

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

Результати статистичного аналізу катамнестичних даних хворих на рак шийки матки

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

The results of retrospective statistical analysis of the patients with cervical cancer

Цель работы: Провести ретроспективный анализ ряда аспектов течения и последствий лечения у больных раком шейки матки (РШМ) и сопоставить результаты с аналогичными исследованиями у больных раком грудной железы (РГЖ), раком тела матки (РТМ) и раком яичников (РЯ).

Материалы и методы: Больные РШМ со стадией M0, которые проходили лечение на базе клиники ИМП АМНУ на протяжении 1980–2003 гг. Анализ накопленной информации проводился с помощью методов непараметрической статистики, анализа выживаемости и технологии поиска скрытых знаний Data Mining.

Результаты: Показано, что для женщин, которым проводили специализированное лечение опухолей грудной железы и половой сферы, диспансерный надзор должен продолжаться до 12 лет после окончания лечения с обязательным полным обследованием на «критических точках»: 3, 5, 7, 9 и 12-м годах. Продemonстрировано, что использование химиопрепаратов дополнительно к лучевому лечению достоверно снижает вероятность возникновения отдаленных во времени метастазов (ОВМ), а также их появление на поздних стадиях более чем в три раза. На снижение количества рецидивов, в основном, влияет лучевая терапия. Статистически достоверно ОВМ не появились у женщин в возрасте после 67 лет при условии отсутствия первичных метастазов в регионарные лимфоузлы. Результат не зависит от стадии процесса. Общая фертильность больных РШМ значительно превышает аналогичные показатели у женщин с опухолями тела матки, яичников, грудной железы, а также популяционный уровень.

Выводы: Использование современных компьютерных методов математической обработки данных дает возможность получить дополнительную информацию из массивов данных о течении заболевания, которая содержится в историях болезни. На основании данных о том, как протекало заболевание, была проанализирована проблема факторов риска появления отдаленных во времени метастазов, оценены временные пики риска их возникновения, сравнивалась эффективность схем лечения и определены некоторые общие характеристики больных РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, факторы риска, отдаленные во времени метастазы, методы математической обработки.

Objective: To perform retrospective analysis of some aspects of the course and consequences of treatment of the patients with cervical cancer (CC) vs. the results of similar investigation in patients with breast cancer (BC), uterine body cancer (UBC) and ovarian cancer (OC).

Material and Methods: The patients with stage M0 CC who were treated at Grigoriev Institute for Medical Radiology (Academy of Medical Sciences of Ukraine) in 1980–2003. The analysis of the accumulated information was done using nonparametric statistics and survival analysis and technology for hidden knowledge search Data Mining.

Results: It was shown that for the women who were administered specialized treatment for tumors of the breast and female reproductive system, follow-up period should last up to 12 years after the treatment completion with obligatory complete examination at the critical points (year 3, 5, 7, 9, and 12). It was demonstrated that the use of chemotherapy in addition to radiation therapy reduced three times the probability of long-term metastases as well as their appearance at late stages. Reduction of the number of relapses was primarily influenced by radiation therapy. Statistically significantly, long-term metastases did not appear in women after the age of 67 under the condition of absence of primary metastases to regional lymph nodes. The result did not depend of the process stage. Total fertility of patients with CC considerably exceeded similar parameters in women with tumors of the uterine body, ovaries, breast and population level.

Conclusion: The use of up-to-date computer methods of mathematical processing allows to obtain additional information from the data about the course of the disease, which can be found in case histories. Based on the data about the course of CC, the problem of risk factors of long-term metastases was analyzed; temporal peaks of the risk of their occurrence were assessed; the efficacy of the treatment protocols was compared; some general characteristics of these patients were revealed.

Key words: cervical cancer, risk factors, long-term metastases, methods of mathematical processing.

Мета роботи: Провести ретроспективний аналіз деяких аспектів перебігу та наслідків лікування у хворих на рак шийки матки (РШМ) із зіставленням результатів з аналогічними дослідженнями у хворих на рак грудної залози (РГЗ), рак тіла матки (РТМ) та рак яєчників (РЯ).

Матеріали і методи: Хворі на РШМ зі стадією M0, які проходили лікування на базі клініки ИМП АМНУ протягом 1980–2003 рр. Аналіз накопленої інформації проводили за допомогою методів непараметричної статистики, аналізу виживаності та технології пошуку прихованих знань Data Mining.

Результати: Показано, що для жінок, яким проводили спеціалізоване лікування пухлин грудної залози та статеві сфери, диспансерний нагляд має тривати до 12 років після закінчення лікування із обов'язковим повним обстеженням на «критичних точках»: 3, 5, 7, 9 та 12-му роках. Продemonстровано, що використання хемопрепаратів додатково до променевого лікування вірогідно знижує ймовірність виникнення віддалених у часі метастазів (ВЧМ), а також їх появу на пізніх стадіях більш ніж утричі. На зменшення кількості рецидивів, насамперед, впливає променева терапія. Статистично вірогідно ВЧМ не з'явилися у жінок віком після 67 років за умови відсутності первинних метастазів у регіонарні лімфовузлы. Результат не залежить від стадії процесу. Загальна фертильність хворих на РШМ значно перевищує аналогічні показники у жінок із пухлинами тіла матки, яєчників, грудної залози, а також популяційний рівень.

Висновки: Використання сучасних комп'ютерних методів математичної обробки даних дозволяє отримати додаткову інформацію з масивів даних про перебіг захворювання, яка вміщена в історіях хвороби. На підставі даних про перебіг захворювання було проаналізовано проблему факторів ризику появи ВЧМ, оцінено часові піки ризику їх виникнення, порівняно ефективність схем лікування та виявлено деякі загальні характеристики хворих на РШМ.

Ключові слова: рак шийки матки, фактори ризику, віддалені за часом метастази, методи математичної обробки.

Рак шийки матки (РШМ) є третім за частотою гінекологічним раком. В Україні захворюваність на РШМ становить 19,6 випадку на 100 тис. жіночого населення [1]. Наразі спостерігається підвищення захворюваності серед жінок репродуктивного віку, що насторожує спеціалістів та робить актуальною будь-яку додаткову інформацію про фактори ризику появи захворювання, його перебіг та наслідки.

Продовжуючи цикл ретроспективних досліджень гінекологічних раків у поточній роботі, пропонуємо результати аналізу перебігу і віддалених наслідків лікування хворих на РШМ.

Нашим завданням було здобути додаткові знання з паперових історій хвороби методами сучасних інформаційних технологій та порівняти одержані результати з аналогічними дослідженнями у хворих на рак грудної залози (РГЗ), рак тіла матки (РТМ) та рак яєчників (РЯ).

Методика дослідження

Загальний обсяг електронної бази даних про перебіг захворювання становив 259 осіб, що проходили спеціалізоване лікування на базі клініки ІМР АМНУ протягом 1980–2003 рр. і не мали віддалених метастазів на початок лікування (М0).

Кінцевим терміном спостереження вважали дату останнього відвідування клініки згідно із записом в історії хвороби. Вік жінок, хворих на РШМ, становив 24–82 роки з медіаною 49 та інтерквартильним розмахом 42–58 років.

Спостереження тривало від 1 до 141 місяця й, у середньому, склало 23 місяці.

Математичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою технології пошуку прихованих знань Data Mining [2] та пакета програм Statistica 6.0 із використанням непараметричних методів, аналізу таблиць сполученості та аналізу виживаності за методом Каплана–Майєра [3] й таблиць виживаності.

Результати та їх обговорення

Віддалені за часом метастази (ВЧМ) зафіксовано у 40 хворих (15,4 %), рецидиви захворювання — у 33 (12,7 %) жінок. У базі даних загиблими внаслідок основного захворювання значаться 5 жінок (1,9 %). Наголосимо, що частість метастазування та рецидивування у дослідженні, що проводиться, не завжди збігається із характерними для даної нозологічної форми, оскільки більшість даних є цензурованими, тобто остаточний результат лікування не є відомим через вибуття хворого зі спостереження за невідомих обставин. У більшості

випадків це пов'язано із фактом неявки хворої на чергове обстеження.

Найчастіше ВЧМ з'являлися в легенях (10 осіб, 25 %), та у тазових лімфовузлах (5 осіб, 12,5 %).

Для оцінювання часових піків ризику появи ВЧМ було використано технологію «таблиць виживаності» де замість тривалості життя оцінювався час появи ВЧМ. Розрахунки проведено за допомогою пакета Statistica 6.0.

Фрагмент «таблиці виживаності», наведений нижче (табл.1), відображує динаміку появи ВЧМ (у добах) після проведеного оперативного втручання. В оригінальному вигляді таблиця містить 15 стовпчиків з інформацією різного плану, з яких 8 найбільш наочні:

початок інтервалу — кількість діб, що минули від моменту початку обліку часу (оперативного втручання);

частина вибулих — відношення кількості тих, що вибули (в яких з'явилися ВЧМ) у даному інтервалі спостереження, до загальної кількості об'єктів, що вивчаються на даному інтервалі;

функція ризику — ймовірність появи метастазів у наступному інтервалі за умови, що спочатку їх не було. У зв'язку з тим, що реально ми розраховуємо не саму функцію ризику, а лише її оцінку, важливою є точність цієї оцінки (стандартна похибка). Вважається [4], що довіряти слід лише таким оцінкам, для яких стандартна похибка є нижчою за порядком.

Як і в дослідженнях РГЗ, РТМ та РЯ, результати яких було викладено у попередніх статтях, вірогідною є лише інформація про ризики перших чотирьох інтервалів (стандартна похибка за порядком нижча функції ризику). Всі інші дані мають гіпотетичний характер. Спалах функції ризику спостерігається на 8-му (добовий інтервал 2731–3121) та 11-му році (добовий інтервал 3901–4291) спостереження.

Більш наочно інформація виглядає у графіку функції ризику, що відображує її залежність від терміну після операції (у добах).

На відміну від нозологій, що вивчалися раніше (РГЗ, РТМ, РЯ), для РШМ не є характерними піки спалаху підвищеного ризику метастазування. Як можна бачити з табл.1 та рис.1, перші три роки спостерігається повільний спад кількості випадків появи ВЧМ. На наш погляд,

Фрагмент «таблиці виживаності» для хворих на РШМ
 A fragment of «survival chart» for patients with CC

Інтервал		Середня точка	Кількість хворих			Частка вибулих	Функція ризику	Станд. похибка
номер	початок		спочатку	вилучених	вибулих			
Intno.1	0	195	258	91	19	0,089	0,00024	0,00005
Intno.2	390	585	148	45	10	0,080	0,00021	0,00007
Intno.3	780	975	93	28	5	0,063	0,00017	0,00007
Intno.4	1170	1365	60	20	3	0,060	0,00016	0,00009
Intno.5	1560	1755	37	13	0	0,016	0,00004	0,00006
Intno.6	1950	2146	24	5	0	0,023	0,00006	0,00009
Intno.7	2341	2536	19	5	0	0,030	0,00008	0,00011
Intno.8	2731	2926	14	6	1	0,091	0,00024	0,00024
Intno.9	3121	3316	7	3	0	0,091	0,00024	0,00034
Intno.10	3511	3706	4	0	0	0,125	0,00034	0,00048
Intno.11	3901	4096	4	1	2	0,571	0,00205	0,00133
Intno.12	4291		1	1	0	1,000		

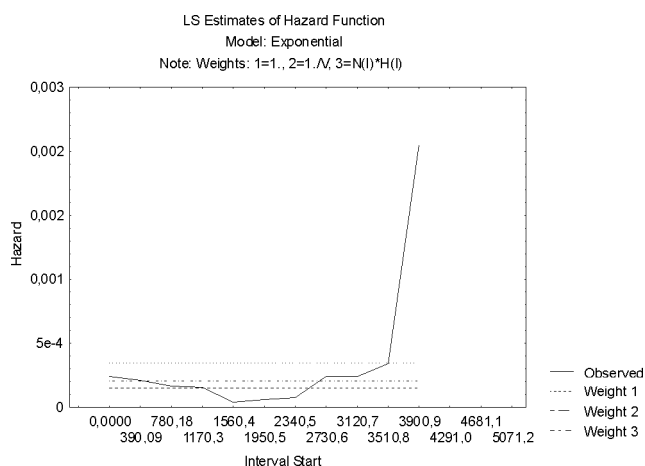


Рис. 1. Графік функції ризику появи ВЧМ у хворих на РШМ
 Fig. 1. Long-term metastases risk in patients with CC

це свідчить про те, що, насправді, це випадки не віддаленого за часом метастазування, а «довиявлення» первинних метастазів. Починаючи з 8-го року (100 місяців), з'являються окремі випадки появи ВЧМ, що дозволяє висунути гіпотезу про активацію процесу.

Для інших нозологій піковими були такі терміни:

РГЗ — 3, 5, 9, 12-й роки;

РТМ — 5-й та 12-й роки;

РЯ — 5-й та 12-й роки.

Таким чином, для жінок, яким проводили спеціалізоване лікування з приводу пухлин грудної залози та статевої сфери, диспансерний нагляд має тривати до 12 років після закінчення лікування із обов'язковим повним обстежен-

ням на «критичних точках»: 3, 5, 7, 9 та 12-му роках.

Частість появи ВЧМ вірогідно залежала від стадії процесу.

Спеціалізоване лікування, яке хворі одержували, перебуваючи в клініці, проводили за 8 різними схемами — комбінаціями оперативного втручання, променевої терапії (ПТ) та хемотерапії (ХТ), наслідки яких наведено у табл. 2.

Лікування за допомогою лише оперативного втручання, яке проводили на першій стадії процесу, минуло без ускладнень. Для чисельної оцінки наслідків лікування схемами 1–8 використовували шанси появи ВЧМ, які обчислювали згідно з [5, 6] як співвідношення кількості хворих з метастазами до кількості хворих без метастазів.

Схема 1 (тільки ПТ) використовувалася для лікування хворих із другою та третьою стадією процесу й мала більш негативні наслідки порівняно зі схемою 2 (променева та хемотерапія). Про це свідчить той факт, що шанс появи ВЧМ при використанні схеми 1 становив 0,30, при використанні схеми 2 — 0,16. «Тонким» місцем цих висновків є той факт, що вони одержані без урахування стадій процесу.

З огляду на стадії процесу та схеми лікування результати подані у табл. 3.

Як можна бачити, використання хемопрепаратів додатково до променевого лікування

Результати лікування хворих на РШМ з позицій появи ВЧМ у розрізі видів проведеного лікування
 The results of treatment of patients with CC from the perspective of long-term metastases occurrence depending on the types of treatment

Номер схеми	Вид лікування у межах схеми	Кількість		Наслідок лікування			
				з ВЧМ		без ВЧМ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	ПТ	107	41,3	25	23,4	82	76,6
2	ПТ+ХТ	50	19,3	7	14	43	86
6	операція	24	9,3	0	0	24	100
3	ПТ+операція	5	1,9	1	20	4	80
4	операція+ПТ	34	13,1	3	9	31	91
7	операція+ПТ+ХТ	1	0,4	0	0	1	100
5	ПТ+операція+ПТ	36	13,9	4	11	32	89
8	ПТ+операція+ПТ+ХТ	2	0,8	0	0	2	100

Таблиця 3

Шанси появи ВЧМ залежно від схеми лікування та стадії процесу
 The chances of long-term metastases occurrence depending of the treatment protocol and the process stage

Схема лікування	Шанс появи ВЧМ (обсяг вибірки)	
	II стадія	III стадія
Схема 1 (тільки ПТ)	0,19 (50)	0,42 (54)
Схема 2 (ПТ+ХТ)	0,11 (20)	0,16 (25)

значно покращує результати щодо ВЧМ і при II, і при III стадії процесу. Однак при III стадії співвідношення шансів становить 2,6. Залежність є вірогідною (за критерієм Фішера), $p < 0,05$.

Використання аналізу пошуку прихованих знань виявило додатково таке: статистично вірогідно ВЧМ не з'являлися у жінок віком після 67 років за умови відсутності первинних метастазів у регіонарні лімфовузли. Результат не залежить від стадії процесу.

Поява рецидивів теж наближалася до схеми «критичних точок»: піки підвищеного ризику припадали на терміни — 4, 7, 11 років (рис. 2).

Частість появи рецидивів захворювання, як і появи ВЧМ, вірогідно залежала від стадії процесу. Але додаткове використання хемотерапії при лікуванні не виявляло такого очевидного ефекту, як у випадку з ВЧМ. Так, наприклад, при III стадії процесу шанси появи рецидивів в обох випадках (використання схеми ПТ та використання схеми ПТ + ХТ) становило 0,3.

У наших дослідженнях масивів даних про перебіг захворювання на РГЗ та РЯ було

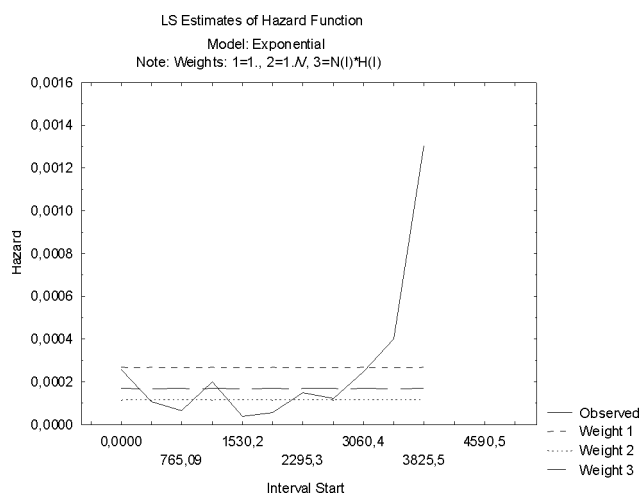


Рис. 2. Графік функції ризику появи рецидивів у хворих на РШМ

Fig. 2. Relapse risk in patients with CC

виявлено та доведено, що в жінок із надлишковою масою тіла, (індекс маси тіла за Кетле (ІМТ) вищий за 25), ВЧМ з'являються рідше. Для хворих на РТМ такої залежності не виявлено.

Аналогічні розрахунки було проведено й для хворих на РШМ. Аналіз за технологією «Data Mining» виявив, що при цій нозології ІМТ як стримуючий фактор появи ВЧМ «спрацьовує» у жінок у менопаузі з ожирінням не менш ніж першої стадії (ІМТ > 30). Шанс появи ВЧМ при цьому становить 0,14. У жінок, які не задовольняють цим умовам, шанс появи ВЧМ підвищується до 0,19. Проте така залежність є доволі слабкою та може розглядатися лише на рівні припущення.

Характеристика фертильності груп хворих на РЯ, РГЗ, РТМ та РШМ порівняно із популяційними тенденціями
Fertility in groups of the patients with OC, BC, UBC, CC vs. population tendencies

Нозологія/обсяг вибірки	Коефіцієнт		Хворі,%	
	фертильності	відмови	не народжували	не вагітніли
РШМ/259	1,7	1,9	6,2	3,1
РЯ/162	1,33	1,78	18	10
РТМ/482	1,51	1,55	14	11,2
РГЗ /229	1,50	1,70	11,4	5,9
У популяції	1,1–1,2	1,2–1,7*	12–13	—

Примітка: згідно з даними МОЗ України кількість абортів перевищує кількість пологів в 1,2 разу, проте прес-служба ООН опублікувала інформацію (за даними координатора ООН в Україні Френсіса О'Донелла), що кількість абортів в Україні в 1,2-1,7 разу перевищує кількість пологів. Доступно на <http://www.un.org/news/>.

У попередніх дослідженнях ми порівнювали показники фертильності (коефіцієнт фертильності — співвідношення кількості пологів до загальної кількості жінок; коефіцієнт відмови (термін авторів) — співвідношення кількості абортів до кількості пологів; відсотка жінок, що не народжували взагалі) у жінок із пухлинами статевої сфери та грудної залози із популяційними тенденціями. Аналогічні розрахунки проведено й для хворих на РШМ та подано у зведеній табл. 4.

З наведеної таблиці видно, що коефіцієнт фертильності та коефіцієнт відмови у жінок із захворюванням на РШМ значно перевищує аналогічні показники інших нозологій та популяційні, й навпаки: відсоток тих хворих, що не народжували та не вагітніли, є вагомо нижчим. Таким чином, загальна фертильність жінок із РШМ значно перевищує аналогічні показники в осіб із пухлинами тіла матки, яєчників, грудної залози та популяційний рівень. Вірогідність відмінностей підтверджено критерієм Фішера, $p < 0,05$.

Додатково зазначимо, що час настання менархе у середньому за вибіркою хворих на РШМ становив 14 років, інтерквартильний розмах (тобто, діапазон, до якого належить 50 % варіації) становить 13,0–15,0 років, тобто не відрізнявся від популяційного рівня — 13,7 (за деякими джерелами — 13) років та від аналогічних показників хворих на РЯ, РГЗ, та РТМ.

Певна кількість історій хвороби (69 %) містила інформацію щодо пухлинних захворювань найближчих родичів (за ступенем спорідненості та характером пухлини). Найбільший відсоток спадковості припадав на гілку батька

(13 %), потім — на материну (12 %), бабину (12 %) та сестрину (3 %) гілки.

ВИСНОВКИ

У роботі розглянуто результати ретроспективного аналізу деяких аспектів перебігу та наслідків лікування у хворих на РШМ. Деякі результати було зіставлено з аналогічними дослідженнями у хворих на РГЗ, РТМ та РЯ. Отже, основні результати дослідження такі:

1. Для жінок, яким проводили спеціалізоване лікування з приводу пухлин РШМ, РТМ, РЯ та РГЗ, диспансерний нагляд має тривати до 12 років після закінчення лікування із обов'язковим повним обстеженням на «критичних точках»: 3, 5, 7, 9 та 12-му роках.

2. Використання хемопрепаратів додатково до променевого лікування значно поліпшує результати щодо ВЧМ і при II, і при III стадіях процесу. Однак при III стадії ймовірність появи ВЧМ зменшується більш, ніж утричі й залежність є вірогідною.

3. Статистично вірогідно ВЧМ не з'являлися у жінок віком після 67 років за умови відсутності первинних метастазів у регіонарні лімфовузли. Результат не залежить від стадії процесу.

4. На відміну від віддаленого у часі метастазування, використання хемопрепаратів при лікуванні РШМ не впливає на частоту рецидивування.

5. Загальна фертильність жінок із РШМ значно перевищує аналогічні показники у жінок із пухлинами тіла матки, яєчників, грудної залози та популяційний рівень.

Література

1. Косенко И.А., Бакиновская И.Е., Лапцевич Т.П. *Рак шейки матки* // Сов. Белорус. — 2009. — № 175.
2. Дюк В., Самойленко А. *Data mining: учебный курс*. — СПб: Питер, 2001. — 386 с.
3. Волков С.М. *Актuariальные расчеты и оценка их достоверности. Применение актуариальных расчетов в клинической практике* // Вестн. Моск. онкол. общества. — 2008. — № 12. — С. 4–6.
4. Боровиков В. *Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов*. — СПб: Питер, 2001. — С. 527.
5. Фейгин Ц.Л. // *Международ. журн. мед. практи.* — 1997. — № 7. — С. 7–13.
6. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA (3-е издание)*. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.

Надходження до редакції 09.11.2009.

Прийнято 02.03.2010.

Адреса для листування:

Радзішевська Євгенія Борисівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна