

Медицински Университет-Варна, Факултет по медицина  
Катедра „Акушерство и гинекология“  
Клиника „Гинекология“ МБАЛ „Св. Анна - Варна“ АД

**Д-р Елис Хюдаим Исмаил**

**Прогностични фактори при комбинирано лечение  
на инвазивен рак на маточната шийка IV стадий**

**Автореферат**

**на дисертация за присъждане на научна  
и образователна степен „Доктор“**

**Научна специалност „Акушерство и гинекология“  
(03.01.45)**

**Научен ръководител:**

**Доц. д-р Явор Димитров Корновски, д.м.**

**Официални рецензенти:**

**Проф. д-р Славчо Томов Томов, д.м.н.  
Доц. д-р Елена Димитрова Димитракова, д.м.**

Варна, 2013

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен Катедрен съвет на катедра „Акушерство и гинекология” при МУ-Варна.

Пациентките включени в проучването във връзка с дисертацията са оперирани и проследени в Гинекологична клиника на МБАЛ „Св. Анна-Варна” и Онкодиспансер -Варна.

Дисертационният труд е представен на 188 страници и е онагледен с 46 таблици, 55 фигури и 4 приложения (3 фигури - снимки и 1 карта за проучване).

Библиографията обхваща 234 източника, от които 14 на кирилица и 220 на латиница.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 30.05.2013 год. от 12.00 часа в зала III аудитория – МУ гр. Варна.

Материалите по защитата са предоставени на сайта на МУ-Варна - [www.mu-varna.bg](http://www.mu-varna.bg)

## Съдържание

<b>I.Увод</b>	<b>5</b>
<b>II.Цел и задачи</b>	<b>7</b>
<b>III.Материал и методи</b>	<b>8</b>
3.1. Клиничен контингент	8
3.2. Използвани методи	9
<b>IV. Резултати и обсъждане</b>	<b>14</b>
4.1.Свободна от рецидиви и обща преживяемост	14
4.2. Сравнение на онкологичните резултати при пациенти с лъче- и без лъчетерапия и определяне на прогностичната роля на адювантната ЛТ	17
4.3. Определяне на прогностичната стойност на клинични и биологични показатели и хистологичните данни в следоперативния препарат и обособяване на прогностични групи	25
4.4.Определяне на предиктивни фактори за лимфни метастази	46
4.5. Усложнения след лечение при всички включени в проучването пациенти и по групи (с и без лъчетерапия)	48
4.6. Рискови фактори за усложнения след лечение	51
<b>Изводи</b>	<b>53</b>
<b>Заклучение</b>	<b>55</b>
<b>Приноси</b>	<b>56</b>
<b>Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд</b>	<b>57</b>

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

**ЛАРМШ** – локално авансирал рак на маточната шийка

**ОЕЛД** – отворена екстраперитонеална лимфна дисекция

**ПАЛМ** – парааортални лимфни метастази

**ПАЛД** – парааортална лимфна дисекция

**НХТ** – неoadювантна химиотерапия

**РМШ** – рак на маточната шийка

**ХЛТ** – химиолъчетерапия

**ДСИ** – дълбока стромна инвазия

**ПСР** – преживяемост свободна от рецидив

**ЛДК** – лимфедем на долни крайници

**ЛМ** – лимфни метастази

**ЛВ** – лимфни възли

**ЛТ** – лъчетерапия

**ХТ** – химиотерапия

**ТИ** – туморна инфилтрация

**РХ** – радикална хистеректомия

**LVSI** -лимфо-васкуларна съдова инвазия

**DFS** - свободна от заболяване преживяемост

**OS** - обща преживяемост

## I.Увод

Ракът на маточната шийка (РМШ) е едно от най- разпространените злокачествени заболявания. По данни на Световната Здравна Организация (СЗО) той се нарежда на 5-то място сред всички локализации при двата пола. От онкологичните заболявания при жените 15% се пада на РМШ. Това показва, че в световен мащаб годишно заболяват 500 000 жени, като 20% от тези случаи се диагностицират в развитите и 80 % в развиващите се страни. Ако тази тенденция се запази през 2050 година новозаболените с РМШ ще достигнат 1,9 милиона жени.

Епидемиологичните данни за нашата страна показват, че тя заема междинно положение в световен план, но е сред най- засегнатите в Европа.

В България се установява неблагоприятна тенденция за непрекъснато увеличаване на заболяемостта и смъртността от това заболяване.

В същото време намалява процента на ранно диагностицираните карциноми, за сметка на увеличаване на процента на авансиралите такива. Докато съотношението на инвазивен карцином към карцином „in situ” е било 2:1, по настоящем то вече е 5:1. Освен това само в две от страни в световен мащаб се отчита нарастване на смъртността от това заболяване - България и Тайланд .

По данни на Националния Раков Регистър (НРР) от 2001 година е налице тенденция РМШ да замести ракът на ендометриума в структурата на гинекологичните неоплазми от първото му място с 35,21% срещу 34,20% за рака на ендометриума .

В проучване на В. Златков, проведено на база данните от 1970-1996 година е направена прогноза, според която фактическата заболяемост от РМШ, за последващия период от 1997 до 2010 година, трябва да достигне 23,7/100 000 .

Данните на НРР от 2006 година сочат, че новодиагностицираните случаи на РМШ са 1208 или 30,4/100 000 новозаболените жени. РМШ е на второ място сред карциномите на женските полови органи, като първо място заема ракът на маточното тяло със 7,8%, а РМШ го следва със 7,7%. Най-висока е честотата при жените в активна възраст между 30 и 59 години.

През 60-те и 70-те години на миналия век България е била една от страните с много ниска заболяемост от РМШ, благодарение на съществуващата програма за масов цитологичен скрининг на женското население, въведена през 1971 година. През последните 20 години се отбелязва тенденция за постоянно нарастване на заболяемостта и това е резултат от разрушаване на съществуващата организирана система за профилактика и липсата на нова такава.

През 1997 година заболяемостта от РМШ е 6,45/100 000 и смъртни случаи – 321, през 2002 година заболяемостта е 7,45/100 000 със смъртност 366 случая. През 2007 година заболяемостта от РМШ е 8,2/100 000, а смъртност 405 жени, от 2010 годинасе наблюдава тенденция за намаляване на заболяемостта 7,46/100 000 и смъртните случаи от РМШ са 359, в Румъния 15,1/100 000, Гърция 2,24/100 000 (по данни на СЗО) .

Понастоящем в Европа ежегодно се регистрират по 50 000 нови случая от заболяването, а всяка година от него умират 25 000 жени. През 2007 год. България е на второ място, след Румъния по заболяемост и на трето място по смъртност от РМШ. Лечението на РМШ среща някои предизвикателства:

-В малко центрове в България се извършва качествено хирургично лечение.

-Липсва достатъчно в количествено и качествено отношение лъчетерапевтична апаратура.

-Химиолъчетерапията не се прилага във всички онкологични центрове.

-Липса на единна доктрина и всеобщи алгоритми на лечение и поведение.

-Липса на консенсус за следоперативно лечение при IVB1 стадий.

-Липса на консенсус за лечебен подход при IVB1-IVB стадий (предоперативна лъчетерапия и хирургично лечение със следоперативна лъчетерапия или първично хирургично лечение със следоперативна лъчетерапия).

-Не е уточнено мястото и ролята на хирургичното стадиране.

## II. Цел и задачи

### Цел

**Да се изгради оптимален лечебен подход при пациенти с рак на маточната шийка в IB1 стадий по FIGO на базата на прогностични фактори и групи.**

### Задачи:

1. Да се установи свободната от рецидиви (заболяване) и обща преживяемост при пациенти с рак на маточната шийка (РМШ) в IB1 стадий.

2. Да се сравнят онкологичните резултати при пациенти с лъче- и без лъчетерапия в стадий IB1 и да се определи прогностичната роля на адювантната лъчетерапия (ЛТ).

3. Да се анализират клинични, биологични показатели и хистологичните данни в следоперативния материал като прогностични фактори за обща и свободна от заболяване преживяемост и да се изградят на тази база прогностични групи с нисък, среден и висок риск.

4. Да се установят предиктивните фактори за лимфни метастази въз основа на демографски, клинични и следоперативни хистологични фактори.

5. Да се установят усложненията при облъчени и необлъчени оперирани пациенти в стадий IB1

6. Да се намерят рисковите фактори за усложнения при лечението на пациенти в IB1 стадий.

### *Следствия от постигането на тази цел биха били:*

1. Запазване на онкологичните резултати при по-малко агресивно лечение.

2. Създаване на индивидуален подход за лечение и алгоритми на поведение при инвазивен РМШ.

3. Създаване на икономически и здравен ефект, т.е:

а) спестяване на средства от ненужно лечение (ЛТ);

б) намаляване на усложненията, респ. подобряване качеството на живот следователно работоспособността на лекуваните жени;

в) по-малък брой хоспитализации;

г) по-кратък период на лечение, респ. по-бързо възстановяване на работоспособността и връщане към социалния живот.

## **III. Материал и методи**

### **3.1. Клиничен контингент**

Изследваният клиничен контингент включва 132 болни с рак на маточната шийка, диагностицирани, лекувани и проследени в Клиника „Гинекология” на МБАЛ „Св. Анна - Варна” АД и Онкологичен диспансер-Варна за периода 2002 год. - 2012 год. Средната възраст на пациентите е  $49,33 \pm 11,31$  години в диапазона от 27 години до 75 години.

С най - голям относителен дял (36,4%) са болните от възрастова група 40 - 49 години, следвани от 30 - 39 и 50 - 59 години с по 19,7%, а с най - малък – 20 - 29 години с 1,5%.

Проучването е ретро - проспективно (амбиспективно) - данните са събирани ретроспективно от 2002 година до 2010 година, а проспективно от 2010 година до септември 2012 година включително.

#### **3.1.1. Основни клинични характеристики на включените пациенти**

##### **3.1.1.1. Хистологичен вид**

С най-голяма честота е плоскоклетъчният РМШ – 112 случая (84,8%), следван от аденокарцинома- с 14 случая (10,6%) и аденосквамозния – 6 случая (4,5%).

##### **3.1.1.2. Грейдинг**

Най- често срещания грейдинг в извадката е G2 – 93 (70,5%), а най-малко G3 – 19 (14,4%) .

##### **3.1.1.3. Туморна характеристика**

С най- голям относителен дял като туморна характеристика е екзоцервикса – 96 (72.7%), следван от ендцервикса с 29 (22%) и екзо-ендоцервикс – 7 (5.3%) .

##### **3.1.1.4. Приложена терапия**

Повечето от пациентите са имали не само хирургическа интервенция, но и ЛТ – 93 или 70,5%. Останалите 39 са били подложени само на оперативно лечение. Въз основа на това пациентите се разделят на 2 групи - група 1 (хирургия и следоперативна ЛТ) и група 2 - само с хирургично лечение.



Като задължителна индикация за адювантна ЛТ е наличието на метастатични лимфни възли (ЛВ). В групата само с хирургия (гр. 2) 11 пациенти са имали ЛМ (28,2%; 11/39). Тези пациенти не са облъчени поради следните причини: обезитет, вторично зарастване на оперативната рана, атония на мехура (над 2 мес.) и продължителна катетеризация, отказ от лечение.

Проследяването на всички пациенти е представено на таблица 1.

*Таблица 1: Време на проследяване (в месеци)*

Група	N	$\bar{X}$	SD	Min	Max
Хирургия + ЛТ	93	42,26 <sup>a</sup>	25,87	5	104
Само хирургия	39	37,72 <sup>a</sup>	25,59	1	90
Цяла извадка	132	40,92	25,77	1	104

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика ( $p > 0.05$ )

От *таблица 1* се вижда, че:

- И двете терапевтични групи са проследени със статистически еднаква продължителност, малко по-голяма в алгебричен план при групата с хирургия и ЛТ;
- За цялата извадка средната продължителност на проследяването е около 41 месеца в интервала от 1 до 104 месеца.

### **3.2. Използвани методи**

3.2.1. Хирургичен метод:

А) лимфни дисекции:

- тазова;
- парааортална;

Б) разширена хистеректомия.

3.2.2. Хистологично изследване на оперативните препарати.

3.2.3. Лъчетерапия.

3.2.4. Статистически методи.

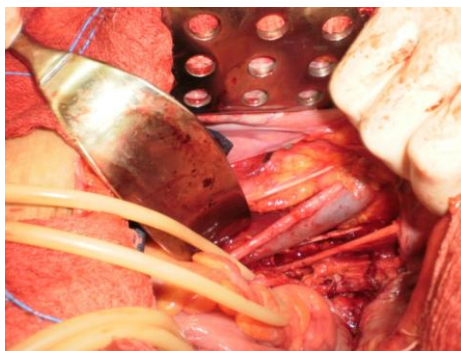
3.2.5. Стадиране.

3.2.6. Проследяване.

3.2.7. Обработка на данни.

### 3.2.1. Хирургичен метод:

А) лимфна дисекция (фиг. 1)



Фигура 1: Състояние след тотална тазова лимфна дисекция (Е.Исмаил)

Б) разширена хистеректомия (фиг. 2)



Фигура 2 : Препарат след разширена хистеректомия (Е.Исмаил)

### 3.2.2. Хистологично изследване на следоперативните препарати

Хистологичното изследване на оперативните препарати е извършвано от опитни хистолози в съответните звена, където е прилаган хирургичния метод на лечение. Отчитани са дълбочина на стромална туморна инвазия спрямо цервикална стена и цервикален канал, микроскопска туморна инфилтрация в параметрии, ЛМ – брой, ниво, микро- или макрометастази и LVSI (туморни емболи в лимфни съдове), туморна инвазия във влагалищни стени. Обработката на оперативните материали и техниката на хистологично изследване следва следния алгоритъм:

1. Фиксиране в 10% буфериран формалин;
2. Обработка на материала до парафиново блокче;
3. Рязане на срези с дебелина 3-4 микрона;
4. Депарафиниране за 10 мин. при обработка с 3 вида ксилол;
5. Рехидратация чрез преминаване на материала от възходяща към нисходяща концентрация на спирт (95, 80, 70 градуса);
6. Препаратите се измиват на течаща вода;
7. Подсушават се и се оцветяват с хемалаун за 5-10 мин.;
8. Поставят се във вода за 15-20 мин.;
9. Оцветяват се с еозин за 1-2 мин.;
10. Потопяне във вода;
11. Потопяне в спирт 95 градуса;
12. Съхнене;
13. Лакиране или включване под лента.

### 3.2.3. Лъчестерапия

Провеждана е перкутанна TGT в радиологичните отделения на МБАЛ "Св. Анна - Варна" АД и УМБАЛ "Царица Йоанна" - гр.София и МБАЛ - гр. Шумен. Следоперативната ЛТ е в доза 50-52 Gy.

### 3.2.4. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано  $p < 0,05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
4. **Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** - за проверка на разпределенията за нормалност.
5. **T-тест на Student** за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
6. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
7. **Бинарна логистична регресия** – за количествена оценка на факторното влияние върху дихотомна променлива.

8. *Мултиноминална логистична регресия* – за количествена оценка на факторното влияние при повече от една стойност на зависимата променлива.

9. *Метод на Каплан-Майер* за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от  $n$  субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието [1].

10. *Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware* за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

11. *Кокс регресия* за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

12. *ROC curve* – за определяне прагови стойности на количествени променливи.

### 3.2.5. Стадиране.

Отбелязването на стадия на пациентите е по системата на FIGO – клиничен стадий, който не се променя, независимо от хистопатологичните данни при проведена операция. Освен бимануална ректо-абдоминална палпация се извършва Ro-графия на бял дроб и КАТ на малък таз и корем, а понякога ЯМР и PET/CT. Цистоскопия и ректоскопия – само по индикации. За стадий IB1 клинично се стадират пациенти с цервикални лезии –екзофит или ендоекзофит с размер от 7мм (материал от конизация) до 4 см в най-големия диаметър или ендоцервикални лезии и палпируемо свободни параметриуми.

### 3.2.6. Проследяване .

Периодът на проследяване е времето от регистрация на онкоболен до края на м. IX. 2012г. или до настъпване на exitus в резултат на онкологичното заболяване (в месеци).

Периодът свободен от заболяване е времето от регистрация на онкоболен до възникването на рецидив или метастаза (в месеци). Наличието на рецидив или метастаза се установява чрез рутинни прегледи на всеки 3 месеца първите 2 години и на 6 месеца между 2-та и 5-та година, а след 5-тата година – веднъж годишно.

Прегледите включват гинекологичет статус, ехография на коремни органи, кръв, урина, SCC и при съмнение за рецидив или метастаза - PET/CT.

Данните се отразяват в досието на съответния болен.

### **3.2.7. Събиране и обработка на данни .**

Използвана е карта за проучване и таблица в EXCEL, съдържащи данни за всички пациенти, включени в проучването.

Самите данни са събирани от епикризи по време на болничния престой по повод хирургичното лечение, досиетата и компютърната система на Онкологичен диспансер – гр. Варна.

## IV. Резултати и обсъждане

### 4.1. Свободна от рецидиви и обща преживяемост

#### 4.1.1. Преживяемост до възникване на рецидив и/или метастаза

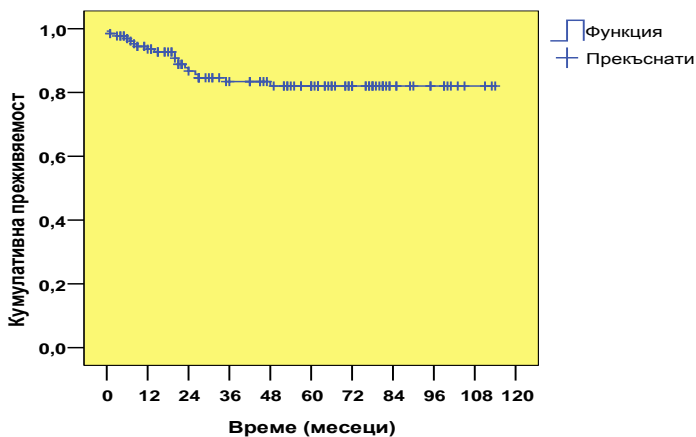
В изследваната извадка 113 (85,6%) пациенти са без рецидив или далечна метастаза, 5 (3,8%) с локални метастази, 12 (9,1%) с далечни метастази и 2 (1,5%) с локални и далечни метастази. Поради недостатъчната статистическа представителност на повечето от групите в нашето изследване бяха обособени само две групи – с и без рецидив.

Средното време на проследяване на пациентите за рецидив е  $44,96 \pm 31,53$  месеца в интервала от 1 до 114 месеца, а средната преживяемост без възникване на рецидив е  $96,95 \pm 3,58$  месеца при 95% ДИ от 89,94 до 103,96 месеца.

Чрез метода на Каплан-Майер се установи следното:

- *От 132 проследени пациенти 19 (14,4%) са получили рецидив;*
- *Най-рано възникналият рецидив е установен през първия месец след терапията (персистенция);*
- *Най-голяма честота на изследваното събитие се наблюдава през първата година от терапията – 8 или 42,1%;*
- *По-голямата част от всички настъпили събития (15 или 78,9%) са възникнали в рамките на първите 24 месеца от терапията;*
- *Тригодишната преживяемост без рецидив е около 83%, пет и девет годишната – около 82%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост без рецидив е 114 месеца (9 години и 6 месеца).*

На *фиг. 3* е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост без възникване на рецидив.



Фигура 3: Функция на преживяемостта без рецидив

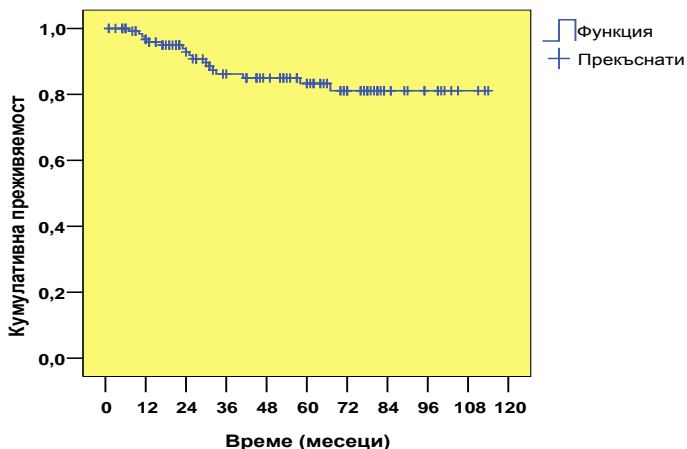
#### 4.1.2. Обща преживяемост

Средното време на проследяване е  $46,65 \pm 30,38$  месеца в интервала от 1 до 114 месеца, а средната обща преживяемост е  $98,46 \pm 3,45$  месеца при 95% ДИ от 91,70 до 105,22 месеца.

Чрез метода на Каплан-Майер се установи следното:

- *От 132 пациенти с рак на маточната шийка 17 (12,9%) са екзитуирали от изследваното заболяване;*
- *Най-голяма смъртност се наблюдава през третата година след терапията – 6 (35,3%), следвана от първите две години с по 4 случая (23,5%) от екзитусите;*
- *По-голямата част от всички смъртни случаи (14 или 82,4%) са станали в рамките на първите 36 месеца след терапията;*
- *Едногодишната преживяемост е 97%, тригодишната - около 86%, петгодишната – около 83%, а 9 годишната около 81%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост е била 114 месеца (почти 10 години).*

На *фиг. 4* е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост.



*Фигура 4: Функция на общата преживяемост*

## Дискусия

Получените онкологични резултати за обща и свободна от рецидиви преживяемост, както и честотата и локализацията на възникналите рецидиви са съпоставими спрямо доказваните в литературата данни. Auhan A. (2004) установява DFS – 87.6% и OS – 91% при 393 пациенти от стадий IB по FIGO оперирани между 1980 година и 1997 година. Характерното е, че тези пациенти са без ЛМ в следоперативните материали. Една част от тях са провели адювантна ЛТ, а друга част са останали под наблюдение въз основа на други хистопатологични характеристики. Garipagaoglu M. (1999 година) анализира прогностични фактори при 100 пациенти ( IB – IIA) стадий, които са оперирани и са провели следоперативна ЛТ . Авторът докладва 5 годишна DFS – 83.6% и OS – 82.8%. Тазов контрол (липса на локален рецидив) е постигнат при 91,8% от случаите. Тези данни са почти идентични с представените и получени от нас резултати. В нашето проучване честотата на рецидиви (локални и далечни) е 14,4%, а наличие само на локални рецидиви установяваме едва в 3,8% от случаите. Това означава, че постигнатия от нас локален контрол е над 90%. Garipagaoglu M. заключава, че най- честата причина за неуспех на лечението са рецидивите (метастази) извън облъчваната зона, а те от своя страна се свързват със случаите с тазови ЛМ.



Анализът на нашите онкологични резултати ни дава основание да стигнем до същото заключение.

Други автори чрез свои проучвания правят аналогични изводи. Cibula D. (2011 година) проследява пациенти от стадий IA2 до IIB РМШ лекувани хирургично. Авторът регистрира 10 рецидива, от които само 1 е тазов. Общата и свободна от заболяване преживяемост са по-високи от докладваните от нас резултати – съответно 94,1% и 92,7%.

Park NY. (2011 година) постига по-добри от нашите онкологични резултати – 5 годишна обща преживяемост 96% при хирургично лечение от 105 пациенти в стадий IB1. Причината за това е, че авторът установява едва 8.6% честота на рецидиви. Тази честота се обяснява с по-рядкото лимфогенно метастазиране – 13.6% честота на ЛМ и 5.1% - парааортални лимфни метастази и потвърждава причинно-следствената връзка между ЛМ, рецидиви, особено далечни (над вход на малкия таз и облъчваните зона), и общата преживяемост.

При изследваните от нас пациенти около 80% от рецидивите са възникнали през първите 2 години от регистрацията на заболяването. Тези резултати поставят акцента върху стриктното проследяване с гинекологичен преглед, туморен маркер SCC – (при плоскоклетъчните карциноми) и образни изследвания през първите 2 години след лечението на всеки 2-3 месеца, а не както е в момента – на 6 месеца след първата година.

#### **4.2. Сравнение на онкологичните резултати при пациенти с лъче- и без лъчетерапия и определяне на прогностичната роля на адювантната ЛТ.**

##### **4.2.1. Преживяемост до възникване на рецидив и/или метастаза на групата с хирургия и ЛТ**

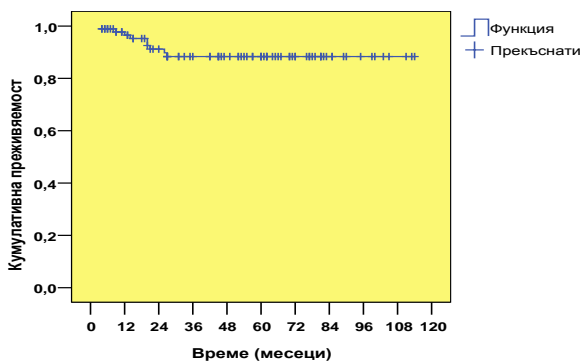
Средното време на проследяване за рецидив на тази група е  $47,96 \pm 31,17$  месеца в интервала от 3 до 114 месеца, а средната преживяемост без възникване на рецидив е  $102,76 \pm 3,53$  месеца при 95% ДИ от 95,83 до 109,68 месеца.

Чрез метода на Каплан-Майер се установи следното:

- *От 93 проследени пациенти 9 (9,7%) са получили рецидив;*
- *Най-рано възникналият рецидив е установен през третия месец след терапията;*

- *Най-голяма честота на изследваното събитие се наблюдава през втората година от терапията – 4 или 44,4% от всички рецидиви;*
- *По-голямата част от всички настъпили събития (7 или 77,8%) са възникнали в рамките на първите 24 месеца от терапията;*
- *Тригодишната и пет годишната преживяемост без рецидив е около 88%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост без рецидив е 114 месеца (9 години и 6 месеца);*

На фиг. 5 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост без възникване на рецидив



Фигура 5: Функция на преживяемостта без рецидив за групата с хирургия и ЛТ

#### 4.2.2. Преживяемост до възникване на рецидив и/или метастаза на групата с хирургия.

Средното време на проследяване за рецидив на тази група е  $37,82 \pm 31,65$  месеца в интервала от 1 до 101 месеца, а средната преживяемост без възникване на рецидив е  $73,04 \pm 7,37$  месеца при 95% ДИ от 58,59 до 87,48 месеца.

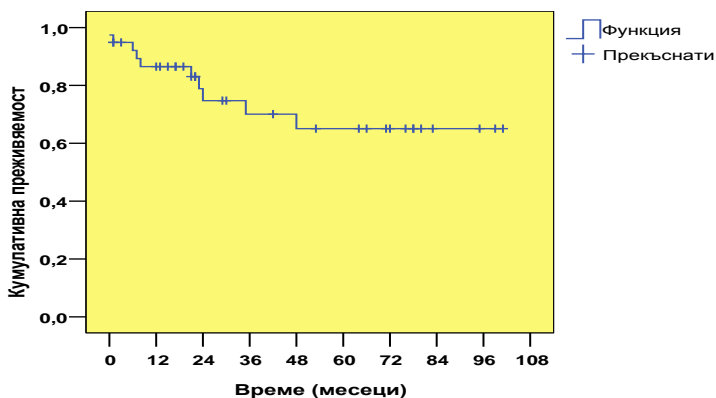
Чрез метода на Каплан-Майер се установи следното:

**От 39 проследени пациенти 10 (25,6%) са получили рецидив;**

- *От 39 проследени пациенти 10 (25,6%) са получили рецидив;*
- *Най-рано възникналият рецидив е установен още през първия месец след терапията;*

- *Най-голяма честота на изследваното събитие се наблюдава през първата година от терапията – 5 или 50% от всички рецидиви;*
- *По-голямата част от всички настъпили събития (8 или 80%) са възникнали в рамките на първите 24 месеца след терапията;*
- *Тригодишната преживяемост без рецидив е около 70%, а пет годишната – около 65%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост без рецидив е 101 месеца (малко над 8 години).*

На *фиг. 6* е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост без възникване на рецидив.



*Фигура 6: Функция на преживяемостта без рецидив за групата с хирургия*

#### 4.2.3. Сравнителен анализ на преживяемостта до рецидив при групите с хирургия и ЛТ, и само с хирургия.

За целта бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката - наличието на значимо различие се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware.

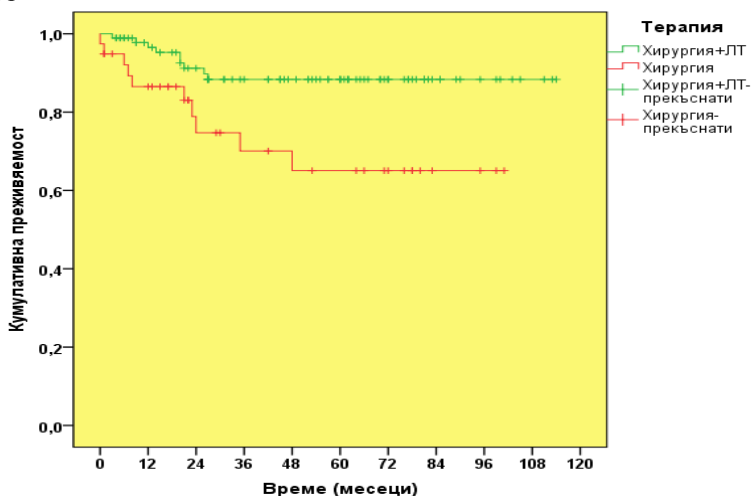
От *табл. 2* се вижда, че *при пациентите, на които е приложена хирургия + ЛТ средната преживяемост е около 30 месеца по-висока от групата само с хирургия, като разликата между двете групи има сигнификантен характер.*

Таблица 2: Средна преживяемост до рецидив и 95% доверителен интервал според фактора терапия

Терапия	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Хирургия и ЛТ	93	102,76 <sup>a</sup>	95,83	109,68
Хирургия	39	73,04 <sup>b</sup>	58,59	87,48

\* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

От *фиг. 7* се вижда, че при пациентите с приложена само хирургия кривата на кумулативната преживяемост спада значимо по-бързо до пониски стойности и свършва значително по-рано от тези на пациентите с хирургия и ЛТ.



Фигура 7: Преживяемост до рецидива според приложената терапия

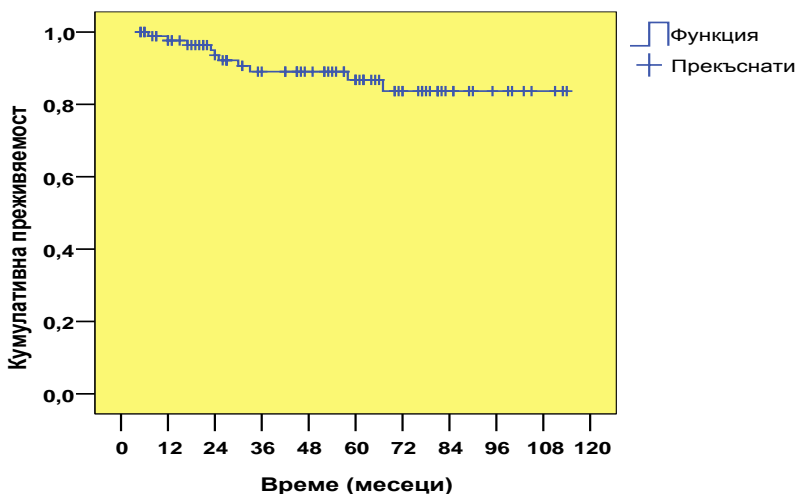
#### 4.2.4.Обща преживяемост на групата с хирургия и ЛТ.

Средното време на проследяване е  $48,94 \pm 30,42$  месеца в интервала от 5 до 114 месеца, а средната обща преживяемост е  $101,22 \pm 3,76$  месеца при 95% ДИ от 93,86 до 108,58 месеца.

Чрез метода на Каплан-Майер се установи следното:

- *От 93 пациенти с рак на маточната шийка и приложена терапия хирургия + ЛТ 10 (10,8%) са екзитирали от изследваното заболяване;*
- *Най-голяма смъртност се наблюдава през втората и третата година след терапията – по 3 случая (по 30%) от екзитусите;*
- *По-голямата част от всички смъртни случаи (8 или 80%) са станали в рамките на първите 36 месеца след терапията;*
- *Едногодишната преживяемост е 98%, тригодишната - около 89%, петгодишната – около 87%, а 9 годишната около 84%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост е била 114 месеца (почти 10 години);*

На *фиг. 8* е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост.



Фигура 8: Функция на общата преживяемост за групата с хирургия и ЛТ

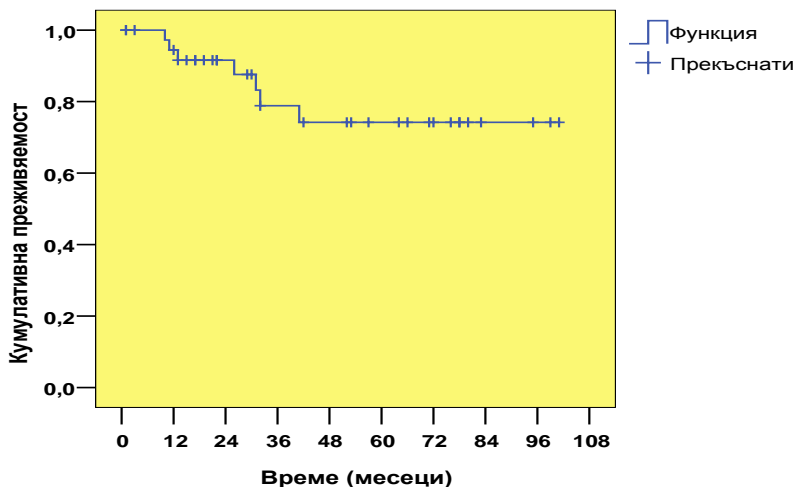
#### 4.2.5. Обща преживяемост на групата само с хирургия

Средното време на проследяване е  $41,21 \pm 29,97$  месеца в интервала от 1 до 101 месеца, а средната обща преживяемост е  $81,60 \pm 6,44$  месеца при 95% ДИ от 68,98 до 94,21 месеца.

Чрез метода на Каплан-Майер се установи следното:

- *От 39 пациенти с рак на маточната шийка и приложена терапия хирургия 7 (17,9%) са екзитирали от изследваното заболяване;*
- *Най-голяма смъртност се наблюдава през третата година след терапията – 3 случая (или 42,8%) от екзитусите;*
- *По-голямата част от всички смъртни случаи (6 или 85,7%) са станали в рамките на първите 36 месеца след терапията;*
- *Едногодишната преживяемост е 94%, тригодишната - около 79%, петгодишната – около 74%;*
- *Максималната регистрирана преживяемост е била 101 месеца (малко над 8 години).*

На *фиг. 9* е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост.



*Фигура 9: Функция на общата преживяемост за групата с хирургия*

#### **4.2.6. Сравнителен анализ на общата преживяемост при групите с хирургия и ЛТ, и само с хирургия**

За целта бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката - наличието на значимо различие се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware.

От табл. 3 се вижда, че *при пациентите, на които е приложена хирургия + ЛТ имат средна преживяемост с около 20 месеца по-висока от тази на групата само с хирургия, но разликата между двете групи няма сигнификантен характер.*

Таблица 3: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора терапия

Терапия	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Хирургия и ЛТ	93	101,22 <sup>a</sup>	93,86	108,58
Хирургия	39	81,60 <sup>a</sup>	68,98	94,21

\* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

## Дискусия

При анализа на онкологичните резултати при двете групи се установява, че при добавянето на ЛТ след хирургичното лечение общата и свободна от заболяване преживяемост се увеличават (сигнификантно при сравняване на свободната от рецидив преживяемост и несигнификантно при сравняване на общите преживяемости). Причината за това и ролята на следоперативната ЛТ следва да бъде определена. При пациентите само с хирургично лечение честотата на ЛМ в следоперативните материали е 28.2%, а при групата с адювантна ЛТ е 20.4%. Най-вероятно при пациенти с ЛМ риска за рецидив се увеличава без следоперативна ЛТ. От съществено значение е да се определи на базата на тези онкологични резултати кои пациенти биха имали полза от следоперативната ЛТ и за кои тази терапия би била свръхлечение (over treatment).

Fyles AW. (1995 година) разкрива неблагоприятните прогностични фактори при пациенти с РМШ лекувани само с ЛТ . Освен клиничният стадий авторът изтъква, че младата възраст, хистологичният тип аденокарцином и кръвопреливането са независими прогностични фактори за общата и свободна от рецидив преживяемост. Тези фактори могат да се вземат предвид при планиране на следоперативната ЛТ, т.е. при млади

пациенти и аденокарцином следоперативната ЛТ няма особен ефект и би следвало да бъде спестена на тези пациенти. Освен това на базата на лимфограми авторът установява, че тазовите ЛМ не оказват влияние на прогнозата, т.е. ЛТ има лечебен и благоприятен ефект при такива жени, докато ПАЛМ водят до влошена прогноза.

Заклученията произтичащи от тази публикация извеждат на преден план необходимостта от хирургическо стадиране с цел по- детайлно определяне на прогнозата и следоперативните лечебни стратегии.

### **4.3. Определяне на прогностичната стойност на клинични и биологични показатели и хистологичните данни в следоперативния препарат и обособяване на прогностични групи**

#### **4.3.1. Честота и характеристики на лимфните метастази**

Честотата на ЛМ в гр.1( хирургия и ЛТ) е **20,4%-19/93**

Честотата на ЛМ в гр. 2 (само хирургия) е **28,2%-11/39**

- С най-голям относителен дял са пациентите без ЛМ (77%),
- Следвани от имащите от една до три ЛМ с 20% и
- Само четири пациенти (3%) са с над три ЛМ.

Най-честата локализация на ЛМ е тазовата – при 30 (23%) от пациентите и само при три (2%) – парааортална. В 18 (14%) от случаите ЛМ са микроскопски, а при 12 (9%) – макроскопски .

Честотното разпределение на следоперативните хистологични находки е следното:

- Най-често поединично или в комбинация с други следоперативни хистологични находки (СХН) е туморната инфилтрация в ендцервикалния канал - 39 случая (30%);

- Следвани от туморната инфилтрация в строма > 2/3 от дебелината на маточната шийка с 22%;

- И с най- малка честота - туморна инфилтрация в резекционна линия (2%).

- С най-голям относителен дял като индивидуални следоперативни хистологични находки (СХН) са туморната инфилтрация в ендцервикалния канал - 9 случая или 7%;

- Най-често срещаната комбинация – в 10 случая или 8% - туморна инфилтрация (ТИ) в ендцервикалния канал + ТИ в строма > 2/3 от дебелината на цервикалната стена.



#### 4.3.2. Фактори влияещи върху преживяемостта без рецидив

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта бе приложен метода на Каплан-Майер като оценката - наличието на влияние се извърши с предназначенията за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: възраст, хистологичен вид, грейдинг, терапия, туморна характеристика, лимфни метастази, локализация на ЛМ, вид на ЛМ, следоперативни хистологични находки (туморна инфилтрация в параметриуми, влагалище, цервикален канал, дълбока стромална инвазия >2/3 от дебелината на цервикалната стена и лимфоваскуларна инвазия), кръвопреливане, хемоглобин при дехоспитализация. Праговите стойности на количествените признаци са определени с помощта на процедурата ROC curve.

Като сигнификантни прогностични фактори се установиха:

##### **Туморна характеристика**

Тъй като третият вид характеристика екзо-ендоцервикс няма необходимата статистическа представителност (n=7) и поради липса на рецидиви в тази група, в анализа участваха само пациентите с останалите два вида.

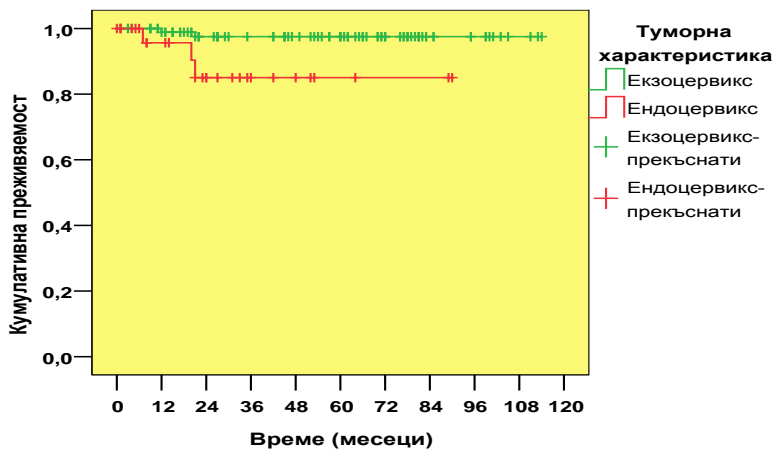
Приложеният статистически тест *показва наличие на сигнификантна разлика между двете групи* – пациентите с ендоцервикална локализация на тумора имат с около 32 месеца по-ниска средна преживяемост до възникване на рецидив спрямо тези с екзоцервикална (табл. 4).

Таблица 4: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора туморна характеристика

Туморна характеристика	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)*	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Екзоцервикс	96	111,59 <sup>a</sup>	108,28	114,89
Ендоцервикс	29	79,00 <sup>b</sup>	67,49	90,52

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0,05)

От *фиг. 10* се вижда, че при пациентите с ендоцервикс кривата на кумулативната преживяемост спада значимо по-бързо до по-ниско ниво и свършва значително по-рано от тази на пациентите с екзоцервикс.



Фигура 10: Преживяемост до рецидива според туморната характеристика

### Лимфни метастази

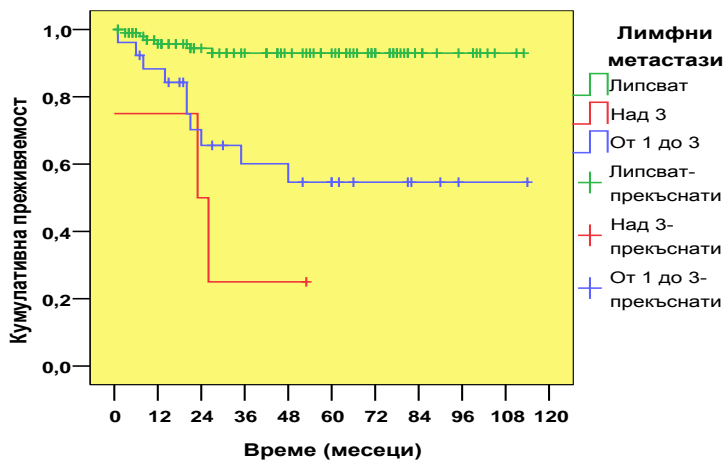
Приложеният статистически тест *показва сигнификантно по-голяма преживяемост до рецидив при пациентите без лимфни метастази спрямо тези, които имат* (табл. 5).

Таблица 5: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора лимфни метастази

Лимфни метастази	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)*	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Липсват	102	106,06 <sup>a</sup>	100,68	111,43
от 1 до 3	26	71,94 <sup>b</sup>	52,19	91,69
над 3	4	25,50 <sup>b</sup>	7,08	43,92

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

На *фиг. 11* се наблюдава ясно изразена тенденция на намаляване на преживяемостта с увеличаване броя на лимфните метастази.



*Фигура 11: Преживяемост до рецидива според наличието на лимфни метастази*

### Локализация на лимфните метастази

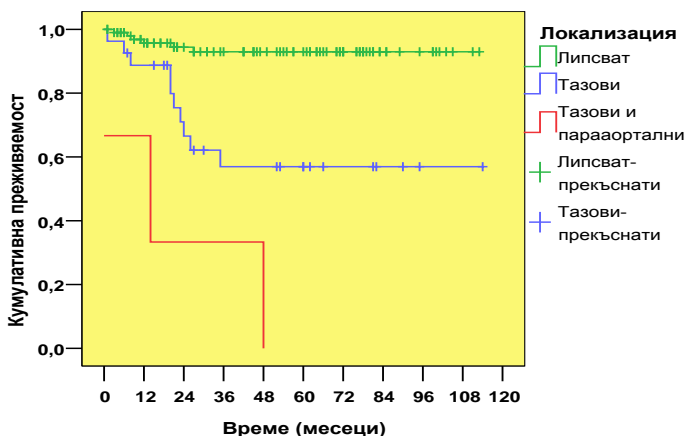
Приложеният статистически тест *показа наличие на сигнификантна разлика между трите групи* – с най-висока средна преживяемост са пациентките без метастази, а с най-ниска – имащите тазова и парааортална локализация на лимфните метастази (*табл. 6*).

*Таблица 6: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора локализация на лимфните метастази*

Локализация на лимфните метастази	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)*	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Липсват	102	106,06 <sup>a</sup>	100,68	111,43
Тазови	27	73,23 <sup>b</sup>	53,89	92,58
Тазови и парааортални	3	20,67 <sup>c</sup>	0	48,60

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

От *фиг. 12* се вижда, че с най-добра преживяемост без рецидив са пациентите без метастази, следвани от тези с тазова локализация и с най-лоша – имащите тазова и парааортална локализация.



*Фигура 12: Преживяемост до рецидива според фактора локализация на лимфните метастази*

### Вид на лимфните метастази

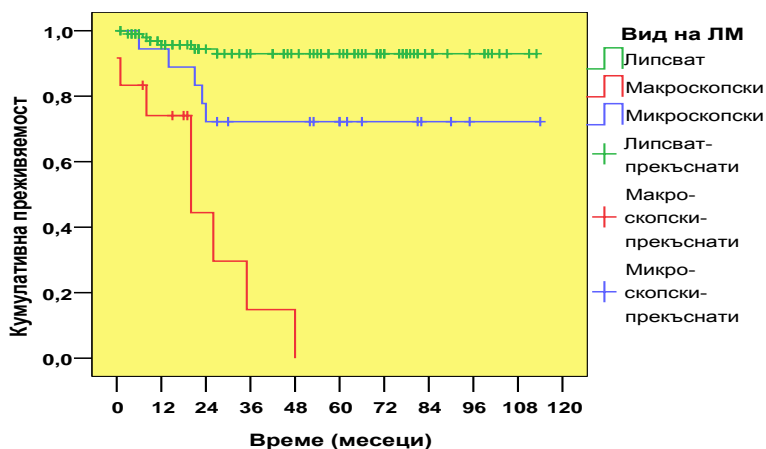
Приложеният статистически тест *показа наличие на сигнификантна разлика между трите групи. С най-голяма средна преживяемост са пациентите без метастази, а с най-малка – имащите макроскопски ЛМ (табл. 7).*

*Таблица 7: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора вид на лимфните метастази*

Вид на лимфните метастази	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)*	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Липсват	102	106,06 <sup>a</sup>	100,68	111,43
Микроскопски	18	87,22 <sup>b</sup>	67,21	107,24
Макроскопски	12	22,90 <sup>c</sup>	12,55	33,24

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

От *фиг. 13* се вижда, че с най-добра преживяемост без рецидив са пациентите без метастази, следвани от тези с микроскопски ЛМ и с най-лоша – имащите макроскопски ЛМ.



*Фигура 13: Преживяемост до рецидива според фактора вид на лимфните метастази*

### Следоперативни хистологични находки

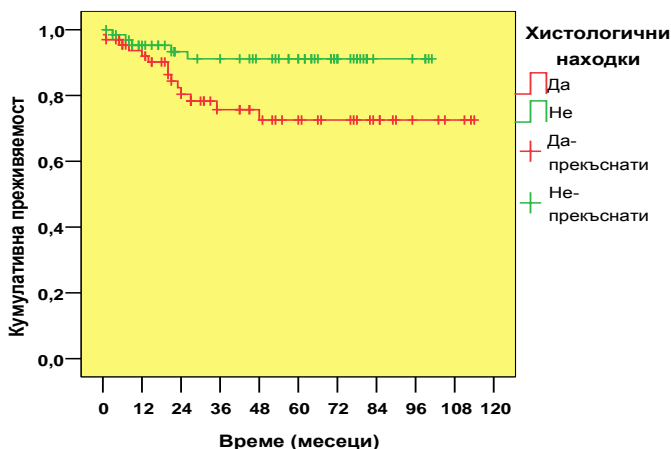
Приложеният статистически тест показва наличие на **сигнификантна разлика между двете групи** – пациентите с хистологични находки имат с около 5 месеца по-ниска средна преживяемост до възникване на рецидив спрямо тези без находки (*табл. 8*).

*Таблица 8: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора хистологични находки*

Хистологични находки	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)*	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Няма	66	93,33 <sup>a</sup>	86,89	99,77
Има	66	88,50 <sup>b</sup>	76,90	100,10

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

От *фиг. 14* се вижда, че при пациентите с хистологични находки кумулативната преживяемост спада значимо по-бързо и до по-ниско ниво от тази на пациентите без находки.



*Фигура 14: Преживяемост до рецидива според фактора хистологични находки*

### Кръвопреливане

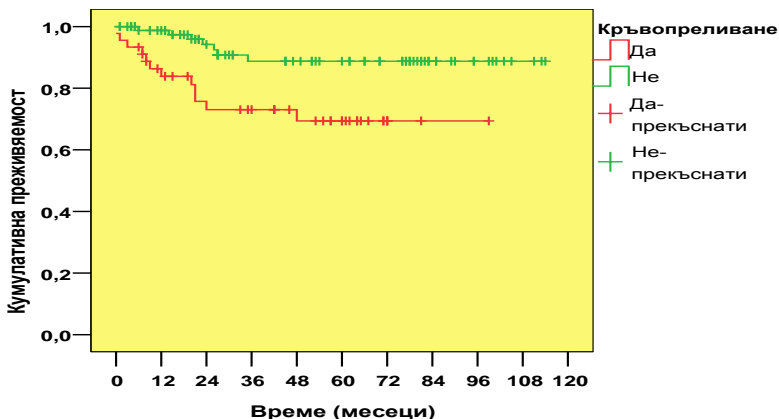
Приложеният статистически тест показва наличие на **сигнификантна разлика между двете групи** – пациентите с кръвопреливане имат с около 30 месеца по-ниска средна преживяемост до възникване на рецидив спрямо тези без кръвопреливане (*табл. 9*).

*Таблица 9: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора кръвопреливане*

Кръво- преливане	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)*	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Не	87	103,75 <sup>a</sup>	96,55	110,95
Да	45	73,72 <sup>b</sup>	61,61	85,82

\* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

От *фиг. 15* се вижда, че при пациентите с кръвопреливане кумулативната преживяемост пада значително по-бързо и до по-ниско ниво от тази на пациентите без кръвопреливане.



*Фигура 15: Преживяемост до рецидива според фактора кръвопреливане*

### **Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на рецидив**

Факторите, за които посредством тестовете на *Log Rank, Breslow u Tarone-Ware* бе установено, че имат статистически значимо влияние върху преживяемостта без рецидив бяха оценени количествено посредством кокрегресионен анализ.

#### ***В индивидуален план:***

- Спрямо липсата на лимфни метастази наличието им от 1 до 3 увеличава риска за рецидивирание около 7 пъти, а над 3 – около 15,5 пъти;
- Кръвопреливането също е рисков фактор увеличаващ риска за рецидивирание около 3,5 пъти;
- Хирургичното лечение спрямо комбинираното( хирургия с ЛТ) увеличава риска за рецидивирание около 3,2 пъти;
- Тазовата локализация на ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за рецидивирание около 6,6 пъти, а при тазова и парааортална локализация – около 27 пъти;
- Наличието на микроскопски ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за рецидивирание около 4 пъти, а макрокопските – около 20,4 пъти;

- Наличието на ендоцервикална туморна локализация увеличава риска за рецидивирание около 8 пъти спрямо наличието на екзоцервикална лезия
- Наличието на следоперативни хистологични находки увеличава риска за рецидивирание около 3 пъти.

За да се оцени комбинираното влияние на сигнификантните фактори беше приложен множествен логистичен регресионен анализ (процедура Backward Conditional). Във финалния вариант на уравнението останаха три от изследваните фактори:

- Спрямо липсата на лимфни метастази наличието им от 1 до 3 увеличава риска за рецидивирание около 6,6 пъти, а над 3 – около 15,6 пъти;
- Кръвопреливането почти не промени рисковото си влияние – около 3,3 пъти;
- Хирургичното лечение спрямо комбинираното намали рисковото си влияние до около 2,7 пъти.

**Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на рецидив (в групата само с хирургия).**

***В индивидуален план:***

- Спрямо липсата на лимфни метастази наличието им увеличава риска за рецидивирание около 38 пъти (категиорите от 1 до 3 и над 3 са обединени поради малкия брой случаи в тях);
- Кръвопреливането също е рисков фактор увеличаващ риска за рецидивирание около 4,6 пъти;
- Тазовата локализация на ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за рецидивирание около 42 пъти, а при тазова и парааортална локализация – около 32 пъти;
- Наличието на микроскопски ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за рецидивирание около 38,5 пъти, а макроскопските – около 37,7 пъти;
- Наличието на хистологични находки увеличава риска за рецидивирание около 28 пъти.

За да се оцени комбинираното влияние на сигнификантните фактори беше приложен множествен логистичен регресионен анализ (процедура Backward Conditional). Във финалния вариант на уравнението остана само наличието на ЛМ.



### Прогностични групи за възникване на рецидив (в групата само с хирургия)

Прогностичните групи са направени на базата на останалия във финалното регресионно уравнение един рисков фактор – наличието на ЛМ.

От *табл. 10* се вижда, че отношението на рисковете в неблагоприятната прогностична група е 38 спрямо взетата за база благоприятна група.

*Таблица 10: Прогностични групи според факторите за възникване на рецидив*

Прогностични групи			
Благоприятна		Неблагоприятна	
Категория	Отношение на рисковете	Категория	Отношение на рисковете
Без лимфни възли	1	С лимфни възли	37,959**

\*\* -  $p < 0.01$

### Средна преживяемост на прогностичните групи

От *табл. 11* става ясно, че *неблагоприятната група има сигнификантно по-ниска средна преживяемост до рецидив* (с около 76 месеца).

*Таблица 11: Средна преживяемост до рецидивирание и 95% доверителен интервал според прогностичната група*

Прогностична група	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Благоприятна	28	97,24 <sup>a</sup>	90,02	104,46
Неблагоприятна	11	21,78 <sup>b</sup>	11,30	32,26

\* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

### Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на рецидив (в групата с хирургия+ЛТ)

#### ***В индивидуален план:***

- Парааорталната локализация на ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за рецидивирание около 35 пъти;
- Наличието на макроскопски ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за рецидивирание около 13 пъти.

За да се оцени комбинираното влияние на сигнификантните фактори беше приложен множествен логистичен регресионен анализ (процедура Backward Conditional). Във финалния вариант на уравнението не остана никой от показателите.

#### **4.3.3. Фактори влияещи върху общата преживяемост.**

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху общата преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката - наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите възраст, хистологичен вид, грейдинг, туморна характеристика (локализация), лимфни метастази, локализация на ЛМ, вид на ЛМ, следоперативни хистологични находки, кръвопреливане, хемоглобин при дехоспитализация. Праговите стойности на количествените признаци са определени с помощта на процедурата ROC curve. При статистическия анализ като сигнификантни фактори влияещи на общата преживяемост се установиха същите фактори, влияещи на преживяемостта свободна от рецидив.

#### **Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори върху общата преживяемост.**

Факторите, за които посредством тестовете на *Log Rank*, *Breslow* и *Tarone-Ware* бе установено, че имат статистически значимо влияние върху преживяемостта бяха оценени количествено посредством коксрегресионен анализ.

#### ***В индивидуален план:***

- Наличието на ендоцервикс увеличава риска за екзитиране около 8 пъти спрямо наличието на екзоцервикс, а наличието на екзо-ендоцервикс – около 11,4 пъти;
- Кръвопреливането също е рисков фактор увеличаващ риска за екзитиране около 6,2 пъти;

- Наличието на хистологични находки увеличава риска за екзитиране около 3,6 пъти;
- Наличието на макроскопски ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за екзитиране около 10,2 пъти;
- Тазовата локализация на ЛМ спрямо тяхната липса увеличава риска за екзитиране около 3,4 пъти, а при тазова и парааортална – около 8,7 пъти;
- Спрямо липсата на лимфни метастази наличието им увеличава риска за екзитиране около 3,9 пъти;
- Хирургията спрямо хирургия с ЛТ увеличава риска за екзитиране с около 94%, но отношението на рисковете няма статистическа значимост.

За да се оцени комбинираното влияние на сигнификантните фактори беше приложен множествен логистичен регресионен анализ (процедура Backward Conditional). Във финалния вариант на уравнението останаха три от изследваните фактори:

- Наличието на ендоцервикс увеличава риска за екзитиране около 4,8 пъти спрямо наличието на екзоцервикс, а наличието на екзо-ендоцервикс – около 15,8 пъти;
- Кръвопреливането леко увеличи рисковото си влияние – до около 6,9 пъти;
- Наличието на хистологични находки увеличава риска за екзитиране около 3,1 пъти.

### **Прогностични групи за обща преживяемост**

Прогностичните групи са направени на базата на останалите във финалното регресионно уравнение три рискови фактора: туморна характеристика, кръвопреливане и хистологични находки (*табл. 12*). От таблицата се вижда, че:

- С най-благоприятна прогноза са пациентите с екзоцервикс, с или без кръвопреливане и хистологични находки;
- С неблагоприятна прогноза са пациентите с ендоцервикс или екзо-ендоцервикс, с или без кръвопреливане и хистологични находки – леталната тенденция при тях е около 8 пъти по-висока.

Таблица 12: Прогностични групи според факторите за обща преживяемост

Прогностични групи			
Благоприятна		Неблагоприятна	
Категория	Отношение на рисковете	Категория	Отношение на рисковете
Екзоцервикс, с или без кръвопреливане и хистологични находки	1	Ендоцервикс или екзоцервикс, с или без кръвопреливане и хистологични находки	8,158***

\*\*\* -  $p < 0.001$

### Средна преживяемост на прогностичните групи

От табл. 13 става ясно, че *има сигнификантно понижаване на средната преживяемост при неблагоприятната група* – с около 50 месеца.

Таблица 13: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според прогностичната група

Прогностична група	Брой случаи	Средна преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница
Благоприятна	96	106,77 <sup>a</sup>	101,20	112,33
Неблагоприятна	36	57,04 <sup>b</sup>	42,81	71,26

\* - Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

## Дискусия

### 1. Честота на лимфни метастази

Подобна на установената от нас честота на лимфогенно метастазиране докладват и други автори .

Morice P. (1999 година) намира тазови ЛМ при 26% и парааортални – при 8% от случаите при пациенти с РМШ ІВ-ІІА стадий. Kim JH. (2012 година) докладва честота на ЛМ при 20.3% от 707 оперирани пациенти с РМШ ІВ - ІІА стадий. При 12.8% ЛМ са от 1 до 3, а при 7.6% - се установяват над 3 ЛМ.

### 2. Фактори влияещи на преживяемостта без рецидив

В настоящото проучване като сигнификантни прогностични фактори за преживяемостта свободна от рецидив установихме – наличието на ЛМ, броя, локализацията и вида на ЛМ (микро- макрометастази), туморната характеристика, наличието на хистологични находки (най- вече параметрална инвазия, LVSI, дълбока стромна инвазия (ДСИ) и кръвопреливането, а не доказахме прогностичното значение на хистологичния тип, възрастта и грейдинга.

В литературата данните не са еднозначни за някои от споменатите прогностични фактори. По отношение на LVSI повечето публикации доказват прогностичната роля на този фактор.

Barber BR. (1978 година) намира, че пациентите с LVSI са имали 59% обща преживяемост, а тези без LVSI – 90%. Недостатъкът на това проучване е, че през 1978 година ІВ стадий не е бил разделен на ІВ1 и ІВ2, които имат различна биология и прогноза. Освен това не е проведено адювантно лечение (ЛТ) .

Biewenga (2011 година) при над 700 пациенти с ранен РМШ - ІВ1 – ІІА стадий намира като сигнификантен прогностичен фактор LVSI .

От друга страна Kim (2010 година) не установява LVSI като сигнификантен рисков фактор.

По отношение на хистологичния тип подобно на данните от нашето проучване Grisar D. (2001 година) не установява прогностичното значение на хистологичния тип ( по - специално аденокарцинома).

До подобно заключение достигат и други изследователи Harrison TA (1993) – заключава, че хистологичният тип аденосквамозен карцином на МШ не влошава прогнозата при ранен РМШ лекуван с разширена хистеректомия и лимфна дисекция.

Lee KB. (2006 година) не установява статистически значима разлика в общата и свободна от заболяване преживяемост при две групи пациенти от

IB1 стадий – с аденокарцином и плоскоклетъчен карцином лекувани идентично.

Други автори обаче са успели да докажат прогностичната роля на хистологичния тип РМШ.

Lau NY.(2009 година) установява, че хистологичния тип аденокарцином се среща по-често при жени под 30 години с ранен РМШ. При тях е налице по-лоша прогноза поради по-висока честота на далечни метастази и параметралната инвазия.

Lee YK. (2008 година) наблюдава по-лоши онкологични резултати при пациенти с аденокарцином в сравнение с тези с плоскоклетъчна хистология при РМШ IB – IIA стадий – по- висока честота на рецидиви и далечни метастази.

Според Cibula D. (2011 година) хистологичният тип аденокарцином е независим прогностични фактори при жени в IB стадий РМШ.

Biewenga (2011 година), Samlal RA. (1997 година) и Zaganelli F. (2010 година) са сред авторите, които установяват, че аденокарциномната хистология увеличава риска от рецидив.

Последният автор доказва, че грейдинга е неблагоприятен прогностичен фактор за разлика от нас.

Параметралната инвазия, подобна на ЛМ се счита за сериозен рисков фактор за настъпване на рецидив или метастаза. Подобно на данните от нашето проучване в литературата параметралната инвазия се утвърждава като неблагоприятен прогностичен фактор. За да бъде установен този рисков фактор пациентката трябва да бъде подложена на разширена хистеректомия. Честотата на параметралната инвазия при ранен РМШ не е висока- под 10%. Frumovitz M. (2009 година) намира параметрална инвазия при 7,7% от случаите след хирургично лечение при IA2 – IB1 стадий РМШ . Ние установихме честота на параметрална инвазия 4,5% от хистологичното изследване на отстранените при хирургичната намеса материали.

Sartori E. (2007 година) доказва ролята на параметралната инвазия като основна индикация за следоперативна ЛТ при негативни за ЛМ пациенти след хирургично лечение .

Biewenge (2011 година) също изтъква параметралната инвазия като сигнификантен рисков фактор .

ДСИ като елемент на неблагоприятните следоперативни хистологични находки много често фигурира като критерии за причисляването на оперирани пациенти в една или друга прогностична група. Според нашите резултати ДСИ като съществена част от показателя хистологични находки показва своето неблагоприятно прогностично

значение.

Много автори доказват, че ДСИ е рисков фактор и служи като индикация за следоперативно лечение – Van de Putte (2005 година), Samlal RA (1997 година), Sartori E. (2007 година), Gauthier P. (1985 година), Chen L. (2005 година). За разлика от тези проучвания Shimada M. (2004 година) прави интересно изследване като сравнява онкологичните резултати при пациенти с РМШ ІВ – ІВ стадий лекувани хирургично и разделени на две групи – с и без адювантна ЛТ . Критериите за следоперативна ЛТ са: ЛМ, параметрална инвазия и компрометирани резекционни линии. ДСИ не е критерий за включване в групата с ЛТ. При многофакторен анализ авторът доказва, че независими прогностични фактори за двете групи са ЛМ и параметралната инвазия, а ДСИ не е сигнификантен фактор, следователно пациенти с такива следоперативни белези могат да не се облъчват.

ЛМ са безспорен неблагоприятен прогностичен фактор и рисков фактор за рецидив и метастаза.

Освен самото наличие на ЛМ ние установяваме сигнификантно увеличение на риска за рецидив (метастаза) при увеличаване на броя на ЛМ (над 3), при намирането на макроскопски ЛМ в сравнение с микроскопски доказани ЛМ и при ЛМ над входа на малкия таз (ПАЛМ).

До аналогично заключение достига Morice P. (1999 година). Авторът определя броя и локализацията на ЛМ като съществен прогностичен фактор, на базата на който може да се планират адювантните лечебни стратегии.

### **3. Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на рецидив за цялата популация и за групата с хирургично лечение**

При пациенти само с хирургично лечение без последваща ЛТ наличието на ЛМ трябва да се счита като индикация за адювантна ЛТ. При тези пациенти ЛТ ограничава риска от рецидив и метастаза и играе протективна роля.

Разликата в преживяемостта без рецидив при пациенти с ЛМ и такива без ЛМ е 76 месеца. Сравнението на 5 годишната DFS между групата с хирургия и ЛТ и групата само с хирургия сочи сигнификантна разлика в полза на първата група – 88% срещу 65%.

В групата само с хирургично лечение наличието на ЛМ увеличава риска от рецидив над 38 пъти, а намирането на хистологични находки – над 28 пъти. При тези пациенти следоперативното облъчване би довело до сигнификантно по-добри онкологични резултати.

Auhan A. (2004 год.) не намира статистически значима разлика в

преживяемостите на пациенти в IV клиничен стадий без ЛМ след хирургичното лечение, които са получили следоперативна ЛТ и тези, които са останали за наблюдение. Според автора липсата на ЛМ е достатъчно условие за наблюдение на оперирани пациенти, без да се налага ЛТ .

Въпреки това чрез множествен логистичен регресионен анализ няколко фактора оказват сигнификантно значение върху преживяемостите (обща и свободна от рецидиви) - размер на тумора, LVSI, засягане на влагалищни сводове. При такива находки адювантната ЛТ би редуцирала риска от рецидив.

Въз основа на статистическите методи и количествената оценка за риска от рецидив при групата с хирургично лечение обособихме две групи – с нисък и среден риск за рецидивирание или метастазиране.

Пациентите с *нисък риск* са тези без ЛМ и без хистологични находки. При тях хирургичното лечение осигурява отлични онкологични резултати без необходимост от адювантна следоперативна ЛТ. Това би довело до намаляване на времето за лечение, по-бързо възстановяване на работоспособността, по-добро качество на живот и намалени разходи за лечение.

Значимостта на тези последици се увеличава от факта, че най-много заболели от РМШ са жени във възрастовия диапазон 40-50 години.

Пациентите със *среден риск* за рецидив или метастаза са тези, при които следоперативно се намират ЛМ и/или хистологични находки.

При тях адювантната ЛТ играе протективна роля и нейното приложение е оправдано.

Много изследователи са провели проучвания с цел намиране на таргетна група пациенти с нисък риск, които да имат благоприятна прогноза и да не се нуждаят от друго лечение освен хирургичното. Sartori E. (2007 год.) прави опит да отдели субпопулацията от оперирани пациенти без ЛМ, при които се спестява следоперативната ЛТ с нейните усложнения без това да компрометира онкологичните резултати. При пациенти без ЛМ OS е 88%, а при тези с ЛМ – 57% .

При субгрупа със следните характеристики: параметрална инвазия +/- ДСИ и/или LVSI адювантната ЛТ редуцира риска от рецидив.

При случаите без параметрална инвазия независимо дали са в комбинация с други фактори (ДСИ, LVSI) следоперативната ЛТ не води до промяна в онкологичните резултати.

Проучване на GOG-Sedlis A. (1999 год.) установява, че при пациенти без ЛМ, но имащи два от следните следоперативни фактори - ДСИ > 1/3 от



дебелината на цервикалната стена, LVSI или голям туморен размер адювантната ЛТ редуцира сигнификантно риска от рецидив – 15% рецидиви срещу 28% рецидиви в двете изследвани групи. Недостатък на това проучване е, че стадий IB не е разделен на IB1 и IB2. При стадий IB2 пациентите винаги следва да бъдат облъчени поради доказвания риск от рецидиви и по- лоша прогноза .

Kim (2010 год.) на базата на следните рискови фактори, които са показали сигнификантност (ДСИ, стадий, брой ЛМ, параметрална инвазия) изготвят номограма, която по- точно от FIGO стадия прогнозира риска от рецидив. Прогностичният модел издържа на вътрешна и външна валидация. Авторът заключава, че FIGO стадият не е достатъчно надежден прогностичен фактор, тъй като в един стадий има хетерогенна група пациенти на базата на различни клинични и хистопатологични фактори, за които еднаквото лечение (хирургия с или без следоперативна ЛТ) за едни би било прекомерно, а за други недостатъчно (over – and undertreatment). Като слабост на това проучване се сочи факта, че всички оперирани жени са били подложени на адювантна ЛТ и няма контролна група с неблагоприятни фактори без ЛТ.

Van de Putte (2005 год.) съставя 2 прогностични групи за следоперативна терапия при IB стадий въз основа на 2 критерия – ДСИ ( до и над външна 1/3 на стромата) и размер на тумора до 2 см. При ДСИ до 2/3 и размер до 2см. – DFS е 93%, а при ДСИ > 2/3 и размер на тумора над 2см 5 год DFS е 53%. Индикациите за следоперативна ЛТ са били ЛМ, параметрална инвазия и тумор > 4см .

Samlal RA. (1997 год.) намира, че при оперирани жени с РМШ IB – ПА стадий при липса на ЛМ честотата на рецидиви е 7,7% като предимно възникват локални рецидиви. Авторът установява, че независими прогностични фактори при такива пациенти без ЛМ са хистологичния тип аденокарцином и ДСИ – над 2/3 от дебелината на цервикалната стена. На базата на тези 2 фактора авторът оформя 2 прогностични групи аналогично на обособените от нас групи с нисък и средн риск. При първата 5 годишната DFS е 97,5, а при втората - 81%. Според Samlal при последните е показана следоперативна ЛТ, тъй като възникналите рецидиви са локални (тазови).

#### **4 . Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на рецидив в групата хирургия и ЛТ(комбинирано лечение)**

Групата с хирургия и ЛТ показва сигнификантно по- добра 5 годишна преживяемост свободна от рецидив 88%. Въпреки това анализирайки онкологичните резултати за цялата изследвана популация и в частност при

гр.1 се установява, че над 2/3 от рецидивите са извън облъчваното поле (14 от 19 рецидива са далечни метастази). Въз основа на това, както и анализирайки независимите рискови фактори (ЛМ, брой ЛМ, вид и локализация на ЛМ) и тяхната количествена оценка за риска от рецидив обособиха група с *висок риск* от рецидив (метастаза). Такива пациенти въпреки хирургичното лечение и последвалата го ЛТ са изложени на риск преди всичко от метастази извън малкия таз.

В количествено отношение при тази група пациенти се наблюдават рискови фактори, които увеличават риска от рецидив над 15 до 35 пъти (множествени >3 ЛМ – 15.6 пъти; парааортални ЛМ- 35 пъти, макроскопски ЛМ – 20.4 пъти)

До аналогично заключение достигат редица автори. Morice P. (1999 год.) установява, че при пациенти с тазови ЛМ 3 год. OS е 64%, а при наличие на ПАЛМ – 35%. Според този автор пациенти с множествени тазови и ПАЛМ са с влошена прогноза и адювантната ЛТ не е достатъчна да повлияе на прогнозата .

Monk VJ. (1994 год.) анализира ретроспективно 95 пациенти с комбинирано лечение – хирургия и ЛТ. При наличие на ЛМ OS е 67% като локалните рецидиви са 13%, а метастазите извън облъчваното поле 15% .

Aoki Y. (2000 год.) разглежда пациенти подложени на хирургично лечение и адювантна ЛТ, чиито ЛВ са положителни за ЛМ. Въз основа на 2 независими прогностични фактора – параметрална инвазия и множествени ЛМ > 2 ЛМ авторът обособява 2 прогностични групи – с нисък риск (при липса на тези показатели), където се наблюдава 100% преживяемост и с висок риск ( присъстват и 2та фактора), където преживяемостта е едва 39.1%. Авторът заключава, че при множествени ЛМ > 2 ЛТ не осигурява необходимия контрол и са необходими по-агресивни подходи. Това проучване потвърждава ролята на хирургичното лечение за определяне на прогнозата и подходящото следоперативно лечение (хистологично доказване на параметрална инвазия) .

Съществен недостатък на нашето проучване е, че парааорталната лимфна дисекция (ПАЛД) е извършвана само при палпируеми макроскопски установими ЛВ. Ние считаме, че при пациенти в групата с висок риск с цел оптимизиране на лечебните резултати е необходимо извършването на ПАЛД и следоперативно конкурентна химиолъчетерапия. Изхождайки от факта, че при пациенти с висок риск метастазите са предимно извън малкия таз и облъчваното поле, ЛТ не е достатъчен лечебен метод в адювантен план и е необходимо добавянето и на ХТ. До такива изводи достигат и редица изследователи в своите проучвания.

Tsai (1999 год.) анализира 222 пациенти IB – IIA стадий лекувани комбинирано с хирургия и ЛТ. Показанията за ЛТ са били хистологични находки и ЛМ. Постигнатият локален контрол в малкия таз е 94%. Основна причина за влошените онкологични резултати са далечните (извън зоната на облъчване) метастази. При пациенти с ЛМ броят и локализацията на ЛМ се оказват неблагоприятни фактори за неуспех на лечението. При пациенти без ЛМ, с 1 ЛМ и > 1 ЛМ 5 годишната DFS е съответно 87%, 84% и 61%. При пациенти с ЛМ високо разположени (над a.iliaca externa) далечните метастази са 50% срещу 16% при ниско разположените ЛМ. Авторът заключава, че при тези рискови фактори >1ЛМ и високо разположени ЛМ (над a. iliaca externa) е удачно прилагането и на ХТ .

Shibata K. (2008 год.) доказва, че при висок риск следоперативната конкурентна ХЛТ води до подобрена преживяемост в сравнение с ЛТ (5 год. DFS – 89.2% срещу 69.2%) . Ryn HS (2005 год.) достига до извода, че при пациенти с висок следоперативен риск за рецидиви и метастази (т.е. такива с доказани ЛМ, параметрална инвазия и положителни за тумор резекционни линии) ХЛТ води до подобряване на преживяемостите.

В резултат на анализа на рисковите фактори при пациенти от двете изследвани от нас групи- гр.1 и гр.2 се обособиха 3 прогностични групи – с *нисък, среден и висок риск* за рецидиви (метастази) за всяка от тях предлагаме определен терапевтичен подход. Други автори също са обособили групи пациенти с нисък, среден и висок риск. Takeda N. (2002 год.) изследва 187 пациенти от IB до IIB стадий, които са оперирани, но не са провели адювантна терапия . Според автора пациенти с нисък риск са тези без LVSI, без параметрална инвазия и ЛМ – при тях 5 годишната OS е 100%. Среден риск имат жени с LVSI или плоскоклетъчна хистология + ЛМ и при наличие на параметрална инвазия – тези пациенти имат 85% 5 годишна OS. На висок риск са изложени тези с хистологичен тип- аденокарцином с ЛМ или параметрална инвазия и при ЛМ над нивото на a.iliaca externa. При тях 5год. OS е 25%. Недостатък на това проучване е липсата на оценка на фактора ДСИ, който при много други стадии е доказал влиянието си върху онкологичните резултати. Така например Gauthier P. (1985 год.) определя ДСИ (дефинирана като инвазия над 1,5см. в стромата) като най- важният прогностичен фактор. На базата на ДСИ и размер на тумора авторът обособява 3 рискови групи след хирургично лечение: с нисък риск – при туморен размер < 3 см и ДСИ < 1,5см; със среден риск - при размер на тумора >3см и ДСИ < 1,5см или туморен размер между 2 и 3 см и ДСИ >1,5см ; с висок риск – при туморен размер >3см и ДСИ >1,5см.

Chen L. (2005 год.) разглежда 306 пациенти лекувани хирургично и докладва 5 год. OS – 78.1% с еднофакторен анализ като сигнификантни неблагоприятни прогностични фактори авторът определя ниската степен на диференциация, ЛМ, ДСИ, параметралната инвазия, размер на тумора над 4см и LVSI. С многофакторен анализ запазват прогностичната си стойност факторите ЛМ, ДСИ и параметрална инвазия. Въз основа на тях са обособени 3 прогностични групи, чиято 5 год. OS е съответно – 90,3%, 83,9% и 43,1% . Групата с нисък риск включва пациенти без рискови фактори или само с параметрална инвазия. При тях се наблюдава 2,2% честота на рецидиви. Пациентите със среден риск са тези, които имат ДСИ самостоятелно или с параметрална инвазия – при тях честотата на локални рецидиви и далечни метастази е съответно 13% и 1,3%. При тази група според автора ЛТ осигурява максимален контрол над заболяването. Висок риск се установява при оперирани с ЛМ самостоятелно или в комбинация с други рискови фактори. При тях честотата на локални рецидиви и далечни метастази е съответно 25,9% и 48,3%, а при 10% се наблюдават и двете.

#### **5. Фактори влияещи върху общата преживяемост**

При оценката и анализа на сигнификантните фактори за обща преживяемост се установяват същите фактори (макар и в различно количествено влияние), които оказват влияние на свободната от заболяване преживяемост. В това отношение обособените прогностични гр. запазват своята валидност и при анализа на общата преживяемост. Прави впечатление, че поради липса на статистическа значимост между гр.1 и гр.2 по отношение на обща преживяемост обособяването на тези 2 групи става статистически необосновано, т.е. ЛТ води до подобрена DFS, но не и до OS.

#### **4.4.Определяне на предиктивни фактори за лимфни метастази**

##### **Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на метастази**

За целта беше приложена единична и множествена бинарна логистична регресия.

От анализа се установи, че в индивидуален план единствените статистически значими фактори са:

- Туморната характеристика (локализация), при която наличието на ендоцервикс спрямо екзоцервикс увеличава риска за възникване на ЛМ около 3,5 пъти;
- Хистологичните находки, чиито наличие увеличава риска за възникване на ЛМ около 7,4 пъти.

За да се оцени комбинираното влияние на сигнификантните фактори беше приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ (процедура Backward Conditional). Във финалния вариант на уравнението остана само факторът хистологичните находки.

### Дискусия

ЛМ са един от най-важните прогностични фактори при РМШ. Освен това тяхното наличие определя и терапевтичните подходи. Намирането на фактори предиктори за ЛМ е обект на редица проучвания. Според статистическата обработка на резултатите от настоящето проучване, хистологичните находки (ДСИ, LVSI- като най-чести компоненти) са сигнификантен предиктор за възникване на ЛМ. Докато някои хистологични находки като параметрална инвазия, туморна инфилтрация във влагалище и резекционни линии, както и LVSI изискват извършването на разширена хистеректомия, то ДСИ може да бъде оценена и чрез ЯМР преди оперативно лечение и по този начин да се селектират пациенти изложени на риск от ЛМ, които биха изисквали по-агресивно лечение (например неoadювантна ХТ) или стадиращи процедури- екстраперитонеална лимфна дисекция с цел определяне на нодалния статус и по-нататъшния ход на операцията.

От друга страна ДСИ и LVSI могат да доведат до ЛМ установими с имунохистохимични методи, а не при рутинно хистологично изследване и следователно на по-късен етап да доведат до далечни метастази извън облъчваното поле (при пациенти с ЛТ) или локални рецидиви при пациенти без ЛТ. Затова дори при липса на ЛМ, в случаите с ДСИ при интраоперативното разрязване на оперативния препарат (подобно на случаите с ендометриален карцином) е удачно извършването на щателна тазова и парааортална лимфна дисекция. Подобно твърдение би следвало да бъде обект на проучване.

Връзката между дълбочината на туморна инвазия в стромата и LVSI от една страна и лимфогенното метастазиране - от друга ( по аналогия с туморната инфилтрация в миометриума и честотата на ЛМ при ендометриален карцином) е доказана от много изследователи. Feng (2005 год.), чрез многофакторен анализ доказва, че ДСИ и клиничният стадий са най-важните предиктивни фактори за ЛМ. При 72% от пациентите с ЛМ е имало ДСИ . Sakuragi (1999 год.) установява при 208 пациенти, като предиктивни фактори за тазови ЛМ, ДСИ и LVSI. Според това изследване двустранните ЛМ (тазови) и лимфни метастази върху общите илиачни съдове са сигнификантни предиктивни фактори за ПАЛМ . Narayan K. (2003 год.) прилага многофакторен анализ, чрез който намира, че туморната инвазия в

тялото на матката е независим предиктивен фактор за ЛМ, въпреки че този показател не променя стадия по FIGO . Roman (1998 год.) при анализ на 105 пациенти в IA2, IB и IIA стадий плоскоклетъчен РМШ намира, че предиктивни фактори за ЛМ са ДСИ и размера на тумора .

Значимостта на фактора ДСИ за лимфогенното метастазиране при РМШ се потвърждава при проучване на Inoue T. (1984 год.), който намира количествена значимост между степента на туморна стромална инвазия и честотата на ЛМ. Последната нараства сигнификантно при туморна инвазия в цервикалната строма над 5мм., 10мм и 30мм. В потвърждение на резултатите получени от нас е проучване на Zaganelli F. (2010 год.), който чрез множествен логистичен регресионен анализ намира, че предиктивни фактори за ЛМ са ДСИ ( $P = 0,027$ ), LVSI ( $P < 0,001$ ) и параметралната инвазия ( $P = 0,01$ ). Ролята на LVSI за възникване на ЛМ е проучена от няколко изследователи. Delgado G. (1989 год.) представя резултатите от проучване на GOG, според които предиктори за ЛМ са LVSI ( $P < 0,0001$ ), ДСИ ( $P < 0,0001$ ), параметралната инвазия ( $P = 0,0005$ ) и възрастта на пациентите ( $P = 0,02$ ). Комбинацията от които и да е от тези фактори служи за предиктор на ЛМ .

Marchiole M. (2005 год.) установява, че при липса на ЛМ след серийни имунохистохимични реакции се доказват микрометастатични ЛВ и всички те са свързани с LVSI. Това изследване утвърждава щателната лимфна дисекция като терапевтична процедура при такива случаи. Освен установените от нас предиктивни фактори за ЛМ някои автори доказват, че грейдинга на тумора също играе предиктивна роля за възникване на ЛМ . Mc Donald OK. (2009 год.) публикува резултатите от мащабно проучване проведено в клиника Моуо върху 4559 оперирани пациенти за период от 15 години. Предиктори за ЛМ според тази публикация са грейдинга, размера на тумора и стадия по FIGO. Pinga B. (2006 год.) изследва 126 пациенти оперирани между 1962 год. и 2005 год. Честотата на ЛМ при тях е 30,7%. ДСИ и грейдинг – 3 са показали предиктивно влияние за възникване на ЛМ.

#### **4.5. Усложнения след лечение при всички включени в проучването пациенти и по групи (с и без лъчетерапия)**

##### **4.5.1. Честота на усложнения при всички включени в проучването пациенти**

На *табл. 14* са представени усложненията след лечение при всички пациенти. С най- голяма честота е усложнението хидронефроза, следвано от илеус и лимфедем.

*Таблица 14: Честотно разпределение на усложненията след лечение (общият им брой надхвърля този на пациентите, тъй като някои от тях имат по повече от едно усложнение)*

<b>Усложнения след лечение</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Sp</b>
Фистули	3	2,27	1,30
Инконтиненция	1	0,76	0,75
<b>Хидронефроза</b>	<b>13</b>	<b>9,85</b>	<b>2,59</b>
Илеус	6	4,55	1,81
Лимфедем	5	3,79	1,66
Лимфоцеле	2	1,52	1,06
Липсват	111	84,09	3,18

#### **4.5.2.Усложнения след лечение при пациенти от група 1 – хирургия + ЛТ**

*Таблица 15* показва, че с най-голяма честота отново са усложненията хидронефроза, илеус и лимфедем.

*Таблица 15: Честотно разпределение на усложненията след лечение (общият им брой надхвърля този на пациентите, тъй като някои от тях имат по повече от едно усложнение)*

<b>Усложнения след лечение</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Sp</b>
Фистули	3	3,23	1,83
Инконтиненция	1	1,08	1,07
<b>Хидронефроза</b>	<b>10</b>	<b>10,75</b>	<b>3,21</b>
Илеус	6	6,45	2,55
Лимфедем	5	5,38	2,34
Лимфоцеле	0	0	
Липсват	77	82,80	3,91

#### 4.5.3. Следоперативни усложнения при пациентите от група 2 (само хирургия)

Таблица 16 илюстрира, че с най-голяма честота е усложнението хидронефроза, следвано от лимфоцеле.

Таблица 16: Честотно разпределение на усложненията след лечение (общият им брой надхвърля този на пациентите, тъй като някои от тях имат по повече от едно усложнение)

Усложнения след лечение	Брой	%	Sp
Фистули	0	0	
Инконтиненция	0	0	
Хидронефроза	3	7,69	4,27
Илеус	0	0	
Лимфедем	0	0	
Лимфоцеле	2	5,13	3,53
Липсват	34	87,18	5,35

#### Дискусия

При разглеждане на усложненията при всички пациенти от проведеното лечение се установяват няколко вида усложнения: хидронефроза, илеус, лимфедем, лимфоцеле и фистула. Тези усложнения присъстват в различна честотата при пациентите с комбинирано лечение – хирургично и ЛТ и при тези само с хирургично лечение (без адювантна ЛТ). Така например 3 от споменатите усложнения не се срещат при пациенти без ЛТ, а само при тези с комбинирано лечение – фистула, илеус и лимфедем. Тези резултати показват, че тези 3 неприятни усложнения водещи до хоспитализации, консервативно или оперативно лечение и влошено качество на живот и трудоспособност могат да бъдат избегнати при прецизиране на индикациите за следоперативна ЛТ, без това да доведе до компрометиране на онкологичните резултати. Таблица 16 недвусмислено показва, че при липса на ЛТ не се наблюдават лимфедем, илеус и фистули. При пациенти с ЛТ (табл. 15) честотата на фистули, илеус и лимфедем е съответно 3,23%, 6,45% и 5,38%.



Според Chatani (1998 год.) лимфедемът е най- честото усложнение от комбинираната терапия при РМШ .

По отношение на честотата на фистули нашите резултати са сходни с тези на други автори.

Bosze P. (1993 год.) представи усложненията при лечение на 116 пациенти с РМШ като само при 1 пациентка се е наблюдавала фистула (0,9%). Torres – Lobaton A. (1996 год.) представя 2% честота на фистули след лечение.

В представените от нас усложнения илеусът се среща в 6,45% от случаите при пациенти с ЛТ. Това усложнение много често води до хоспитализация в хирургични клиники, оперативни вмешателства и влошено качество на живот. Илеусът много често се предхожда или съпровожда от радиационен колит, който води до подуване, метеоризъм, диария. В литературата липсват достатъчно данни за честотата на илеус в резултат на комбинирано лечение на РМШ, за да можем да ги съпоставим с нашите резултати. Torres - Lobaton A. (1996) докладва 0,6% честота на това усложнение.

Хидронефрозата като усложнение се среща сравнително често в нашето проучване, както при пациенти с ЛТ (10,75%), така и при пациенти без ЛТ(7,69%). Това означава, че стриктури на уретерите са възможни не само от радиационно въздействие, но и в резултат на прегъване, срастване или близо до уретера поставени лигатури в малкия таз при т.нар. „тунелиране“ на уретерите. При оперативното лечение това усложнение може да се избегне с използването на биполярна коагулация на съдовете около уретерите.

Други автори докладват по- ниска честота на хидронефроза. Dem A. (2001 год.) установява 3,48% честота на това усложнение, а Fujiwara K. (2003 год.) - 3,1% .

Лимфоцелето е друго неприятно усложнение от лечението (лимфна дисекция, ЛТ) на пациенти с РМШ. За редукия честотата на това усложнение или за неговото избягване се препоръчва селективна биполярна коагулация или лигиране на всички лимфни съдове дори и най-малокалибрените, както и адекватен постоперативен дренаж. При изследваните от нас пациенти установяваме честота на лимфоцеле 1,52% за цялата изследвана популация.

#### **4.6. Рискови фактори за усложнения след лечение**

Хидронефрозата в цялата извадка се среща самостоятелно само при

9 от пациентите (останалите 4 случая са в комбинация с други усложнения). Поради недостатъчната статистическа представителност на отделните усложнения не е възможно да се направи анализ на рисковите фактори за възникване на всяко едно усложнение поотделно. Затова разделяме пациентите на две групи – с и без усложнения и да се търсят рисковите фактори за възникване на усложнения.

### **Количествена оценка на влиянието на сигнификантните фактори за възникване на усложнения.**

За целта беше приложена бинарна логистична регресия.

От анализа се установи, че никой от изследваните показатели не се явява сигнификантен фактор за възникване на усложнения.

### **Дискусия**

При разглеждане и сравняване на пациентите с усложнения и тези без усложнение не установяваме сигнификантен рисков фактор за възникване на усложнения.

Типът хирургично лечение, проведената терапия (хирургия или хирургия +ЛТ) и липсата или наличието на ЛМ не оказват сигнификантно влияние върху възникването на усложнение най-общо.

До подобни изводи достигат и други автори Manchana T. (2006 година) заключава, че наличието на ЛМ и следоперативната ЛТ не оказват влияние върху честотата на усложненията . Wu K. (2006 година) установяват, че ЛТ не е рисков фактор за усложнения, а типа на хирургично лечение (радикална хистеректомия спрямо модифицирана разширена хистеректомия).

При разглеждане на усложненията не като цяло, а като конкретни усложнения се доказва, че ЛТ играе сигнификантна роля за тяхното възникване. Kim JH (2012 година) доказва, че ЛТ води до сигнификантно висок процент на лимфедем. При пациенти без ЛТ и пациенти с ЛТ честотата на лимфедем е съответно – 8,9% и 25,5%. Тази публикация потвърждава и заключенията, до които достигаме в резултат на нашето проучване – лимфедем, илеус и фистула са усложнения свързани с проведеното комбинирано лечение.

## Изводи

След анализа на получените резултати стигнахме до следните изводи:

1. Общата 5 годишна преживяемост по Каплан - Майер за всички пациенти в IB1 стадий по FIGO е 83%. Леталният изход при 82,4% от случаите е настъпил в първите 36 мес. след приключване на лечението.

2. Свободната от рецидив (метастази) 5 годишна преживяемост по Каплан - Майер за всички пациенти в IB1 стадий е 82%. Честотата на локални рецидиви и метастази извън малкия таз е съответно 3,8% и 10,6% - общо 14,4%. Близко 80% от тях настъпват в първите 24 месеца след приключване на лечението.

3. Групата с хирургично лечение (гр. 2) има сигнификантно по-ниска 5 годишна преживяемост свободна от рецидив в сравнение с групата с хирургия и ЛТ (гр. 1) - съответно 65% и 88%. В групата с хирургично лечение наличието на ЛМ увеличава риска от рецидив (метастаза) 38 пъти. В случаите с ЛМ следоперативната ЛТ играе протективна роля за възникване на рецидив (метастаза).

4. Сравнението между гр. 1 и гр. 2 по отношение на обща 5 год. преживяемост не показва статистическа значимост (съответно 85% и 74%). В този смисъл следоперативната ЛТ не показва сигнификантна протективна роля.

5. Група с нисък риск от рецидив (метастаза) включва оперирани пациенти с екзоцервикална туморна локализация, без ЛМ и без следоперативни хистологични находки. Такива пациенти могат да бъдат наблюдавани, без адювантна терапия.

6. Група със среден риск от рецидив (метастаза) (от 3 до 8 пъти) включва оперирани пациенти с някои от следните характеристики: с 1 до 3 микрометастатични тазови ЛМ, ендоцервикална туморна локализация, следоперативни хистологични находки. При тези пациенти адювантната ЛТ осигурява адекватен контрол на заболяването.

7. Група с висок риск от рецидив (метастаза) (от 15 до 27 пъти) включва оперирани пациенти с някои от следните находки: макроскопски ЛМ, над 3 ЛМ, парааортални ЛМ. При тези пациенти ЛТ не осигурява адекватен контрол и е необходимо добавяне на ХТ или по - агресивно хирургично лечение. (Рискът за рецидив или метастаза при пациенти с парааортални и макроскопски ЛМ, които са със следоперативна ЛТ е съответно 35 пъти и 13 пъти).

8. Гуморната локализация – ендоцервикална и екзоендоцервикална се явява определящ рисков фактор за повлияване на общата преживяемост.

9. Следоперативните хистологични находки (дълбоката цервикална инвазия, LVSI) се установиха като независим рисков фактор за възникване на ЛМ.

10. Честотата на настъпили усложнения след лечение за всички пациенти е 16%. Най- честото усложнение е хидронефроза (9,8%) следвано от илеус (4,5%) и лимфедем (3,8%). Последните 2 усложнения са асоциирани с приложението на комбинирано лечение (хирургия и ЛТ).

11. Липсва статистически значима разлика по отношение на честота на усложнения след лечение между групата с хирургия и ЛТ и тази само с хирургия. Липсва сигнификантен рисков фактор за възникване на усложнения след лечение.

## Заклучение

Хирургичното лечение е в основата на терапевтичната схема при пациенти с РМШ IB1 стадий по FIGO. Чрез него се установяват наличието и характеристиките на ЛМ както и следоперативните хистологични находки ( туморна инвазия в цервикална стена, цервикален канал, влагалище, параметриум, лимфни емболи-лимфоваскуларна инвазия).

На базата на тези находки се обособяват три групи според риска от рецидив.

Пациентите с нисък риск избягват следоперативна ЛТ, следователно и свързаните с нея усложнения – лимфедем и илеус, спестява се скъпо струващо лечение и се осигурява бързо връщане към нормалния живот и трудоспособност.

Пациентите със среден риск се подлагат на следоперативна ЛТ като усложненията от комбинираното лечение не са сигнификантни.

Пациентите с висок риск е удачно да се подложат на конкурентна ХЛТ следоперативно.

При пациентите с интраоперативно доказана дълбока цервикална инвазия може да се извърши освен тазова и парааортална и лумбосакрална лимфна дисекция.

При пациенти с ендцервикална или екзоендоцервикална локализация като рисков фактор са обща преживяемост могат да се прилагат и тестват по- агресивни подходи ( НХТ, парааортална лимфна дисекция).

## ПРИНОСИ

### Приноси (научно-практически)

1. Създаден е входен документ за изграждане на база данни за жени с рак на маточната шийка.
2. Направено е амбиспективно клиничко - епидемиологично проучване обхващащо 132 пациенти с рак на маточната шийка - IV стадий, диагностицирани, лекувани и проследени в Гинекологична клиника на МБАЛ „Св. Анна - Варна” АД и Онкологичен диспансер гр. Варна за периода 2002 - 2012 год. **(за първи път в България).**
3. Представено е честотното разпределение на демографските и клинични характеристики на включените в извадката пациенти.
4. Анализирани са особеностите на общата преживяемост на изследвания контингент.
5. Установени са факторите влияещи върху общата преживяемост.
6. Направена е ранжирана количествена оценка на рисковите фактори за общата преживяемост в индивидуален и групов аспект **(за първи път в България).**
7. Обособени са две групи с различна степен на риска за летален изход.
8. Обособени са групи с нисък, среден и висок риск за възникване на рецидив или метастаза, на базата на които се детайлизира и оптимизира лечението **(за първи път в България).**
9. Анализирани са особеностите на преживяемостта до настъпване на рецидив след извършената терапия.
10. Установени са основните фактори влияещи върху времето до възникване на рецидив.
11. Направена е ранжирана количествена оценка на рисковите фактори за преживяемостта без рецидив в индивидуален и групов аспект **(за първи път в България).**
12. Обособени са две групи с различна степен на риска за рецидивирание в групата само с хирургия.
13. Изследвани и оценени в количествен аспект са факторите влияещи върху възникването на лимфни метастази, както за цялата извадка така и в двете терапевтични групи **(за първи път в България).**
14. Изследвана е връзката между включените в проучването показатели и възникването на посттерапевтичните усложнения.

**Публикации и научни съобщения  
свързани с дисертационния труд**

1. Е.Исмаил, Я.Корновски -Статус на лимфните възли и размер на първичния тумор като прогностични фактори при рака на маточната шийка.. Сп. Медицински преглед (48)бр.2/2012г. стр.10-13

2. Е.Исмаил, Я.Корновски- Роля на образната диагностика в детекция на лимфни метастази - ядрено - магнитен резонанс (ЯМР),компютърен томограф (КТ) и PET Scan. Сп.Обща Медицина бр.2/2012г.

3. Е.Исмаил, Я.Корновски, Ст.Славчев- Хистопатологичния вид и лимфо-вакуларната съдова инвазия на тумора като прогностични фактори за преживяемост при рак на маточната шийкаСп.Български медицински журнал. Под печат

4. Е.Исмаил, Корновски Я.,Иванов Ст.,Ковачев Е.,Цонев А. „Онкологични резултати след хирургично и радиохирургично лечение при пациенти с рак на маточната шийка IB1 стадий по FIGO” сп.Акушерство и гинекология 2013г. Под печат

5. Е.Исмаил, Корновски Я., Иванов Ст., Ковачев Е.,Цонев А.”Прогностични фактори и прогностични групи за обща преживяемост при пациенти в IB1 стадий с рак на маточната шийка” сп.Акушерство и гинекология 2013г. под печат.

Изнесени доклади свързани с дисертационния труд

1. Е.Исмаил, Корновски Я.,Иванов Ст.,Ковачев Е.,Цонев А . ”Прогностични фактори и прогностични групи за обща преживяемост при пациенти в IB1 стадий с рак на маточната шийка” XVII Национална Гинекологична Конференция – Боровец 14-16 март 2013г.

2. Е.Исмаил, Корновски Я.,Иванов Ст.,Ковачев Е.,Цонев А. „Онкологични резултати след хирургично и радиохирургично лечение при пациенти с рак на маточната шийка IB1 стадий по FIGO” XVII Национална Гинекологична Конференция – Боровец 14-16 март 2013г.

