

Є.Б. Радзішевська,  
Л.Я. Васильєв,  
Я.Е. Вікман,  
О.О. Солодовнікова

ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків

## Статистичний аналіз деяких аспектів перебігу та наслідків захворювання на рак тіла матки за даними катамнезу

Statistical analysis of some aspects of the course and consequences of uterine body cancer using case history data

**Цель работы:** Проведение комплексной оценки течения и последствий рака тела матки (РТМ) по данным катамнеза с применением современных компьютерных технологий.

**Материалы и методы:** Больные РТМ со стадией M0 (482 человека), которые проходили лечение в клинике ГУ ИМР им. С.П. Григорьева АМНУ на протяжении 1980–2003 гг. Анализ накопленной информации проводили при помощи методов непараметрической статистики и анализа выживаемости.

**Результаты:** Опровергнуто утверждение о том, что отсутствие родов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и позднее наступление менархе являются факторами риска возникновения РТМ. Показано, что лучевая терапия не оказывает существенного влияния на факт возникновения/невозникновения отдаленных во времени метастазов. Самым весомым фактором риска возникновения отдаленных метастазов является фактор стадийности, однако даже стадия in situ не гарантирует отсутствия отдаленных метастазов в дальнейшем. Всплеск риска возникновения отдаленных метастазов приходится на 5- и 12-летний периоды после проведенного оперативного вмешательства.

**Выводы:** Использование современных компьютерных методов математической обработки данных позволяет получить дополнительную информацию из традиционных массивов данных, в частности, и о течении заболевания в историях болезни. В этом отношении была проверена информация из источников литературы о некоторых факторах риска возникновения заболевания РТМ, проанализирована проблема определения факторов риска появления отдаленных во времени метастазов и оценены временные пики их возникновения.

**Ключевые слова:** рак тела матки, факторы риска, отдаленные метастазы, методы математической обработки.

**Мета роботи:** Проведення комплексної оцінки перебігу та наслідків раку тіла матки (РТМ) за даними катамнезу із застосуванням сучасних комп'ютерних технологій.

**Матеріали і методи:** Хворі на РТМ зі стадією M0 (482 особи), які проходили лікування в клініці ДУ ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ протягом 1980–2003 років. Аналіз накопленої інформації проводили за допомогою методів непараметричної статистики та аналізу виживаності.

**Результати:** Спростовано твердження про те, що відсутність пологів, наявність серцево-судинних захворювань та пізні настання менархе є факторами ризику виникнення РТМ. Показано, що променева терапія не справляє істотного впливу на факт появи/непояви віддалених у часі метастазів. Найвагомим чинником ризику появи віддалених метастазів є фактор стадійності, проте навіть стадія in situ не гарантує відсутності віддалених метастазів надалі. Спалах ризику появи віддалених метастазів припадає на періоди 5-го та 12-го років після проведенного оперативного втручання.

**Висновки:** Використання сучасних комп'ютерних методів математичного опрацювання даних дозволяє отримати додаткову інформацію з традиційних масивів даних, зокрема, й про перебіг захворювання в історіях хвороби. Стосовно цього було перевірено інформацію з джерел літератури про деякі фактори ризику виникнення захворювання на РТМ, проаналізовано проблему визначення факторів ризику появи віддалених у часі метастазів та оцінено часові піки ризику їх появи.

**Ключові слова:** рак тіла матки, фактори ризику, віддалені метастази, методи математичного опрацювання.

Рак тіла матки (РТМ) належить до пухлин, захворюваність на які зростає. Нині це найчастіший рак жіночих геніталій. Найвищі значення показників захворюваності зафіксовано серед білого населення США (на 100000 жіночого населення 40 жінок хворіють на РТМ), Канади, Швейцарії; найнижчі — в Японії. Досить високий рівень в Україні — 20–22 випадки РТМ на 100000 населення, що означає четвер-

те місце в структурі онкологічної захворюваності [1].

Аналіз вітчизняних наукових публікацій доводить, що взагалі комплексного дослідження зазначеної проблеми не проводилося. Немає публікацій щодо комплексної оцінки перебігу й наслідків захворювання на РТМ в Україні та її регіонах за даними катамнезу з метою вибору кращих схем лікування.

Створена в ДУ ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ автоматизована «База даних онкологічних хворих» дозволяє проаналізувати результати лікування окремих груп пацієнтів за різні періоди діяльності клініки інституту та визначити характерні особливості терапевтичних схем, їх ефективність за критеріями рецидивування хвороби та виживаності хворих [2].

Метою дослідження було проведення ретроспективного аналізу наслідків лікування РТМ за даними катамнезу із застосуванням сучасних статистичних методів та автоматизованої бази даних.

## Методика дослідження

Загальна кількість хворих на РТМ, дані про перебіг захворювання яких було накопичено в електронному вигляді, становила 482 особи. До бази були внесені особи, які проходили лікування в клініці ДУ ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ протягом 1980–2003 років і не мали віддалених метастазів на початок лікування (M0). Щодо регіонарних лімфовузлів, переважна більшість хворих за клінічною класифікацією TNM була віднесена до Nx.

У вибірці зареєстровано померлими внаслідок основного захворювання 4 особи. Термін спостереження коливався в межах від 1 до 174 місяців із медіаною 21 місяць.

Кінцевим терміном спостереження вважали дату останнього відвідування клініки згідно із записом в історії хвороби. Віддалені метастази виникли в 54 хворих. Рецидиви захворювання діагностовано в 11 випадках.

Статистично результати дослідження опрацьовували за допомогою пакета Statistica 6.0 з використанням методів непараметричної статистики, аналізу таблиць сполучуваності, аналізу виживаності методом Каплана–Майєра та таблиць виживаності.

## Результати та їх обговорення

Розподіл хворих за стадіями процесу показано на гістограмі (рис. 1).

Як можна побачити, найчисленнішою є група із II стадією процесу — 220 осіб (47%), друге місце займають хворі з I стадією — 203 (41%); III стадію мали 54 хворих (11%) і 5 пацієнтів (1%) — IV стадію. Таким чином, можна вважати, що більшість виявлених випадків захворювання припадає на початкові стадії процесу.

Розподіл проаналізованих хворих за віком (рис. 2) є майже нормальним із межами коливання 26–85 років і медіаною 60 років, тобто пік захворюваності на РТМ припадає на вік 55–65 років.

Аналіз гінекологічного анамнезу показав, що найтипівішим для даної вибірки жінок із РТМ

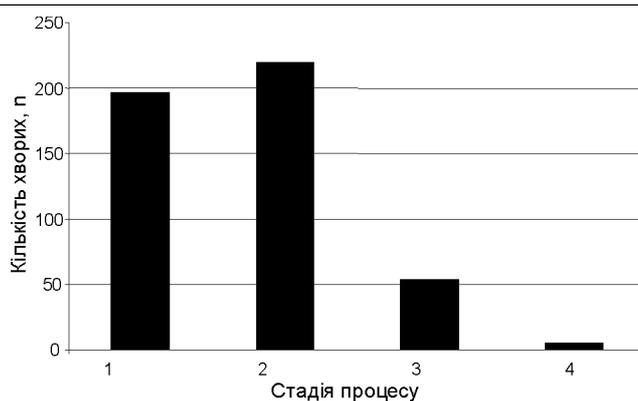


Рис. 1. Розподіл хворих за стадією процесу

Fig. 1. Distribution of the patients according to the process stage

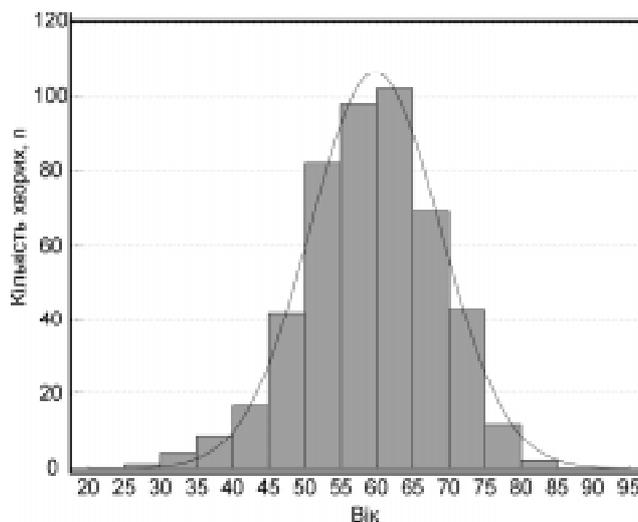


Рис. 2. Гістограма розподілу хворих за віком

Fig. 2. Distribution of the patients according to age

є три вагітності, двоє пологів та відсутність абортів (табл. 1).

Серед причин, що можуть викликати захворювання на РТМ, в літературі найчастіше згадуються вісім факторів [3–5]. Так, наприклад, А.В. Герасимов (ДУ НДІ молекулярної біології та біофізики СВ РАМН; Новосибірський обласний онкологічний диспансер) відзначає: факторами ризику розвитку раку тіла матки є: вік (від 40 до 60 років), пізні настан-

Таблиця 1

Розподіл хворих на РТМ за показниками кількості вагітностей, пологів і абортів  
Distribution of the patients with UBC according to the number of pregnancies, deliveries and abortions

Показник кількості	Кількість випадків					
	0	1	2	3	4	5 та більше
Вагітностей	11 %	10 %	17 %	19 %	12 %	32 %
Пологів	14 %	33 %	43 %	8 %	3 %	—
Абортів	27 %	18 %	21 %	11 %	6 %	16 %

ня менархе, пізня менопауза, відсутність пологів, безплідність, ожиріння, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз), замісна гормонотерапія. Більшість із цих факторів може свідчити про істотну роль гормональних факторів у формуванні пухлин.

Деякі з вищеназваних факторів містить база даних, і ми мали змогу порівняти величини цих показників із популяційними значеннями. Одержані висновки дозволяють висловити такі міркування.

Результати, наведені в табл. 1, не дають нам підстави погодитися з твердженням про те, що відсутність пологів є фактором ризику появи патології, що аналізується, оскільки дані другого рядка табл. 1 (14 % жінок не народжували) вірогідно не відрізняються (за критерієм «хі»-квадрат) від загальнопопуляційних (12–13 % жінок фертильного віку). Ймовірно, що відмінність на один відсоток пов'язана з наявністю в групі жінок, які не народжували, пацієнок із безплідністю, а цей фактор дійсно є чинником ризику появи захворювання. На жаль, можливості перевірити цей факт не існує, оскільки первинні історії захворювання не відображують такої інформації.

Заглядаючи наперед, можна відзначити, що, за нашими спостереженнями, відсутність пологів як фактор ризику насправді діє у хворих на рак яєчників, для яких цей відсоток становить 16 %.

Ми не можемо також підтвердити, що фактором ризику є захворювання серцево-судинної системи: такий діагноз як супутню патологію мали 25 %, а для загальної популяції населення України це складає 25,9 % [6].

Утім, вражають результати стосовно ожиріння: 56 % пацієнок (рис. 3) страждали від ожиріння проти 23–30 % (дані МОЗ України) в популяції населення України.

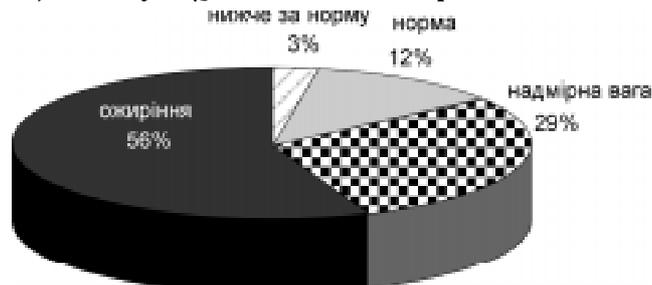


Рис. 3. Індекс маси тіла (за Кетле) в групі хворих на РТМ

Fig. 3. Body mass index (according to Quetelet) in patients with UBC

Діагноз «ожиріння» встановлювали жінкам, у яких індекс маси тіла (ІМТ) за Кетле (маса тіла в кілограмах, віднесена до квадрату зросту в метрах), перевищував 30.

Серед чинників ризику відзначено пізні менархе. Вік настання менархе в середньому у вибірці становив 13,8 року. Разом з тим, згідно зі статистичними даними, для України середній вік становить 13,7 (за деякими джерелами, 13 років), а фізіологічні відхилення коливаються від 9 до 15 років. Менархе вважають раннім до 11 років, пізнім — після 14,5.

Отже, відсутність пологів, наявність серцево-судинних захворювань та пізні настання менархе як фактори ризику в нашій вибірці не спрацьовують.

На підставі накопиченої інформації ми охарактеризували групу хворих, у яких виникли віддалені в часі метастази, та зробили порівняльний аналіз між цією групою та альтернативною (без віддалених метастазів).

Як можна побачити з табл. 2, найвищий шанс появи віддалених метастазів серед репрезентативних за чисельністю груп мали пацієнти з III стадією (31,7 %).

Привертає увагу той факт, що метастази зустрічалися навіть у хворих з 0 стадією процесу (одна хвора з трьох). Найчастіше метастазування спостерігалось у легені, півхви та печінку (табл. 3).

Вікові діапазони у групах із віддаленими у часі метастазами та без них вірогідно не відрізнялися.

Не було також виявлено різниці між індексами маси тіла, часом настання менархе та менопаузою (в обох групах більшість пацієнок перебували у стані менопаузи: 86 % у групі без метастазів та 87 % у групі з метастазами).

Оскільки оперативне втручання проводили всім хворим вибірки, викликали інтерес віддалені наслідки, пов'язані з іншими компонентами схем лікування, в тому числі, з променевою терапією. У літературі відомі дві протилежні точки зору: 1) променева терапія впливає на появу віддалених метастазів та 2) променева терапія не впливає на їх появу, попереджуючи лише виникнення рецидивів захворювання.

Досить широкий часовий інтервал спостереження дозволив накопичити інформацію про різні схеми променевого лікування, використані в практиці клініки інституту протягом його існування.

Таблиця 2

Частота виникнення метастазів  
залежно від стадії онкопроцесу  
Incidence of metastases depending on the state of cancer

Стадія	Кількість хворих, абс. / %			Шанс появи віддалених метастазів, %
	загальна	без віддалених метастазів	з віддаленими метастазами	
0	3 / 0,62	2 / 66,70	1 / 33,30	50,00
I	146 / 30,29	140 / 95,90	6 / 4,11	4,29
II	220 / 45,64	193 / 87,73	27 / 12,27	13,99
III	54 / 11,20	41 / 75,93	13 / 24,07	31,71
IV	5 / 1,04	3 / 60,00	2 / 40,00	66,67
Ib	28 / 5,80	27 / 96,43	1 / 3,57	3,70
Ic	1 / 0,21	1 / 100,00	0 / 0,00	–
Ia	22 / 4,56	21 / 95,45	1 / 4,55	4,76

Таблиця 3

Зони виникнення віддалених  
за часом метастазів у хворих на РТМ  
Zones of remote metastases in patients with UBC

Зона метастазування	Кількість хворих, абс. / %
Кісткова система	1 / 1,8
Легені	12 / 21,1
Печінка	7 / 12,3
Лімфосистема	2 / 3,5
Маткова труба	2 / 3,5
Яєчники	3 / 5,3
Парааортальні лімфовузли	4 / 7,0
Піхва	8 / 14,0
Піхвовий рубець	1 / 1,8
Заочеревинні та пахові лімфовузли	5 / 8,8
Тазові лімфовузли	2 / 3,5
Шийні лімфовузли	2 / 3,5
Інше	8 / 14,0

Для проведення дослідження ми розрізняли його види за термінами проведення відносно операційного втручання. Загалом було виділено чотири підгрупи:

підгрупа хворих, яким променеву терапію не проводили (без ПТ);

підгрупа хворих, що отримували тільки після операційну променеву терапію (ПОПТ);

підгрупа з доопераційною променевою терапією (ДОПТ);

підгрупа хворих, яким проводили і доопераційну, і післяопераційну променеву терапію (ДОПТ + ПОПТ).

Переважає більшість хворих (325 осіб, 67 %) одержали променеве лікування за схемою

ПОПТ, яка є стандартною сучасною схемою; не одержували променевого лікування 16% (78 осіб); схему ДОПТ+ПОПТ використовували у 13% (61 особа) випадків; а 4% (18 осіб) — схему ДОПТ.

Як можна побачити (табл. 4), поява віддалених метастазів пов'язана, імовірно, зі стадією патологічного процесу, ніж із часом проведення променевої терапії. Щоб представити інформацію більш наочно, для всіх груп були розраховані шанси появи метастазів як співвідношення кількості хворих з метастазами до кількості хворих без метастазів на кожній стадії процесу. Отже, загальною тенденцією всіх схем променевої терапії є зростання таких шансів при збільшенні стадії процесу.

Аналогічні дослідження модифікацій схем променевої терапії (табл. 5) також не дають підстав припускати існування залежності між модифікованими схемами променевої терапії та появою віддалених метастазів. Про це свідчить невелика різниця між негативними наслідками модифікацій ДГТ та ДГТ+АГАТ, які мають репрезентативний обсяг вибірки.

Таким чином, за нашими спостереженнями, факт появи віддалених у часі метастазів залежав від стадії процесу, проте навіть 0 стадія процесу не гарантувала відсутності метастазів надалі.

Променеве лікування у випадках використання його разом з оперативним втручанням істотного впливу на факт появи/непояви віддалених метастазів не справляє.

Залежність появи віддалених метастазів від часу після операції вивчали за допомогою «таблиць виживаності», де «вибуттям» вважається поява віддалених метастазів. Час відраховується у місяцях від моменту проведення операційного втручання. Для характеристики ризику появи віддалених метастазів, крім традиційної оцінки (частини вибулих), розраховувалася статистична оцінка (функція ризику), яка становить вірогідність появи у пацієнта метастазів у наступному інтервалі спостереження за умови, що спочатку їх не було\*.

З табл. 6 можна побачити, що протягом перших 60 місяців після операції ризик появи віддалених у часі метастазів вірогідно спадає. На інтервалі 61–74 міс. (після 5 років) та 137–151 міс. (після 11 років) спостерігаються стрибки функції ризику.

Частота виникнення метастазів залежно від стадії онкопроцесу та програми лікування  
*Incidence of metastases development depending on cancer stage and treatment programs*

Метастази	Стадія захворювання					Разом
	0	I	II	III	IV	
без ПТ						
Не виникли	1 (1,3%)	67(88,2%)	6(7,9%)	2(2,6%)	—	76
Виникли	0	1(100%)	0	0	—	1
Разом	1	68	6	2	—	77
Шанс появи	0	0,015	0	0	—	—
ДОПТ+ПОПТ						
Не виникли	0	26(49,1%)	22(41,5%)	5(9,4%)	0	53
Виникли	1(12,5%)	1(12,5%)	2(25,0%)	3(37,5%)	1(12,5%)	8
Разом	1	27	24	8	1	61
Шанс появи	0	0,038	0,091	0,600	∞	—
ПОПТ						
Не виникли	1(0,4%)	83(29,3%)	163(57,6%)	34(12%)	2(0,7%)	283
Виникли	0	6(14,3%)	25(59,2%)	11(26,2%)	0	42
Разом	1	89	188	45	2	325
Шанс появи	0	0,072	0,153	0,324	0	—
ДОПТ						
Не виникли	13(81,3%)	2(12,5%)	0	—	1(6,2%)	16
Виникли	0	0	1(50%)	—	1(50%)	2
Разом	13	2	1	—	2	18
Шанс появи	0	0	∞	—	1	—

Таблиця 5

Частота виникнення метастазів залежно від модифікацій схем променевої терапії  
*Incidence of metastases development depending on radiotherapy protocol modification*

Наявність / відсутність метастазів	Вид променевої терапії				
	ДГТ	ДГТ + 5FU	ДГТ + АГАТ	ДГТ + 5FU + АГАТ	АГАТ
Без метастазів	219 (88,3 %)	1 (100%)	100(85,5 %)	8 (100%)	6 (75 %)
З метастазами	29 (11,7 %)	0(0%)	17 (14,5 %)	0(0%)	2 (25 %)
Разом	248	1	117	8	8

Однак одержані оцінки не можна вважати цілком надійними завдяки збігу за порядком функції ризику та її стандартної помилки, що є типовим для досліджень подібного обсягу, але дозволяє прийняти їх за гіпотезу.

Наочно одержані результати можна продемонструвати з використанням графіка функції миттєвого ризику (рис. 4).

У підсумку можна відзначити, що з 482 хворих на РТМ без віддалених метастазів на початку лікування до завершення спостереження вони виникли в 54 (11,2%) жінок. Останній зареєстрований випадок припадає на 151-й місяць (13-й рік) після операції. До кінця 5-го року спостерігається вірогідне зниження функції ризику, а потім — її спалах. Анало-

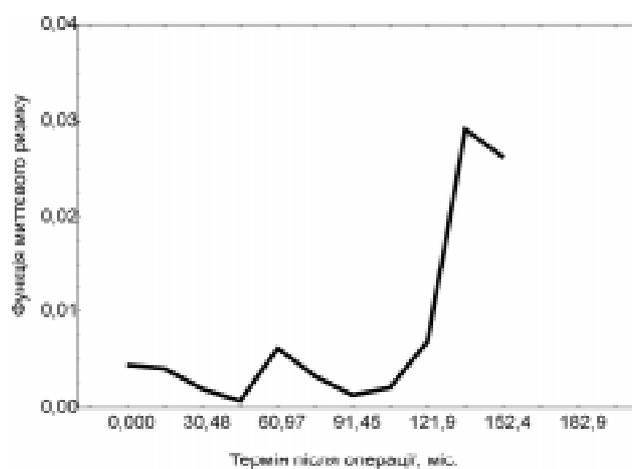


Рис. 4. Функція миттєвого ризику появи віддалених у часі метастазів

Fig. 4. The function of instant risk of remote metastases development

Фрагмент «таблиці виживаності» для хворих на РТМ  
*A fragment of survival table for patients with UBC*

Інтервал спостереження	Початок інтервалу	Кількість хворих спочатку	Кількість вибулих	Частина вибулих	Функція ризику	Станд. похибки
№ 1	0	479	25	0,07	0,00441	0,00088
№ 2	15	264	13	0,06	0,00401	0,00111
№ 3	30	161	4	0,03	0,00193	0,00096
№ 4	46	111	1	0,01	0,00069	0,00069
№ 5	61	78	6	0,09	0,00615	0,00251
№ 6	76	50	2	0,05	0,00324	0,00229
№ 7	91	31	0	–	0,00130	0,00184
№ 8	107	20	0	–	0,00208	0,00295
№ 9	122	12	1	0,10	0,00691	0,00690
№ 10	137	7	2	0,36	0,02916	0,02010
№ 11	152	2	0	–	0,02624	0,03636
№ 12	168	1	0	–	–	–

1 \* — Стандартна таблиця виживаності, генерована пакетом Statistica, містить 15 стовпчиків. Її фрагмент, який відповідає меті дослідження, наведено у табл. 6.

гічною є ситуація на 12-му році спостереження. Однак через обмежену кількість нецензурованих спостережень такі результати аналізу можна вважати лише гіпотезою.

## ВИСНОВКИ

1. Перебіг захворювань у хворих на РТМ із стадією M0 є взагалі досить задовільним. Серед 482 хворих на РТМ, що на початку лікування не мали віддалених метастазів, віддалені за часом метастази з'явилися у 54 жінок (11,2 %).

2. Факт появи віддалених у часі метастазів залежить від стадії процесу, проте навіть 0 стадія процесу не гарантує відсутності метастазів надалі.

3. Променева лікування у випадках комплексного лікування істотного впливу на частоту виникнення віддалених метастазів не справляє.

4. Масив електронних даних, накопичений на підставі 482 паперових історій хвороби, дозволив проаналізувати деякі чинники, згадувані в літературі як фактори ризику появи захворювання. Проведений аналіз свідчить, що відсутність пологів, наявність серцево-судинних захворювань та пізнє настання менархе ми не можемо визнати факторами, які спричиняють ризик появи захворювання на РТМ, оскільки частота їх появи у вибірці хворих на РТМ збігається з даними для популяції взагалі.

5. Останній зареєстрований випадок появи віддалених у часі метастазів припадає на 151-й місяць (13-й рік) після операції. До кінця 5-го року спостерігається вірогідне зниження функції ризику, а потім — її спалах. Аналогічною є ситуація на 12-му році спостереження. Втім, через обмежену кількість нецензурованих спостережень, такі результати можна вважати лише гіпотезою.

## Література

1. Дворин В.В., Бармена Н.М., Зайченко Н.М. // Информативность показателей состояния онкологической помощи, рассчитанных по данным статистической отчетности. Под ред. В.И. Чибисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровской — М.: ОНЦ РАМН, 2004. — 174 с.
2. Пилипенко Н.И. Автоматизированный комплекс «База данных онкологических больных» как метод научного анализа медицинской клинической информации / Н.И. Пилипенко, В.Г. Книгавко, Э.Б. Радзишевская // Вісн. Харків. нац. університету. — 2004. — № 617, вип. 8. — С. 132-133.
3. Вишневская Е.Е., Курьян Л.М. // Актуальн. проблемы онкол. и мед. радиол.: Сб. науч. работ. — Минск, 2002. — С. 150-162.
4. Литвинова Т.М. Анализ рецидивов рака эндометрия и метастазов во влагалище // VI науч.-практ. конфер. онкологов Республики Беларусь. — Минск, 1994. — С. 136-138.
5. Налбандян А.В., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. // Вест. Рос. онкол. научн. центра им. Н.Н. Блохина. — 2006. — Т. 17. — № 4. — С. 38-41.
6. Лугай М.І., Дорогий А.П. Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні // Нова медицина. — 2002. — № 3. — С. 18-21.

Надходження до редакції 03.02.2009.

Прийнято 20.02.2009.

Адреса для листування:  
 Радзішевська Євгенія Борисівна,  
 ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
 вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна