR” (НМД). Суммарные дозы от ВПТ с источниками высокой мощности дозы составили 50 Гр на тА, от низкой мощности дозы 60 Гр на т А. Доза в т.А характеризует облучение первичного опухолевого очага, доза в т.Б- латеральных отделов параметриев и лимфатических узлов боковых стенок таза. СОД от СЛТ в самостоятельном режиме составляет 75-85 Гр в т.А. Химиотерапию проводили с использованием следующих препаратов: 5-фторурацил, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид.

Хирургическое лечение включало выполнение оперативных вмешательств в следующих объемах: экстирпация матки без придатков; экстирпация матки с придатками; операция Вертгейма (удаление матки с придатками, параметральной клетчатки с лимфатическими узлами по ходу общих и наружных подвздошных сосудов, запирающего нерва, верхней половины или трети влагалища); расширенная экстирпация матки с придатками.

Комплексное лечение включало использование лучевой терапии, химиотерапии и хирургического вмешательства.

**Методы статистического анализа результатов исследования** – Для описания методов статистического анализа изложим принцип построения дизайна нашей работы, которая представляет аналитическое, наблюдательное, когортное исследование.

В каждой клинической группе для оценки методов проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей определяли количество: истинноположительных результатов, ложноположительных результатов, ложноотрицательных результатов, истинноотрицательных результатов.

На их основе с использованием специальных формул рассчитывали предсказательную ценность положительного результата, предсказательную ценность отрицательного результата, чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для положительного результата и отношение правдоподобия для отрицательного результата.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2007. Определяли основные показатели описательной статистики, вычисляли t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при вероятности ошибки 5% ( $p \leq 0,05$ ). Полученные результаты представлены в  $M \pm m$  и  $M \pm \delta$ , в процентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализированы социально-возрастные параметры изучаемого контингента.

Наиболее часто онкологические заболевания шейки матки отмечены в возрастном диапазоне 41-50 лет – 34,3%. Превалирование указанного возрастного диапазона отмечено и во всех клинических группах. Следующим по частоте служил возраст 51-60 лет – 27,6%. Полученные данные позволяют нам заключить, что пик заболеваемости РШМ соответствует интервалу 41-50 лет. Что касается среднего возраста, то значимых изменений рассматриваемый показатель в клинических группах не претерпевал ( $p > 0,05$ ), колебась в незначительном интервале от  $49,2 \pm 11,89$  лет в III группе до  $51,2 \pm 11,92$  лет в IV. Для всего обследованного контингента рассматриваемый показатель составил  $50,3 \pm 11,59$  лет. Отсутствие достоверных различий среднего возраста в клинических группах свидетельствует о том, что сроки выживаемости, согласно полученным нами данным не зависят от возраста пациентки.

Определенного внимания заслуживают данные о месте проживания женщин обследованных клинических групп. Подавляющее большинство пациенток были городскими жительницами – 69,9%. Наиболее выраженной отмеченная особенность была в III группе, где 76,3% женщин были подвержены факторам урбанизации. Наименьшим рассматриваемый показатель был в I группе – 60,7%. Однако достоверных различий при этом не выявлено ( $p > 0,05$ ). То есть, место жительства может играть определенную роль в риске возникновения онкологических заболеваний шейки матки, но критерием прогнозирования выживаемости служить не может.

При рассмотрении данных о социальном статусе установлено, что в наименьшем количестве наблюдений для всего обследованного контингента отмечены случаи, где женщины были рабочими – 8,2%. Относительно небольшой процент составили наблюдения в которых онкологической патологией шейки матки страдали служащие и пенсионеры – 12,5% и 15,1% соответственно. В подавляющем количестве наблюдений обследованные женщины были домохозяйками – 64,2%. Отмеченные особенности были присущи всем выделенным клиническим группам при отсутствии достоверных различий между ними ( $p > 0,05$ ). Таким образом, почти 2/3 пациенток с онкологическими заболеваниями шейки матки не работали и



были домохозяйками. Данный факт связан, в первую очередь, с ухудшением работы первичного звена в диагностике предрака и РШМ, а также снижением социального статуса населения. Отмеченные позиции не позволили нам придти к корректным заключениям о определении роли социального фактора в прогнозировании сроков выживаемости, но считаем обоснованным мнение о значимости социально-экономического статуса в риске развития РШМ.

Наличие наследственного фактора установлено только у 14,8% женщин среди всего обследованного контингента. В то же время, наличие рассматриваемого показателя в IV группе определено в 10% наблюдений, а III – 36,8%. То есть, более чем в 3 раза чаще. Данный факт мы склонны объяснить небольшим количеством наблюдений в III группе. Согласно полученным нами данным, наследственный фактор не может рассматриваться в качестве фактора риска развития РШМ и критерия прогнозирования сроков выживаемости.

Нами рассмотрена роль возраста становления менструальной функции среди обследованного контингента женщин. Для всего обследованного контингента раннее менархе отмечено всего в 1,9% наблюдений, а позднее становление менструальной функции имело место у каждой третьей (31,7%) женщины, т.е. почти в 17 раз чаще. При этом отсутствуют значимые различия между клиническими группами. Установленные особенности обосновывают вывод о том, что среди нарушений становления менструальной функции к факторам риска развития РШМ следует относить позднее менархе, а использование данного показателя в качестве критерия срока выживаемости не представляется возможным.

Среди пациенток с онкологическими заболеваниями шейки матки количество женщин в менопаузе и с сохраненным менструальным циклом было почти равным.

Наличие сохраненной менструальной функции не может служить фактором как возникновения РШМ, так и прогнозирования сроков выживаемости.

При изучении акушерского анамнеза нами установлено, что женщины с онкологическими заболеваниями шейки матки практически в половине случаев были многорожавшими и отмечали в анамнезе 3 и более инструментальных аборт. Большое количество родов и абортов в анамнезе служит фактором риска развития РШМ, а отсутствие достоверных различий между клиническими группами свидетельствует о невозможности использования данных критериев в качестве прогностических маркеров сроков выживаемости больных.

Считаем целесообразным рекомендовать выделение женщин с высоким паритетом беременностей в группу риска по развитию онкологической патологии шейки матки и последующим их диспансерным наблюдением.

Сравнительная оценка частоты гормональнозависимых патологических состояний половой сферы между клиническими группами позволила установить, что рассматриваемые показатели не подвергались значительным колебаниям в зависимости от срока выживаемости, что не позволяет их использование в качестве прогностических критериев.

Довольно высоким оказался процент воспалительных заболеваний генитального тракта, представленных цервицитами (32,7%) и кольпитами (34,4%).

Выявленные нами формы сопутствующей гинекологической патологии не могут служить прогностическими факторами сроков выживаемости у больных РШМ.

Такие заболевания, как дисфункция щитовидной железы, периодическая болезнь, эпилепсия, бронхиальная астма в наших исследованиях отмечены в единичных наблюдениях. Наиболее частой патологией у женщин с РШМ являлись мастопатия (26,9%), гипертоническая болезнь (18,1%), ожирение (7,3%). Сахарный диабет встречался в 2,1% наблюдений, а варикозная болезнь нижних конечностей – в 2,3%. Сравнительная оценка частоты приведенных нозологических единиц в зависимости от срока выживаемости позволила установить отсутствие достоверных различий.

Необходимо отметить, что онкологическую патологию в анамнезе отмечали 4 женщины (0,7%), и все они были представительницами IV группы (1,1%).

Таким образом, заключая анализ возрастных, социальных и анамнестических данных женщин с онкологической патологией шейки матки, обобщим, что они не могут служить прогностическими маркерами сроков выживаемости. Отмеченные факторы следует отнести к факторам риска развития РШМ.

Нами уделено особое внимание вопросу о прогностической роли вируса папилломы человека, в частности типов 16 и 18 в выделенных клинических группах. Согласно полученным нами данным, прослеживается четкая тенденция: с возрастанием процента инфицированных ВПЧ пациенток (55,1% в IV группе против 87,3% в I) снижаются сроки выживаемости. Нельзя обойти вниманием и следующую особенность. Процент инфицированных женщин ВПЧ типа 16 в клинических группах значимых изменений не претерпевал и колебался в незначительном интервале от 22,5% в I группе до 26,9% в III. Аналогичная ситуация установлена и при рассмотрении количества инфицированных ВПЧ типа 18: диапазон изменений составил от 16,3% во II группе до 19,2% в III опять при отсутствии достоверных колебаний. В то же время частота наличия ассоциации ВПЧ типов 16 и 18 при сроке выживаемости до 1 года составила 47,9%. При выживаемости от 3 до 5 лет рассматриваемый показатель снижался более чем в 2 раза, до 23,1%, а в IV

группе – более чем в 4 раза, до 11,4%. Для всего обследованного контингента ВПЧ 16 типа отмечен в 24,4% наблюдений, а 18 типа – в 17,9%, то есть, имеется невыраженное превалирование 16 типа. Согласно данным других исследователей ВПЧ типа 16 встречался в 47,7% наблюдений, а тип 18 – в 23,5% (Azuma Y. et al., 2014). В наблюдениях этих авторов по-прежнему более часто диагностирован 16 тип. Таким образом, сроки выживаемости больных обусловлены частотой инфицированности ВПЧ вне зависимости от его типа и ассоциацией ВПЧ 16 и 18 типов.

Как известно, распространение РШМ идет по трем основным направлениям: на своды и стенки влагалища (влагалищный вариант), на тело матки (маточный вариант) и в параметрий (параметральный вариант). Согласно полученным нами данным сроки выживания резко возрастают при отсутствии распространения РШМ.

Так, если в I группе отсутствие распространения РШМ установлено только в 5,4%, то в IV группе рассматриваемый показатель возростал почти в 7 раз и достигал 36,1%, то есть неблагоприятным прогностическим признаком служит распространение опухоли, в особенности параметрально-влагалищный вариант.

Следующим прогностическим фактором, рассмотренным нами, служило метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Поражение других лимфатических узлов, в частности парааортальных, рассматривали как отдаленные метастазы.

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы было установлено у 56,3% всех обследованных пациенток. Причем установлена четкая зависимость срока выживаемости от наличия поражения лимфатических узлов – в I группе у 85,7% больных, в IV рассматриваемый показатель снижался почти в 2 раза и имел место только у 44,2% женщин. Считаем правомочной точку зрения о том, что состояние лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим фактором после стадии РШМ. Согласно результатам нашего исследования поражение лимфатических узлов уменьшает 5-летнюю выживаемость на 27,8%.

Частота одно- и двустороннего метастатического поражения регионарных лимфатических узлов для всего обследованного контингента значительно не различалась и составила 42,0% и 58,0% соответственно. В I группе одностороннее поражение регионарных лимфоузлов установлено всего в 9,4%, а двустороннее – в 90,6%. То есть, почти в 10 раз чаще. Во II группе доминирование двустороннего поражения лимфоузлов сохранялось: 68,1% к 31,9% – более чем в 2 раза. В III и IV группах установлена обратная картина: отмечено превалирование одностороннего метастатического поражения лимфатических узлов над двусторонним. Так, при сроках выживаемости

больных от 3 до 5 лет одностороннее метастазирование в лимфоузлы установлено более чем у половины пациенток – 59,1%. Отмеченная особенность приобретала более выраженный характер при сроках выживаемости больных более 5 лет. Рассматриваемое соотношение составило 61,6% к 38,4%. Таким образом, двустороннее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при РШМ является крайне неблагоприятным прогностическим фактором в плане сроков выживаемости больных.

Рассмотрены и сроки выживаемости больных РШМ в зависимости от количества вовлеченных в процесс регионарных лимфатических узлов. Отмечена тенденция к снижению количества метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов с возрастанием сроков выживаемости больных, что позволяет судить о прогностической роли числа вовлеченных в злокачественный процесс лимфоузлов.

При рассмотрении частоты метастатического поражения различных групп регионарных лимфатических узлов установлено, что для всего обследованного контингента вовлечение в процесс наружных подвздошных лимфоузлов отмечено в 25,3% (82) наблюдений, внутренних подвздошных – в 23,8% (77), запирательных – в 21,9% (71), общих подвздошных – в 15,1% (49), параметральных – в 10,8% (35), крестцовых – в 1,9% (6), поясничных – в 1,2% (4). Как видно из приведенных данных, наиболее часто поражались наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы, а также запирательные. Однако достоверных различий в частоте их метастазирования нами не установлено.

Обобщая полученные данные о прогностической роли поражения регионарных лимфатических узлов при РШМ в плане определения предполагаемых сроков выживаемости больных, заключим, что необходимо учитывать как и сам фактор вовлечения в процесс лимфоузлов, так и его качественные и количественные характеристики.

Полученные данные, с нашей точки зрения, позволяют поставить на повестку дня следующий аспект рассматриваемой проблемы. Согласно классификации FIGO (2009) при РШМ состояние регионарных лимфатических узлов представлено всего 3 разделами:  $N_x$  – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;  $N_0$  – нет метастазов в регионарных лимфоузлах;  $N_1$  – метастазы в регионарных лимфоузлах. Считаем целесообразным рассмотреть возможности дополнения данной классификации указанными критериями. Несомненно, что предлагаемое дополнение нуждается в подтверждении на основе клинических широкомасштабных исследований.

Важным прогностическим признаком служило и наличие отдаленных метастазов. Наиболее часто отдаленные метастазы отмечены при выживаемости до 1 года – 16,1%. При сроке выживаемости более 5 лет отдаленные метастазы диагностированы только в 6,1% наблюдений. Придти к

конкретным выводам о зависимости срока выживаемости от метастатического поражения определенного органа мы посчитали некорректным, так как данные наблюдения имели единичный характер.

В наших исследованиях были диагностированы следующие формы анатомического роста опухоли: экзофитная, эндофитная, смешанная. С возрастанием срока выживаемости снижается частота диагностирования эндофитной формы роста опухоли с 63,4% в I группе до 42,8% в IV. В то же время для экзофитной и смешанной форм роста РШМ закономерностей не определено. Таким образом, наиболее неблагоприятным критерием при прогнозировании срока выживаемости служат эндофитная форма роста опухоли.

Нами рассмотрены так же размеры первичной опухоли в выделенных клинических группах. Установлено, что наличие опухолей больших размеров сопряжено с ухудшением прогноза сроков выживаемости. Однако для однозначных выводов необходимы дальнейшие исследования с наблюдениями заболевания, в которых сроки выживаемости не превышали 1 года, а стадия заболевания и распространение патологического процесса позволяли бы судить о размерах опухоли. В нашей работе, как было отмечено выше, таких случаев было всего 7.

В определенных случаях прогностическим фактором может служить и глубина стромальной инвазии при РШМ, которая может служить предиктором только в случаях выживаемости более 5 лет.

Рассмотрены следующие гистологические формы: плоскоклеточный (иницирующий из клеток плоского эпителия влагилицной части шейки матки), железистый (развивающийся из цилиндрического эпителия канала шейки матки) и железисто-плоскоклеточный. Достоверных изменений гистологического типа РШМ в зависимости от сроков выживаемости нами не установлено, что позволило заключить: гистологическая структура РШМ не может служить прогностическим критерием.

Следующим фактором, который был рассмотрен нами, служила степень зрелости РШМ. Выделяли три степени зрелости РШМ: зрелую форму (дифференцированный рак); рак средней степени зрелости (малодифференцированный рак) и незрелую форму РШМ (недифференцированный рак). Обращает на себя внимание следующая особенность: частота наличия дифференцированного РШМ возрастала с увеличением срока выживаемости. Так, в I группе рассматриваемый показатель составил 7,1% а в III и IV – уже 23,7% и 24,4%, что соответствует нарастанию более чем в 3 раза. В то же время, частота выявления недифференцированного РШМ, составляя 30,4% при сроках выживаемости до 1 года, почти в 3 раза снижалась в III и IV группах до 10,5% и 11,7% соответственно. Доминирующие позиции во всех клинических группах

занимал малодифференцированный РШМ, который для всего обследованного контингента отмечен в 63,7%. Достоверных изменений частота его обнаружения в зависимости от срока выживаемости не претерпевала ( $p > 0,05$ ), что позволяет сделать вывод об отсутствии прогностического значения малодифференцированного РШМ.

Таким образом, мы считаем недифференцированные формы РШМ прогностически в плане сроков выживаемости неблагоприятными критериями.

С возрастанием сроков выживаемости достоверно нарастает частота диагностирования I стадии заболевания и достоверно снижается наличие II стадии. Что касается III и IV стадий РШМ, то последние отмечены в единичных наблюдениях (6,4% и 1,9% соответственно), что не позволило нам прийти к определенным выводам.

Частота различных методов лечения РШМ представлена следующим образом. У 6 женщин (все из I группы) проведена симптоматическая терапия, что составило 1,0% для всего обследованного контингента. Комбинированное лечение в наших наблюдениях во всех случаях включало хирургическое вмешательство и было проведено у 31,3% больных. Наиболее часто данный метод использован в IV группе (40%), а в I – только у 9,8% женщин. Наиболее часто в качестве метода терапии РШМ была использована ЛТ – 46,4%. Значительных различий в частоте ее применения между группами не установлено. Хирургическое вмешательство, как единственный метод лечения, отмечен всего в 5,6% наблюдений для всего обследованного контингента. Данная особенность была присуща всем клиническим группам. Считаем целесообразным подчеркнуть, что в совокупности хирургическое вмешательство, с учетом данных о частоте комбинированного и комплексного метода, было произведено в 41,6% наблюдений. Что касается комплексного метода и сочетания химиотерапии с ЛТ, то они были проведены всего в 4,7% и 11,0% наблюдений соответственно. При рассмотрении отмеченных данных в зависимости от сроков выживаемости были получены малочисленные группы, не позволяющие проведения корректных статистических выкладок. При рассмотрении частоты использования различных вариантов лечения РШМ в зависимости от сроков выживаемости, установлены значимые различия только для комбинированного метода.

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о частоте рецидивов опухоли среди обследованного контингента и в клинических группах. Рецидивы РШМ в наших наблюдениях отмечены в 12,5% наблюдений. Причем достоверных различий рассматриваемого показателя при сроке выживаемости до 1 года и свыше 5 лет не установлено ( $p > 0,05$ ) – 9,8% и 15% соответственно. Наиболее часто рецидивы возникали в течение первого года после лечения – 5,9% от общего количества наблюдений или 47,2% от общего

количества рецидивов. В сроках от 2 до 3 лет частота рецидивов соответствовала 2,3% от общего количества наблюдений или 18,1% от общего количества рецидивов.

Таким образом, обобщая полученные данные анализа зависимости сроков выживаемости больных РШМ от методики терапии, стадии заболевания, его анатомических и гистологических характеристик, а также социально-возрастных особенностей женщин, заключим, что неблагоприятными прогностическими факторами служат: параметрально-влагалищное распространение опухоли, метастазирование в регионарные лимфатические узлы и наличие отдаленных метастазов, эндофитная и недифференцированные формы роста опухоли. Совокупность отмеченных факторов свидетельствует о том, что прогноз при первичном выявлении рака шейки матки определяется степенью запущенности процесса и напрямую зависит от своевременной диагностики, правильного определения стадии заболевания и назначения адекватного лечения.

Для количественного определения зависимости сроков выживаемости от выявленных нами значимых факторов воздействия (прогностических факторов) нами были использованы такие показатели, как предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) и предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР). Смысл последних заключался в определении вероятности летального исхода заболевания при наличии конкретного фактора воздействия и вероятности большей выживаемости при его отсутствии.

Были определены также отношение правдоподобия для положительного результата (ОППР – отражает во сколько раз при наличии фактора вероятность срока выживаемости до 1 года превышает таковой свыше 5 лет) и отношение правдоподобия для отрицательного результата (ОПОР – отражает во сколько раз при отсутствии фактора вероятность срока выживаемости свыше 5 лет превышает таковой до 1 года).

Вычисление отмеченных критериев проводилось путем сравнительного анализа тех наблюдений, в которых установлены значимые различия предполагаемых прогностических факторов: то есть между группами больных с выживаемостью (летальным исходом) до 1 года и пациентками с выживаемостью более 5 лет.

Полученные данные приведены в таблице 1. Как видно из представленных данных при расчете ПЦПР для отобранных прогностических факторов наиболее весомыми оказались в порядке убывания абсолютной величины: метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (0.91), II стадия РШМ (0.89), инфицированность ВПЧ (0.87), параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли (0.63), эндофитная форма роста опухоли (0.63). При рассмотрении ПЦОР установлено, что

прогностические факторы расположились в следующем порядке значимости: отдаленные метастазы (0.94), ассоциация ВПЧ 16 и 18 типов (0.89), недифференцированные формы РШМ (0.88) и параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли (0.74).

Пристального внимания заслуживают результаты определения ОППР. Опять наиболее неблагоприятным прогностическим признаком в плане снижения сроков выживаемости служило метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, при наличии которого значения рассматриваемого показателя достигали 7,6. ОПОР был подвержен незначительным колебаниям при крайне низких значениях. Отсутствие эндофитной формы роста опухоли улучшало прогноз всего в 0,8 раз, а ассоциации ВПЧ 16 и 18 типов – в 0,45.

Отмеченные значения приведенных показателей означает следующее. Так, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в I группе отмечено у 85,7% больных, а в IV – в 44,2%, почти в 2 раза реже.

В свете вычисленных нами статистических показателей можно заключить, что метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов оказывает существенное влияние на сокращение сроков выживаемости больных, а его отсутствие практически не играет роли.

Выраженное влияние на сокращение сроков выживаемости оказывало и наличие инфицированности ВПЧ, а также присутствие ассоциации 16 и 18 типов. В отмеченных случаях вероятность малых сроков выживаемости больных возрастала на 87% и 48% соответственно. Риск летального исхода на первом году наблюдения после лечения превышал возможность выживания свыше 5 лет в 3,6 и 3,2 раза соответственно.

Отсутствие данных факторов приводило к возрастанию вероятности больших сроков выживания больных на 45% и 89% соответственно, а шансы 5-летней выживаемости превышали таковые летального исхода на первом года всего в 0,7 и 0,45 раз.



Таблица 1

**Характеристики предсказательной ценности прогностических факторов у  
больных раком шейки матки**

Прогностический фактор	Группы				ПЦПР	ПЦОР	Ч	С	ОПР	ОПОР
	I		IV							
	количество наблюдений		количество наблюдений							
	с		с							
наличием фактора (а)	отсутствием фактора (b)	наличием фактора (с)	отсутствием фактора (d)							
Инфицированность	62	9	92	75	0.87	0.45	0.40	0.89	3.6	0.7
Ассоциация ВПЧ 16 и 18 типов	34	37	19	148	0.48	0.89	0.64	0.8	3.2	0.45
Параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли	70	42	95	265	0.62 5	0.74	0.42	0.86	3	0.7
Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов	96	9	159	189	0.91	0.54	0.38	0.95	7.6	0.65
отдаленные метастазы	18	94	22	338	0.16	0.94	0.45	0.78	2.0	0.7
Эндофитная форма роста опухоли	71	41	154	206	0.63	0.57	0.32	0.83	1.9	0.8
Недифференцированные формы РШМ	34	78	42	318	0.30	0.88	0.45	0.80	2.25	0.69
II стадия РШМ	90	11	155	173	0.89	0.53	0.37	0.94	6.2	0.67
Комплексная оценка	32	80	2	358	0.29	0.99	0.94	0.82	5.2	0.07

При рассмотрении вариантов распространения опухоли установлено, что наиболее неблагоприятным служит параметрально-влагалищный, который при сроках выживания больных до года отмечен у 62,5% больных, а при выживаемости свыше 5 лет – у 26,4%. В случаях диагностирования отмеченного варианта распространения опухоли можно говорить о том, что

риск летального исхода при сроке наблюдения до 1 года возрастает на 63%, а вероятность сроков выживания больных до 1 года превышает 5-летнюю в 3 раза. Отсутствие рассматриваемого фактора не оказывает значительного влияния на выживаемость женщин свыше 5 лет, вероятность которой возрастает всего в 0,7 раз.

Отдаленные метастазы в наших наблюдениях обнаружены всего в 8,7% среди всего обследованного контингента больных РШМ. При диагностировании последних шанс летального исхода на первом году повышался незначительно – на 16%. Вероятность сроков выживания до 1 года превышала 5-летнюю выживаемость в 2 раза. При отсутствии отдаленных метастазов шансы возрастания сроков выживаемости больных увеличивались на 94%, а вероятность выживаемости более 5 лет превышала таковую до 1 года только в 0,7 раз.

Следующим фактором, частота которого значимо различалась в I и IV группах, служила эндофитная форма роста опухоли, которая была преобладающей как среди всего обследованного контингента (47,3%), так и в каждой клинической группе. При ее наличии риск неблагоприятного исхода в течение первого года после проведенной терапии возрастал на 63%, а при отсутствии – шансы выживаемости больных более 5 лет увеличивались на 57%.

Вероятность малых сроков выживаемости больных при эндофитной форме роста РШМ превышала таковую для больших сроков в 1,9 раза. В то же время диагностирование других анатомических форм роста опухоли (экзофитной или смешанной) было сопряжено с возрастанием сроков выживаемости больных только в 0,8 раза.

Анализ зависимости сроков выживаемости больных от степени дифференцирования РШМ позволил установить, что наиболее значимую роль имели недифференцированные опухоли. В наблюдениях, где была диагностирована отмеченная степень дифференцирования РШМ, риск сроков выживаемости больных до 1 года возрастал только на 30%, а при отсутствии данного фактора шансы 5-летней выживаемости увеличивались на 88%.

В то же время, вероятность сроков выживаемости больных менее 1 года превышают таковые свыше 5 лет в 2,25 раза при наличии недифференцированных форм РШМ, а в случаях выявления дифференцированных или малодифференцированных форм вероятность возрастания сроков выживаемости соответствует всего лишь 0,69.

Значимым прогностическим критерием сроков выживаемости больных с РШМ служило и определение клинической стадии заболевания согласно классификации FIGO (2009). В наших наблюдениях подавляющее количество составили наблюдения, где были определены I или II стадии. III и IV стадии диагностированы в небольшом проценте случаев (6,3% и 1,9%

соответственно). В силу отмеченных причин сравнительный анализ проведен только для I или II стадий РШМ. Установлено, что II стадия заболевания сопряжена с возрастанием риска малых сроков выживаемости на 89%, а I – с увеличением шансов 5-летней выживаемости на 53%.

Вероятность летального исхода в течение первого года при диагностировании II стадии РШМ превышает таковую при I стадии в 6,2 раза. Однако, вероятность сроков выживаемости больных более 5 лет у пациенток с I стадией выше последней у женщин с II стадией всего в 0,7 раз.

После перечисления несколько утомительных для клинициста цифровых выкладок остановимся на следующих аспектах отмеченных особенностей.

Так, присутствие в комплексе прогностических факторов каждого из рассмотренных критериев ухудшает в разы вероятность благоприятного исхода (возрастание сроков выживаемости). В то же время, исключение одного из критерия не оказывает значимого воздействия на данный параметр.

Данную особенность, с нашей точки зрения, можно объяснить тем, что прогрессирование РШМ является многофакторным процессом. Каждый из рассмотренных критериев имеет свой вклад. В исследованиях, посвященных определению прогноза при каком-либо заболевании, принято использование термина «причинно-следственные факторы». Однако при рассмотрении критериев прогноза РШМ возможно говорить только о «следственных», так как патогенез заболевания остается неустановленным. Естественно, что исключение из комплекса «следственных» одного из фактора не может оказать значительного влияния на исход заболевания.

Следующий аспект заключается в том, что ни один отдельно взятый фактор из комплекса рассмотренных нами критериев не может служить достоверным прогностическим признаком определения сроков выживаемости больных с РШМ. Необходима комплексная оценка всех приведенных критериев.

Остановимся на прогностической роли сроков выживаемости больных РШМ определения клинической стадии согласно классификации (FIGO, 2009). Напомним, что данный фактор служил чувствительным маркером – вероятность сокращения сроков выживаемости при II стадии заболевания превышала таковую при I в 6,3 раза.

Подчеркнем, что в рассматриваемой классификации учитывается только три фактора: T – распространенность процесса, N – метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, M – наличие отдаленных метастазов. Однако, как показали наши исследование существенной прогностической ценностью, помимо отмеченных критериев, обладают анатомическая форма роста опухоли (эндофитная форма), степень

дифференцирования (недифференцированная форма), а также инфицированность ВПЧ.

Представляется целесообразным дополнение классификации данными параметрами, что должно привести к возрастанию точности прогнозирования сроков выживания больных РШМ и оптимизации планируемого лечения.

Пристального внимания заслуживает комплексная оценка выживаемости больных. При расчете комплексной оценки было определено, что наиболее полной ассоциацией прогностических факторов служило сочетание метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли, недифференцированная форма РШМ и эндосфинная форма роста опухоли. Наличие отмеченной особенности снижает шансы пятилетней выживаемости в 5.2 раза. На первый взгляд ряд других прогностических критериев обладают более выраженным влиянием на сроки выживаемости. Однако при рассмотрении таких характеристик, как чувствительность и специфичность, установлено, что последние наиболее высоки для прогностической оценки. То есть, прогноз выживаемости больных, основанный на комплексе факторов, обладает наибольшей достоверностью.

Таким образом, проведенный анализ выявил значимое влияние некоторых факторов на выживаемость больных РШМ. Подтверждено негативное влияние вовлечения параметрия в опухолевый процесс, в особенности при билатеральном поражении, низкой степени дифференцировки опухоли, наличия метастазов и определена их прогностическая ценность.

Полученные данные о высокой частоте прогрессирования и рецидивирования РШМ в течение первого года от окончания лечения обуславливают необходимость пристального наблюдения больных в указанные сроки.

## **ВЫВОДЫ**

1. При раке шейки матки наиболее значимой прогностической ценностью обладает состояние регионарного лимфатического аппарата, метастатическое поражение которого снижает вероятность пятилетней выживаемости в 7,6 раза.
2. Значимой прогностической ценностью обладает степень распространения опухолевого процесса, при параметрально-влагалищном варианте, отмеченном в 36,7% от всех наблюдений, прогноз ухудшается в 3 раза.
3. Весомой прогностической ценностью обладает степень дифференцирования опухоли. При недифференцированных формах рака шейки матки, которые отмечены в 17,2% среди всего обследованного контингента, прогноз ухудшается в 2,25 раза.
4. При рассмотрении прогностической роли форм роста опухоли (экзофитная, эндофитная и смешанная) установлено, что наиболее неблагоприятным фактором служит эндофитная форма, при наличии которой вероятность пятилетней выживаемости снижается в 2 раза.
5. Комплексная оценка прогноза выживаемости больных при ассоциации таких факторов, как метастатическое поражение регионарного лимфатического аппарата, параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли, недифференцированная форма рака шейки матки, эндофитная форма роста опухоли обладает наивысшими специфичностью и чувствительностью и свидетельствует о снижении вероятности пятилетней выживаемости больных в 5,2 раз.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В связи с тем, что рак шейки матки с различной частотой встречается во всех возрастных группах, независимо от места проживания, социально-экономического уровня; возраста становления менструальной функции, паритета, наличия гормональнозависимых и/или воспалительных процессов половых органов, соматического статуса, вполне обоснована необходимость динамического скрининга на предмет выявления патологических состояний шейки матки.
2. В связи с тем, что выживаемость больных раком шейки матки в основном зависит от стадии заболевания, варианта распространения опухоли, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, анатомической формы роста и гистологического типа опухоли, наличия инфицированности ВПЧ целесообразно обследование женщин с определением отмеченных факторов.

3. Ввиду того, что наиболее благоприятные ближайшие и отдаленные результаты получены при комбинированном методе, целесообразно больным раком шейки матки лечение проводить поэтапно с использованием хирургического вмешательства и лучевой терапии, объем и последовательность которых устанавливается в зависимости от данных обследования с определением основных факторов, влияющих на сроки выживаемости больных.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ

1. Арутюнян Л.С. Папилломавирусная инфекция как диагностический и прогностический фактор при раке шейки матки. // Медицинский вестник Эребуни. – 2013. – №4 (56). – С. 51-61.
2. Harutyunyan L.S. Prognosis and remote results in cervical cancer. // The new Armenian Medical Jurnal. – 2014. – Vol. 8, №1. – P. 57-67.
3. Арутюнян Л.С., Джилаван Г.А., Галстян А.М. Предсказательная ценность прогностических факторов у больных раком шейки матки. // Вопросы теоретической и клинической медицины. – 2015. – №6 (103). – С. 14-17.
4. Арутюнян Л.С. Возрастные, социальные и анамнестические характеристики больных раком шейки матки как факторы риска развития патологии и прогнозирования сроков выживаемости. // Вопросы теоретической и клинической медицины . – 2016. – №2 (105). – С. 14-18.
5. Арутюнян Л.С. Состояние регионарных лимфатических узлов при раке шейки матки как прогностический фактор сроков выживаемости больных. // Медицинский вестник Эребуни. – 2017. – №1 (3). – С. 9-14.

## ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ԼՈՒՍԻՆԵ ՍԵՐՅՈՒՄՅԱՆ

### ԱՐԳԱՆԴԻ ՊԱՐԱՆՈՑԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԿԱՆԽՈՐՈՇԻՉ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

#### ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Գոյություն ունեն հակասական կարծիքներ արգանդի պարանոցի քաղցկեղով (ԱՊՔ) հիվանդների ապրելիության ժամկետների կանխորոշման որոշակի գործոնների նշանակության մասին: Ոչ բավարար են լուսաբանված ԱՊՔ-ի ժամանակ բուժման տարբեր ձևերի արդյունավետության հարցերը: Սակայն ապրելիության հաշվարկը հանդիսանում է հակաուռուցքային միջոցառումների ադեկվատ կազմակերպման պայման: Նշված յուրահատկությունները կանխորոշել են հետազոտության նպատակը՝ կախված ԱՊՔ-ով ուռուցքի անատոմիա-հյուսվածաբանական տեսակից և սոցիալ-տարիքային ցուցանիշներից: Կլինիկական մեծ նյութի հիման վրա ուսումնասիրվել են ԱՊՔ-ի ժամանակ մոտակա և հեռավոր մետասթազների տեղակայումը, հաճախականությունը: Որոշված է անցկացված բուժման տեսակի, հիվանդության փուլի, ուռուցքի անատոմիա-հյուսվածաբանական հատկությունների, սոցիալ-տարիքային բնութագրերի կանխորոշիչ նշանակությունը: Ուսումնասիրված են ԱՊՔ-ով հիվանդների ապրելիության ժամկետները (մինչև 1 տարի, 1 տարուց մինչև 3 տարի, 3-5 տարի, 5 և ավելի)՝ կախված բուժման մեթոդից, կլինիկա-անատոմիա-մորֆոլոգիական գործոններից: Անցկացված հետազոտման հիման վրա ներկայացվել է ԱՊՔ-ի խնդրի արդիականությունը Հայաստանում և տրվել են խորհուրդներ հիվանդության ընթացքի կանխորոշման վերաբերյալ՝ կախված անցկացված բուժման տեսակից, հիվանդության փուլից, ուռուցքի անատոմիա-հյուսվածաբանական բնութագրից և կանանց սոցիալ-տարիքային ցուցանիշներից: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս որոշելու ԱՊՔ-ով հիվանդների բուժման անհատական տակտիկայի յուրահատկությունները: Աշխատանքը հիմնված է 575 հիվանդների բժշկական փաստաթղթերի ռետրոսպեկտիվ վերլուծության վրա: Նկատի ունենալով ընդանուր ապրելիության ժամկետները՝ հիվանդները բաժանվել են 4 խմբի. I խմբում՝ 112 հիվանդ, II-ում՝ 65; III-ում՝ 38 և IV-ում՝ 360 հիվանդ:

Ապացուցված է, որ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի ժամանակ առավել էական կանխատեսող արժեք է իրենից ներկայացնում ռեզիոնար ավշային ապարատի վիճակը, որի մետասթատիկ ախտահարումը 7,6 անգամ նվազեցնում է 5-տարվա ապրելիության ժամկետի հավանականությունը: Էական կանխատեսող արժեք ունի պրոցեսի տարածվածության աստիճանը, պարամետրալ-հեշտոցային տարբերակի ժամանակ կանխատեսումը վատթարանում է 3 անգամ: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի չտարբերակված ձևերի ժամանակ կանխատեսումը վատթարանում է 2,25 անգամ: Քաղցկեղի աճի ձևի կանխատեսող դերի քննարկման ժամանակ պարզվել է, որ ավելի անբարենպաստ գործոն է



հանդիսանում էնդոֆիտ ձևը, որի առկայության դեպքում 5-տարվա ապրելիության հավանականության ժամկետը նվազում է 1,9 անգամ:

Մեր կողմից ուսումնասիրված չափանիշների համալիրից և ոչ մի առանձին վերցրած գործոն չի կարող հանդիսանալ որպես ԱՊԹ-ով հիվանդների ապրելիության ժամկետների որոշման հուսալի կանխատեսող գործոն: Անհրաժեշտ է տալ բոլոր բերված չափանիշների համալիր գնահատականը:

Հիվանդների ապրելիության կանխատեսման համալիր գնահատականը, համակցված այնպիսի վիճակների հետ, ինչպիսիք են ռեզիոնար ավշային ապարատի մետասթատիկ ախտահարումը, ուռուցքի տարածման պարամետրալ-հեշտոցային տարբերակը, արգանդի պարանոցի քաղցկեղի չտարբերակված ձևը, ուռուցքի աճի էնդոֆիտ ձևն ունի ամենաբարձր առանձնահատկությունն ու զգայունությունը և վկայում է այն մասին, որ հիվանդների մոտ 5-տարվա ապրելիության հավանականությունը նվազում է 5,2 անգամ:

Անհրաժեշտ է նշել, որ անատոմիական հյուսվածաբանական և կլինիկական գործոնների անգամ համալիր գնահատականը ոչ միշտ կարող է հնարավորին դարձնել հիվանդների ապրելիության ժամկետների կանխատեսումը ամեն մասնավոր դիտարկման դեպքում, քանի որ կանխատեսման վրա կարող է ունենալ ազդեցություն և այլ գործոնների ամբողջականությունը (ծանրաբեռնված սոմատիկ վիճակը, ծեր հասակը, ուղեկցող պաթալոգիաները):

Ստացված տվյալների հիման վրա, քանի որ ԱՊԹ տարբեր հաճախականությամբ հանդիպում է բոլոր տարիքային խմբերում, անկախ ապրելու վայրից, սոցիալ-տնտեսական մակարդակից, դաշտանային ֆունկցիայի կայացման տարիքից, պարիտետից, սեռական օրգանների հորմոնկախյալ և/կամ բորբոքային վիճակների առկայությունից, սոմատիկ ստատուսից, լիովին հիմնավորված է դինամիկ սկրինինգի անհրաժեշտությունը արգանդի պարանոցի պաթոլոգիկ վիճակների հայտնաբերման համար: Հաստատված է, որ ԱՊԹ-ով հիվանդների ապրելիությունը հիմնականում կախված է հիվանդության փուլից, ուռուցքի տարածման տարբերակից, ռեզիոնար ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարումից, հեռավոր մետասթազների առկայությունից, ուռուցքի աճի անատոմիական ձևից և հյուսվածաբանական տիպից, ՄՊՎ վարակվածության առկայությունից, կանանց հետազոտությունները նպատակահարմար է կատարել նշված գործոնների որոշումով:

Հաշվի առնելով, որ առավել բարենպաստ մոտակա և հեռավոր արդյունքները ստացվել են բուժման կոմբինացված ձևի ժամանակ, ԱՊԹ-ով հիվանդների բուժումը նպատակահարմար է անցկացնել փուլ առ փուլ՝ կիրառելով վիրահատական միջամտությունը և ճառագայթային թերապիան, որոնց ծավալն ու հերթականությունը որոշվում են կախված հետազոտման տվյալներից՝ ապրելիության ժամկետների վրա ազդող հիմնական գործոնների որոշմամբ:

## LUSINE S. HARUTYUNYAN

### COMPLEX EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS OF SURVIVAL RATE OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

#### SUMMARY

There are discrepant opinions on the significance of certain factors when prognosing the survival terms of patients with cancer of the uterine neck (CUN). The efficacy of different treating approaches in CUN is not sufficiently defined. However, survival estimation serves as a condition for organizing complex anticancer measures adequately. The mentioned peculiarities have determined the aim of the investigation: to define the basic prognostic factors in patients with CUN depending on the type of the conducted treatment, the stage of the disease, the anatomical-histological character of the tumor and the woman's social- age indices.

We have studied the rate, localization of regional and remote metastases in CUN on a great clinical material and have defined the prognostic significance of the conducted treatment type, the stage of the disease, the anatomical-histological peculiarities of the tumor and the social-age characteristics. We have also studied the survival terms (up to 1 year, from 1-3 years, from 3-5 years) in patients with CUN depending on the treating method and the clinical-anatomical-morphological factors.

On the base of the conducted investigation we have shown the urgency of CUN problems in Armenia and have given recommendations on prognosing the course of the disease depending on the conducted treatment type, the stage of the disease, the anatomical-histological peculiarities of the tumor and woman's social-age indices.

The data obtained allowed to determine the peculiarities of individual tactics of treating women with CUN.

The present work has been carried out on the base of the results of retrospective analysis of 575 patients' medical documentation. Considering the terms of general survival rate we have formed 4 groups: the 1<sup>st</sup> group included 112 patients, the 2<sup>nd</sup> one - 65, the 3<sup>rd</sup> one - 38 and the 4<sup>th</sup> group - 360.

We have shown that in case of CUN a more significant value possesses the state of regional lymphatic apparatus, the metastatic affection of which decreases 7.6 times with the probability of 5-years survival term. The occurrence degree of the tumor process is of great prognostic significance, in

case of parametric-vaginal variant the prognosis worsens 3 times, in case of non-differentiated forms of CUN the prognosis worsens 2.25 times. When considering the role of tumor growth prognostic forms we have defined that the endophyte form is a more unfavorable factor in presence of which 5-year survival term probability decreases 1.9 times.

None of the factors taken from the studied complex criteria can serve as a trustful prognostic sign alone for defining the survival term of patients with CUN. A complex evaluation of all the given criteria is necessary.

Complex evaluation of patients' prognostic survival term in association with such factors as metastatic impairment of the regional lymphatic apparatus, parametric-vaginal variant of tumor occurrence, non-differentiated form of CUN, endophyte type of tumor growth possesses the utmost specificity and sensitivity and testifies to 5.2-time-decrease of 5-year survival term probability of patients.

It's necessary to emphasize that even the complex evaluation of anatomical, histological and clinical factors can't always allow to foresee the survival term of the patient during every exact observation as other factors might also have an influence on the prognosis (aggravated somatic state, elderly age, accompanying pathology).

Based on the data obtained and related to the fact that CUN with different rate can be seen in all age groups not depending on the place of residency, social-economic level, age of menstrual function, presence of hormone-dependending and/or inflammatory processes of sexual organs, somatic state there are good reasons for dynamic screening for revealing the pathological state of the neck of the uterus.

It is defined that the survival term of patients with CUN mainly depends on the stage of the disease, tumor growth variant, metastatic affection of the regional lymphatic nodes, presence of remote metastases, the anatomical form of the growth and histological type of the tumor, presence of HIV infection it is recommended for the woman to undergo an examination in order to determine the mentioned factors.

Taking into account that a more favorable immediate and remote results have been obtained by a combined method it is reasonable to conduct stage-by-stage treatment of patients with CUN by implementing surgical intervention and radial therapy, the volume and subsequence of which is determined depending on the investigation data defining the main factors which have an influence on the patients' survival term.