

УДК 616-006. 618.12.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К., Порываев Ю.А., Черникова Н.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: rniioi@list.ru

Проведен ретроспективный анализ влияния возраста больных, стадии заболевания, морфологической структуры и формы роста первичной опухоли на частоту и сроки возникновения рецидивов РШМ. Рецидив основного заболевания выявлен у 236 из 1048 больных (22,5%). Более, чем в половине наблюдений (62,3%) рецидивы установлены в течение первых 1,5 лет после первичного лечения, высокие показатели возникновения рецидивов отмечались в сроки от 1,5 до 2-х лет (20,3%). Рецидивы чаще возникали в возрастных группах от 50-59 (25,2%) и 40-49 лет (24,8%). Частота возникновения рецидивов при I стадии составила 8,3%, при II – 21,3%, при III – 29,1, при IV – 43,5%. Почти половина женщин с рецидивами (44,9%) имели III стадию. У больных с плоскоклеточным РШМ частота рецидивов составила 20,6%, с аденокарциномой – 33,6%, железисто-плоскоклеточным раком – 28,6%, низкодифференцированным раком – 42,8%. Высокая частота рецидивов установлена у больных с прогностически неблагоприятными формами роста первичной опухоли: с кратерообразной – 44,6%, эндофитной – 26,5% и при смешанном росте – 28,9%.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, рецидив, прогноз

## FACTORS INFLUENCING THE FREQUENCY OF RECURRENCE OF CERVICAL CANCER

Guskova E.A., Nerodo G.A., Guskova N.K., Poryvaev Y.A., N.V. Chernikova

Federal state budget institution «Rostov research oncologic Institute» of the Ministry of health of the  
Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: rniioi@list.ru

A retrospective analysis of the influence of patient age, stage of disease, morphological structure and form of primary tumor growth on the frequency and timing of recurrence of cervical cancer. Recurrence of the underlying disease was diagnosed in 236 of 1048 patients (22.5%). More than half of the cases (62.3%) recurrences are set for the first 1.5 years after the initial treatment, high relapse occurred in a period of 1.5 to 2 years (20.3%). Relapses were more frequent in the age group 50-59 (25.2%) and 40-49 years (24.8%). Frequency of occurrence of relapses in stage I made 8.3%, and II – 21.3%, at III – 29.1, with IV – 43.5%. Almost half of women with recurrent (44.9%) had stage III. At patients with squamous cell cervical cancer rate of recurrence was 20.6%, with adenocarcinoma – 33.6% glandular squamous cell carcinoma – 28.6%, poorly differentiated cancer – 42.8%. The high frequency of relapses was installed in patients with prognostically unfavorable forms of growth of the primary tumor: A crater with – 44.6%, endophytic – 26.5% and in mixed growth – 28.9%.

**Keywords:** cervical cancer, recurrence, prognosis

Актуальность сложной и многоплановой проблемы рака шейки матки обусловлена высокими показателями заболеваемости и неудовлетворительными результатами лечения, особенно местно-распространенных форм заболевания. Ежегодно в мире регистрируются более 529 800 новых больных раком шейки матки (РШМ). В России РШМ занимает 5 место (5,3%) в структуре заболеваемости и 7 (5,3%) в структуре смертности от злокачественных новообразований [3]. Среди онкогинекологической патологии РШМ на втором ранговом месте [6]. Распространенность рака шейки матки составила 111,6 на 100 тысяч населения России, а выявляемость РШМ I-II стадии – 59,7%, III стадии – 28,3%, IV – 9,6%, у 2,4% больных стадия не установлена. Запущенные формы РШМ выявляются в 37,9% случаев [1]. В 2009 г. в России число вновь зарегистрированных случаев рака шейки матки составило 14 351, а число умерших от рака шейки матки женщин – 6 187. Летальность

на первом году жизни с момента установления диагноза составляет 17,2% [1].

Традиционными методами лечения РШМ являются хирургический, лучевой и их комбинации. Активно изучаются возможности лекарственной и химиолучевой терапии. Выживаемость больных раком шейки матки, прогноз эффективности противоопухолевого лечения связаны со стадией заболевания, выбранным способом терапии, сроками возникновения рецидивов и метастазов [2].

Большая часть рецидивов РШМ диагностируется в течение первых 2-х лет после окончания лечения. По имеющимся данным [7], частота возникновения рецидивов при IA стадии составляет – 0,7%, IB стадии – 9,8% после комбинированного лечения, IIB стадии – 24,0% и 9,5% соответственно, после комбинированного и комплексного лечения. При локализованном раке шейки матки IIB-IIA стадий частота рецидивов опухоли достигает 20% [4].

В условиях сохраняющейся тенденции роста заболеваемости первичным РШМ, высокой частоты рецидивов и их неизлеченности, ведущими к летальному исходу даже после специализированного лечения, представляется актуальным изучение факторов, влияющих на процессы рецидивирования, сроки развития рецидивов, возможности ранней их диагностики и лечения.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение частоты и сроков возникновения рецидивов у больных раком шейки матки в зависимости от возраста пациенток, стадии заболевания, морфологической структуры и формы роста первичной опухоли, проанализирована продолжительность безрецидивного периода после первоначального лечения.

### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинических данных 1048 больных раком шейки матки I-IV стадии, обследованных и получавших лечение в отделении гинекологии РНИОИ в период с 2006 по 2014 годы. Клинический диагноз был подтвержден морфологическим исследованием биоптатов шейки матки. Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией TNM. В качестве первичного лечения больные получили комбинированное, комплексное лечение или стандартный курс сочетанной лучевой терапии. В результате наблюдений и анализа историй болезни у 236 (22,5%) из 1048 пролеченных больных установлен диагноз рецидива основного заболевания.

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что возраст больных с впервые диагностированным РШМ варьировал в пределах от 20 до 75 лет (табл. 1). Средний возраст составил  $50,5 \pm 1,3$  лет. В возрастной группе 20 – 29 лет было 82 (7,8%) женщины, 30 – 39 – 210 (20%), 40 – 49 – 351 (33,5%), 50 – 59 – 214 (20,4%), 60 – 69 – 117 (11,2%) и старше 70 лет – 74 (7,1%). Отмечалось преобладание пациенток молодого и в социальном плане активного возраста 30 – 39 (20%) и 40 – 59

(53,9%) лет, что не противоречит литературным данным [5]. Почти треть заболевших (27,8%) составляли женщины моложе 40 лет. При оценке частоты образования рецидивов в каждой возрастной группе больных РШМ установлено, что рецидивы чаще возникали у женщин возрастных групп 50 – 59 лет (25,2%) и 40 – 49 лет (24,8%).

Из 1048 больных I стадия заболевания установлена у 228 женщин (21,8%), 390 (37,6%) пациенток имели II стадию, 64 (34,7%) – III стадию, 62 (5,9%) – IV стадию. Наибольший удельный вес представляли группы больных со II и III стадиями рака шейки матки, а больные с запущенными формами (III и IV стадии) составили 40,6%, что можно рассматривать как факторы высокого риска рецидивирования (табл. 2). Решающее значение для частоты возникновения рецидивов имела стадия заболевания к моменту первоначального лечения. Так, при I стадии заболевания рецидивы обнаружены у 19 из 228 больных (8,3%), при II стадии – у 84 из 394 (21,3%), при III – у 106 из 364 (29,1%), при IV стадии – у 27 из 62 (43,5%). Согласно данным, большинство пациенток с рецидивом РШМ исходно имели IV и III стадию заболевания. Отмечено возрастание частоты возникновения рецидивов по мере увеличения стадии заболевания: от 8,3% при I стадии до 43,5% – при IV стадии. Из общего числа женщин с рецидивами почти половину (44,9%) составили больные с III стадией заболевания (106 из 236).

На момент первичного обследования преобладающее число опухолей – 895 (85,4%) имели строение плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки: чаще встречался плоскоклеточный рак с ороговением – в 491 (46,9%) случаев, реже – плоскоклеточный рак без ороговения – в 404 (38,5%). Опухоль была представлена аденокарциномой у 104 (9,9%) пациенток (табл. 3). Железисто-плоскоклеточный рак выявлен у 28 (2,7%) больных, низкодифференцированный рак – у 21 (2,0%).

**Таблица 1**

Частота возникновения рецидивов РШМ в разных возрастных группах больных

Возрастные группы	Количество больных в каждой возрастной группе (n = 1048)		Количество больных с рецидивом в каждой возрастной группе (n = 236)	
	абс. число	%	абс. число	%
20–29	82	7,8	17	20,7
30–39	210	20,03	46	21,9
40–49	351	33,4	87	24,8
50–59	214	20,4	54	25,2
60–69	117	11,1	24	20,5
≥ 70	74	7,0	8	10,8

**Таблица 2**

Частота рецидивирования в зависимости от стадии первичного опухолевого процесса

Стадия РШМ до начала лечения	Количество больных по стадиям (n = 1048)		Количество больных с рецидивами (n = 236)	
	абс. число	%	абс. число	%
I стадия	228	21,8	19	8,3
II стадия	394	37,6	84	21,3
III стадия	364	34,7	106	29,1
IV стадия	62	5,9	27	43,5

**Таблица 3**

Частота рецидивирования в зависимости от морфологической структуры первичной опухоли

Морфологическая структура опухоли	Общее число больных с учетом морфологической структуры опухоли (n = 1048)		Число больных с рецидивом с учетом морфологической структуры опухоли (n = 236)	
	абс. число	%	абс. число	%
Плоскоклеточный рак:	895	85,4	184	20,6
Аденокарцинома	104	9,9	35	33,6
Железисто-плоскоклеточный рак	28	2,7	8	28,6
Низкодифференцированный рак	21	2,0	9	42,8

**Таблица 4**

Распределение больных с рецидивами РШМ в зависимости от морфологической структуры опухоли и стадии заболевания

Морфологическая структура опухоли	Число больных с рецидивами			
	I стадия абс. чис. (%)	II стадия абс. чис. (%)	III стадия абс. чис. (%)	IV стадия абс. чис. (%)
Плоскоклеточный рак n = 184	12 (6,5)	78 (42,3)	81 (44,02)	13 (7,06)
Аденокарцинома n = 35	3 (8,5)	6 (17,1)	16 (45,7)	10 (28,5)
Железисто-плоскоклеточный рак n = 8	2 (25)	–	4 (50,0)	2 (25,0)
Низкодифференцированный рак n = 9	2 (22,2)	–	5 (55,5)	2 (22,2)
Всего n = 236	19	84	106	27

Частота возникновения рецидивов существенно зависела от морфологической структуры первичной опухоли шейки матки и составляла у больных плоскоклеточным раком шейки матки 20,6%, аденокарциномой – 33,6%, железисто-плоскоклеточным раком – 28,6%, низко дифференцированным раком – 42,9%, т.е. возрастала в 2,1 раза по сравнению с плоскоклеточным раком шейки матки.

В группе с рецидивом РШМ (236 чел.) превалировали больные с плоскоклеточным раком (77,97%), из них 159 женщин (86,4%) имели II (78 чел.) и III (81 чел.) стадии на момент первичного обращения. Аде-

нокарцинома встречалась в 5,2 раза реже (14,8%), в этой группе преобладали больные с III (45,7%) и IV (28,6%) стадиями заболевания, еще реже выявлялся железисто-плоскоклеточный и низкодифференцированный рак – в 3,4% и 3,8% случаев соответственно (табл. 4).

Преобладающее число пациенток (57,7%), вошедших в исследование, характеризовались неблагоприятными формами роста первичной опухоли: эндофитные формы роста диагностированы у 305 (29,1%) больных, смешанные – у 121 (11,5%), с формированием кратера – у 179 (17,1%). У 305 больных (29,1%) установлены про-

гностически благоприятные экзофитные формы роста (табл. 5). Таким образом, уже до начала первичного лечения у большинства больных РШМ имелись клинические признаки, определяющие агрессивное течение со склонностью к раннему развитию рецидивов. Обратила на себя внимание высокая частота возникновения рецидивов среди больных, имевших первичный рост опухоли шейки матки с формированием кратера – у 80 из 179 (44,7%), эндофита – у 81 из 305 (26,5%) или имеющих смешанный рост – у 35 из 121 (28,9%). Данную группу пациенток (196 чел.), составляющей 83% от всех рецидивных больных (236 чел.), можно рассматривать как наиболее трудную для лечения. Наименьшая частота возникновения рецидивов (13,1%) отмечалась у больных с экзофитной формой роста опухоли (табл. 5).

пациенток, имевших прогрессию процесса в сроки 19–24 месяцев жизни после окончания курса лечения составило 48 (20,3%), свыше двух лет – 23 (9,7%).

### Выводы

Согласно полученным данным из 1048 больных раком шейки матки рецидив возник у 236 женщин (22,5%). Рецидивы рака шейки матки чаще возникали у женщин возрастных групп от 40 до 49 (24,8%) и от 50 до 59 (25,2%) лет.

Возникновение рецидива опухоли находится в прямой зависимости от распространенности злокачественного процесса на момент первичного обращения. Прослеживается увеличение частоты возникновения рецидивов при IV (43,5%) и III (29,1%) стадиях заболевания. Реже диагностируются рецидивы при II (21,3%) и I (8,3%) стадиях.

**Таблица 5**

Частота рецидивирования в зависимости от формы роста первичной опухоли

Форма роста опухоли	Общее число больных с учетом форм роста n = 1048		Группа больных с рецидивами n = 236 чел	
	абс. число	%	абс. число	%
Экзофитный рост	305	29,1	40	13,1
Эндофитный рост	305	29,1	81	26,5
Смешанный рост опухоли	121	11,5	35	28,9
С формированием кратера	179	17,1	80	44,6

**Таблица 6**

Сроки возникновения рецидивов рака шейки матки

Сроки возникновения рецидива (мес).	Группа больных с рецидивами n = 236 чел.	
	абс. Число	%
Менее 6	18	7,6
7–12	93	39,4
13–18	54	22,9
19–24	48	20,3
Более 24	23	9,7

Известно, что, как правило, неблагоприятные исходы любого злокачественного процесса, в том числе и рака шейки матки, проявляются в первые годы после лечения. Нами проведена оценка времени возникновения рецидивов заболевания после завершения первоначального лечения. У подавляющего числа больных в анализируемой группе диагноз рецидива был установлен в течение первых полутора лет после лечения. Так, у 147 из 236 (62,3%) женщин исследуемой группы было отмечено дальнейшее развитие заболевания в сроки 7–18 месяцев после лечения (табл. 6). Число

Стадия первоначального процесса рака шейки матки также имеет немаловажное значение для сроков возникновения рецидивов. Чем выше стадия заболевания, тем меньше длительность безрецидивного периода. Наиболее часто, в 62,3% случаев рецидивы рака шейки матки возникали в первые полтора года после завершения лечения первичной опухоли, следовательно, указанный интервал времени можно рассматривать как наиболее «опасный» в увеличении риска возникновения рецидивов. В сроки от 19 до 24 месяцев возникновение рецидива отмечено у 20,3%

и свыше 2 лет – у 9,7% больных раком шейки матки.

Установлена зависимость частоты рецидивирования от морфологической структуры и формы роста первоначальной опухоли. С наибольшей частотой рецидивы возникали у больных с низкодифференцированным раком (42,8%) и с аденокарциномой шейки матки (33,6%), а также с прогностически неблагоприятными формами роста первичной опухоли: с кратерообразной формой роста – в 44,6%, с эндофитной – в 26,5% и при смешанном росте – в 28,9% наблюдений.

Таким образом, взаимосвязь проанализированных выше перечисленных факторов со сроками и частотой возникновения рецидивов рака шейки матки может определять характер клинического течения заболевания и выбор оптимального способа лечения первичной опухоли шейки матки, что чрезвычайно важно для прогнозирования риска возникновения рецидива заболевания и более раннего его выявления с последующим незамедлительным лечением.

#### Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Журнал «Онкогинекология». – 2012. – № 1. – С. 19.
2. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки: дис...канд. мед. наук. – Р. 2009. – С. 15–16.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №.3. (прил. 1). – С. 18–23.
4. Калабанова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Е.А., Розенко Л.Я. К вопросу о метастазировании и рецидивировании при раке шейки матки // Тезисы. Материалы четвертой региональной конференции молодых ученых им. акад. РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной онкологии», 24 апреля, 2009 г. Томск. Сибирский онкологический журнал». Приложение 1. – 2009. – С. 87–88.
5. Крейнина Ю.М., Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местнораспространенного рака шейки матки: Автореф. дис. канд. техн. наук. – М., 2011. – 20 с.
6. Курунова И.И., Боровская Т.Ф., Марочко А.Ю., Бесмертная Н.Г. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3.
7. Мирабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). // Руководство для врачей. Часть 1. – СПб.: «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 224 с.