

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

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

Деякі аспекти перебігу і наслідків захворювання на рак яєчників за даними катамнезу

Catamnesis data about some aspects
of the course and consequences
of ovarian cancer

Цель работы: Проведение ретроспективного анализа некоторых аспектов процесса и последствий лечения у больных раком яичников (РЯ) с сопоставлением результатов с аналогичными исследованиями у больных раком грудной железы (РГЖ) и раком тела матки (РТМ).

Материалы и методы: Электронные истории болезни пациенток в возрасте 18–80 лет, больных РЯ, со стадией M0, прошедших лечение на базе клиники ИМР им. С.П. Григор'єва АМНУ в 1980–2003 годах. Анализ накопленной информации проводили с помощью методов непараметрической статистики и оценки выживаемости.

Результаты: Установлено, что 5-й и 12-й годы после оперативного вмешательства следует считать критическими относительно риска возникновения отдаленных во времени метастазов (ОВМ) у больных РГЖ, РТМ и РЯ. Доказано, что у больных РЯ реже всего ОВМ развиваются при серозной папиллярной цистоканцине и гранулезоклеточном раке. Опровергнуто утверждение о том, что увеличение количества беременностей и родов снижает риск заболеть РЯ, а позднее наступление менархе является фактором риска возникновения заболевания. Доказано также, что для больных РЯ характерно наличие большего процента искусственных прерываний беременности по сравнению с данными по популяции что касается и заболеваемости РГЖ и РТМ. Проверено, что лучевое лечение не влияет на частоту развития ОВМ у больных РЯ, но значительно сказывается на частоте проявлений рецидивов заболевания, почти вдвое снижая ее. Как и относительно рецидивов заболевания, наиболее действенными относительно ОВМ являются схемы, использующие производные платины.

Выводы: Использование современных компьютерных методов математической обработки материалов позволяет получить дополнительную информацию из традиционных массивов данных, в частности из информации о течении заболевания, содержащейся в историях болезни. Относительно данных о течении РЯ была проверена информация из источников литературы о некоторых факторах риска возникновения заболевания, проанализирована проблема факторов риска развития ОВМ и оценены временные пики риска их появления.

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

Мета роботи: Проведення ретроспективного аналізу деяких аспектів перебігу та наслідків лікування у хворих на рак яєчників (РЯ) із зіставленням результатів з аналогічними дослідженнями у хворих на рак грудної залози (РГЖ) та рак тіла матки (РТМ).

Матеріали і методи: Електронні історії хвороби пацієнток віком 18–80 років, хворих на РЯ із стадією M0, яких лікували на базі клініки ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ протягом 1980–2003 років. Аналіз накопленої інформації проводили за допомогою методів непараметричної статистики та оцінки виживаності.

Результати: Виявлено, що 5-й та 12-й роки після оперативного втручання слід вважати критичними щодо ризику виникнення віддалених за часом метастазів (ВЧМ) у хворих на РГЖ, РТМ та РЯ. Доведено, що у хворих на РЯ рідше за все ВЧМ розвиваються при серозній папілярній цистоканциномі та при гранулозобластному раці. Спростовано твердження про те, що збільшення кількості вагітностей та пологів знижує ризик захворюти на РЯ, а пізнє настання менархе є фактором ризику розвитку захворювання. Доведено також, що для хворих на РЯ характерна наявність вищого відсотка штучних переривань вагітностей порівняно із даними за популяцією та щодо захворюваності на РГЖ і РТМ. Перевірено, що променеве лікування не впливає на частість появи ВЧМ у хворих на РЯ, проте помітно позначається на частоті проявів рецидивів захворювання, знижуючи її майже вдвічі. Як і у відношенні до рецидивів захворювання, найбільш впливовими щодо ВЧМ є схеми, які використовують похідні платини.

Висновки: Застосування сучасних комп'ютерних методів математичної обробки матеріалів дозволяє здобути додаткову інформацію з традиційних масивів даних, зокрема з інформації про перебіг захворювання, що міститься в історіях хвороби. Стосовно даних про перебіг РЯ, було перевірено інформацію із джерел літератури про деякі фактори ризику виникнення захворювання, проаналізовано проблему факторів ризику появи ВЧМ та оцінено часові піки ризику їх появи.

Ключові слова: рак яєчників, фактори ризику, віддалені в часі метастазы, методи математичної обробки.

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, в світі щороку реєструється близько 166 тис. нових випадків раку яєчників (РЯ) та приблизно 101 тис. жінок помирають від його прогресування. Бідність клінічних проявів, наявність прихованих форм захворювання значно утруднюють його ранню діагностику та призводять до того, що до 70 % хворих госпіталізуються у клініки онкологічного профілю на III–IV стадіях процесу.

Захворювання на РЯ має схильність до прогресування, в багатьох випадках характеризується слабким відгуком на спеціалізоване лікування й натепер залишається найскладнішою проблемою онкогінекології. Саме тому будь-яка додаткова інформація про фактори ризику розвитку захворювання, його перебіг та наслідки є актуальною.

Створена в ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ автоматизована База даних онкологічних хворих [2] дозволяє проаналізувати результати лікування окремих груп пацієнток за різні періоди діяльності клініки інституту, визначити характерні особливості та ефективність терапевтичних схем за критеріями рецидивування й метастазування хворих і проаналізувати деякі інші аспекти перебігу та наслідків захворювання. На сьогодні такі дослідження здійснено у хворих на рак грудної залози (РГЗ) та рак тіла матки (РТМ).

Метою дослідження, результати якого пропонуються, було проведення ретроспективного аналізу наслідків лікування РЯ за даними катамнезу із застосуванням можливостей сучасних статистичних методів та зіставленням результатів із аналогічними дослідженнями у хворих на рак грудної залози так як рак тіла матки.

Методика дослідження

Із загальної кількості хворих на РЯ були відібрані для аналізу 162 особи віком 18–80 років із медіаною 52 роки. Інтерквартильний розмах (найтиповіший діапазон віку) становив 42–60 років. Вибирали тільки хворих, що вперше проходили лікування на базі клініки ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ протягом 1980–2003 рр. та не мали віддалених метастазів на початок лікування (M0).

За стадіями процесу пацієнток поділили на 3 групи: першу — з 1-ю стадією захворювання на РЯ — 47 % (76 осіб); другу — з 2-ю — 31 % (50); третю — з 3-ю стадією — 22 % (36 осіб).

Променеве лікування проводили 48 жінкам й, відповідно, 114 — не проводили.

У хемолікуванні домінувала післяопераційна терапія (132 особи). Найбільш розповсюдженими були схеми СР (30 % — 39 осіб), С (21 % — 28 осіб), САР (15 % — 20 осіб).

Після першого лікування за хворими вели спостереження протягом 12 років. Його кінцевим терміном вважали дату останнього відвідування клініки згідно із записом в історії хвороби.

Віддалені в часі метастази (ВЧМ) зафіксовано у 18 (11,1 %), рецидиви захворювання — у 32 (19,8 %) жінок.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 із використанням методів непараметричної статистики, аналізу таблиць сполученості, а також аналізу виживаності методом Каплана–Майєра й таблиць виживаності.

Результати та їх обговорення

Для оцінювання часових піків ризику розвитку віддалених за часом метастазів було використано технологію «таблиць часів життя», де замість тривалості останнього оцінювали час появи ВЧМ.

Фрагмент «таблиці часів життя», наведений нижче (табл. 1), відображує динаміку появи ВЧМ (у добах) після проведеного оперативного втручання. У вигляді машинограми таблиця містить 15 стовпчиків із інформацією різного плану, з яких було відібрано лише 8 найнаочніших. Зокрема, фрагмент містить такі дані:

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

частина вибулих — відношення кількості тих, що вибули (у 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 розраховується не сама функція ризику, а лише її оцінка, важливою є точність цієї оцінки (стандартна похибка). Вважається, що при оцінці функції ризику слід довіряти лише таким оцінкам, для яких стандартна похибка є нижчою за порядком [4].

Внаслідок обмеженого масиву даних тільки перші два інтервали спостереження відповідали за відносною розмірністю похибки цьому критерію вірогідності. Всі інші інтервали можна розглянути тільки як умовно значущі.

Наочніше інформація виглядає на графіку функції ризику, що відображує залежність останньої від терміну після операції (у добах) (рис. 1).

Фрагмент «таблиці виживаності» для хворих на РЯ
A fragment of "survival chart" for OC patients

Інтервал		Середня точка	Кількість хворих			Частка вибулих	Функція ризику	Станд. похибка
номер	початок (доба)		спочатку	вилучених	вибулих			
Intno.1	0	288	157	62	7	0,056	0,00010	0,00004
Intno.2	576	863	88	35	5	0,071	0,00013	0,00006
Intno.3	1151	1439	48	13	1	0,024	0,00004	0,00004
Intno.4	1727	2015	34	16	1	0,038	0,00007	0,00007
Intno.5	2303	2590	17	8	2	0,154	0,00029	0,00020
Intno.6	2878	3166	7	2	0	0,083	0,00015	0,00021
Intno.7	3454	3742	5	2	0	0,125	0,00023	0,00033
Intno.8	4029	4317	3	0	1	0,333	0,00069	0,00068
Intno.9	4605	4893	2	0	0	0,250	0,00050	0,00069
Intno.10	5181	5469	2	1	0	0,333	0,00069	0,00096
Intno.11	5756	6044	1	0	0	0,500	0,00116	0,00154
Intno.1	6332		1	0	1	0,500	0,00010	0,00004

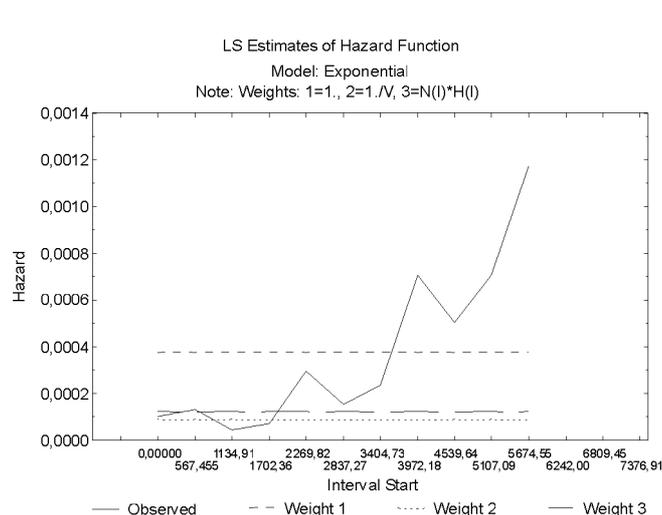


Рис.1. Функція ризику розвитку ВЧМ у хворих на РЯ

Fig. 1. The function of long-term metastases (LTM) development in OC patients

Враховуючи низьку точність одержаних точкових оцінок, можна лише приблизно зробити висновок, що перший пік ризику розвитку ВЧМ у хворих на РЯ спостерігається до 1135-ї доби (3 роки), другий — між 1702-ю та 2837-ю добами (5–7 років), третій — між 3404-ю та 4540-ю добами (10–12 років).

Для порівняння із раніше одержаними результатами, викладеними в попередніх працях, на рис. 2 наведено криву функції ризику для хворих на РГЗ, а на рис. 3 — для хворих на РТМ.

З графіку функції ризику для хворих на РГЗ видно, що піки ризику появи ВЧМ припадають

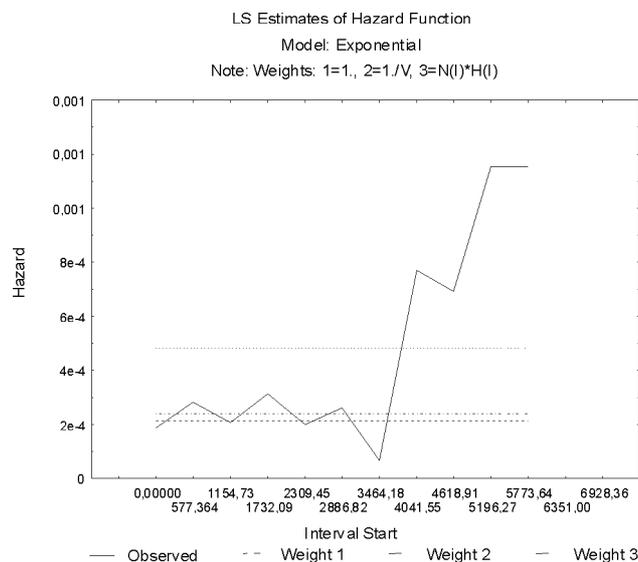


Рис.2. Функція ризику розвитку ВЧМ у хворих на РГЗ

Fig. 2. The function of LTM development in BC patients

на 578, 1739, 2887-му та 4042-гу добу (3, 5, 9, 12-й роки) після оперативного втручання. Для цієї нозології вірогідними є перші три точки, 12-й рік має гіпотетичний характер.

У хворих на РТМ графік функції ризику має іншу структуру. Після вірогідного зменшення ризику після операції, на 4-му році починається його монотонне підвищення та на 5-му році спостерігається пік. Невірогідною, але ймовірно є наявність ризику на 12-му році після оперативного втручання.

Таким чином, 5-й та 12-й роки після оперативного втручання, можливо, слід вважати критичними для РГЗ, РТМ і РЯ.

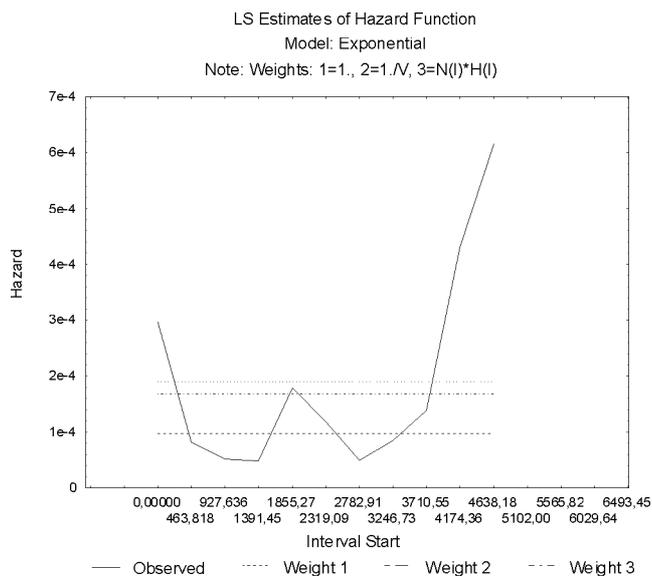


Рис. 3. Функція ризику розвитку ВЧМ у хворих на РТМ
 Fig. 3. The function of LTM development in UBC patients

У наших аналогічних дослідженнях масиву даних про перебіг захворювання на РГЗ було виявлено та доведено, що у жінок із надлишковою масою тіла (індекс маси тіла за Кетле (ІМТ) перевищує 25) ВЧМ з'являються рідше. Для хворих на РТМ такої залежності виявлено не було. Аналогічні розрахунки, проведені для хворих на РЯ, виявили, що жінки, у яких розвинулися ВЧМ, статистично вірогідно ($p = 0,03$) є більш огрядними. Інтерквартильний розмах для ІМТ у групі хворих без ВЧМ становить 23–30, середнє вибіркове — 27, а у групі з ВЧМ 25–35, середнє вибіркове — 30 (рис. 4).

Стосовно рецидивів захворювання, залежності між їх розвитком та ІМТ виявлено не було.

Променеву терапію (ПТ) проводили 48 жінкам і, відповідно, 114 — не проводили.

Результати ПТ виявили недостатню ефективність цієї терапії по відношенню до віддаленого метастазування: серед тих, кому ПТ не проводили, ВЧМ з'явилися у 11 % (12 осіб); в альтернативній групі (з ПТ) відсоток становив 13 % (6 осіб). Серед гістологічних діагнозів домінували М8460 — серозна папілярна цистокарцинома (34 особи, 21 %), М8140 — аденокарцинома (29, 18 %), М8620 — гранулозоклітинний рак (18 осіб, 11%).

Відомо [2], що злоякісні серозні і муцинозні пухлини яєчників нечутливі до опромінення,

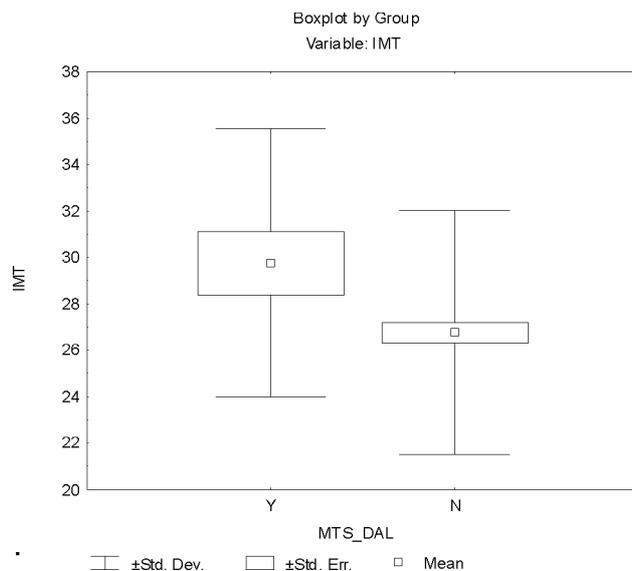


Рис. 4. Діаграми діапазонів (коробчасті графіки) розподілу ІМТ з ВЧМ (зліва) та без ВЧМ (справа) у хворих на рак яєчників

Fig. 4. Diagrams of ranges (box graphs) of BMI distribution of with LTM (left) and without LTM (right) in OC patients

текома і гранулозоклітинні раки — малочутливі. У 72 осіб вибірки, що досліджувалася, зафіксовано нечутливі (НЧ) до ПТ гістоформи й у 90 — чутливі (Ч). Однак у кожній групі були жінки, яким ПТ проводили. Кількість їх в обох групах збігалася й дорівнювала 24 особам. Результати лікування в обох групах були майже ідентичні. У групі НЧ віддалені за часом метастази діагностовано в 6 % жінок, серед тих, яким променеве лікування не проводили, й 8 % — серед тих, яким проводили. У групі Ч — 14 % серед жінок без ПТ й 17 % — з наявністю такої.

Щодо впливу ПТ на ймовірність появи рецидивів, залежність є очевидною: серед тих, хто приймав променеве лікування, рецидиви спостерігалися у 12,5 % випадків (6 осіб), серед тих, хто не приймав — у 23 % випадків (26).

Одержані результати свідчать про те, що ПТ не впливає на частість появи ВЧМ у хворих на РЯ, навіть у випадку, коли пухлина є чутливою до опромінення, однак відбивається на частоті виникнення рецидивів захворювання, знижуючи її майже вдвічі.

У хемолікуванні домінувала післяопераційна терапія (132 особи). Найбільш розповсюдженими були схеми СР (30 % — 39 осіб), С (21 % — 28), САР (15 % — 20 осіб). При цьому найпозитивніші результати спостерігалися при застосуванні схеми САР (ВЧМ не з'я-

вилися), на другому місці — схема СР (шанси появи ВЧМ 0,054), на третьому — схема С (шанси появи — 0,27).

Вплив на рецидивування був аналогічним: найменший шанс появи рецидивів спостерігався при використанні схеми САР (0,0), наступний шанс (0,3) — схема СР, найгірші результати при використанні схеми С (шанс появи 0,474).

Таким чином, як і відносно рецидивів, найбільш впливали щодо віддалених метастазів схеми з використанням похідних платини.

У попередніх дослідженнях ми з'ясували вплив деяких факторів, що в літературі згадуються як фактори ризику, на появу РГЗ і РТМ. Аналогічні дослідження нами проведено й для раку яєчників.

Першим з таких факторів було раннє настання менархе, що часто згадується як фактор ризику розвитку РЯ. Наприклад, Н.О. Єрмакова та співавтори пишуть: «Рак яєчників являється строго наследственным заболеванием. Чаще наблюдается у больных с большим числом овуляций (раннее менархе, нерожавшая женщина)» [3].

За нашими розрахунками, час настання менархе у середньому по вибірці хворих на РЯ становив 13,7 року, інтерквартильний розмах (тобто діапазон, до якого належить 50 % варіації) становить 13,0–14,0 років. Водночас, згідно зі статистичними даними, для України середній вік становить 13,7 (за деякими джерелами — 13 років) і фізіологічні відхилення становлять 9–15 років. Раннім менархе вважається до 11 років, пізнім — після 14,5. Таким чином, згідно із нашими спостереженнями, твердити, що жінки, які захворіли на РЯ, мають статистично менший термін настання менархе, підстави немає.

Відсутність вагітностей взагалі та пологів зокрема також асоціюють із підвищеним ризиком захворюваності на РЯ. Так, наприклад, у [2] читаємо: «Якщо прийняти за одиницю ризик захворіти в одинокої жінки, то в жінок з 1–2 вагітностями він становить 0,5...0,95. У жінок з кількістю вагітностей більшою 3, ризик захворіти становить 0,35...0,75. Тобто фактори, які зменшують число овуляторних циклів, наприклад, збільшення кількості вагітностей та пологів, знижують ризик захворіти на

рак яєчників».

Для чисельної оцінки фертильності жінок у досліджуваній групі нами було розраховано такі показники: а) коефіцієнт фертильності (співвідношення кількості пологів і загальної кількості жінок); б) коефіцієнт відмови (термін авторів) — співвідношення кількості абортів і кількості пологів; в) відсоток жінок, що не народжували взагалі.

У попередніх дослідженнях аналогічні розрахунки було проведено для хворих на РГЗ та РТМ. Для наочності дані за всіма цими нозологіями разом із загальнопопуляційними зведено в одну таблицю (табл. 2).

З наведеної таблиці видно, що коефіцієнт фертильності у жінок, хворих на РЯ, є нижчим за аналогічні при РГЗ та РТМ, проте вищим за популяційний. Однак коефіцієнт відмови та відсоток тих, що не народжували, є вищим. Єдині висновки, що можна зробити однозначно, це наявність візуально більш високого коефіцієнта відмови жінок з РЯ порівняно з даними щодо популяції та хворими на РГЗ і РТМ. Проте, з урахуванням наведеної примітки ці відмінності не є вірогідними [5].

Незрозумілою є ситуація щодо характеристики фертильності. Як згадувалося вище [2, 3], велика кількість вагітностей та пологів зменшує ризик захворювання на РЯ. Проте характеристика групи хворих на РЯ, що аналізувалася в нашому дослідженні, не підпорядковується цій залежності: кількість жінок з чисельними вагітностями, по-перше, є домінуючою, а по-друге, досить порівнянною із нозологіями, що аналізувалися раніше (табл. 3).

Таким чином, незважаючи на твердження деяких джерел про те, що велика кількість пологів є запобіжним фактором щодо виникнення захворювання на РЯ, вибірка, сформована неупереджено, цього факту не підтверджує: найбільший відсоток жінок, що захворіли, мали велику кількість вагітностей, а відсоток тих, що не вагітніли, не перевищує популяційного.

Певна кількість історій хвороби утримувала інформацію щодо пухлинних захворювань найближчих родичів (за ступенем спорідненості та характером пухлини). При аналізі цих даних було виявлено деякі залежності, зіставлені з результатами розрахунків у групі хворих на

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

Нозологія	Коефіцієнт		Відсоток	
	фертильності	відмови	тих, що не народжували	тих, що не вагітніли
РЯ	1,33	1,78	18 %	10%
РТМ	1,51	1,55	14 %	11,2 %
РГЗ	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 у 1,2 разу, проте прес-служба ООН опублікувала інформацію (за даними координатора ООН в Україні Френсіса О'Донелла), що кількість абортів у 1,2–1,7 разу перевищує кількість пологів.

Порівняльна характеристика фертильності у групах жінок з РЯ, РТМ і РГЗ
Comparative fertility characteristics in the groups of patients with OC, BC and UBC

Нозологія	Обсяг вибірки	Кількість вагітностей, абс. / %			
		0	1–2	3	> 3
РЯ	162	16 / 10	54 / 33	24 / 15	68 / 42
РТМ	483	53 / 11	127 / 26	90 / 19	212 / 44
РГЗ	162	10 / 6	36 / 22	28 / 17	89 / 55

РТМ. Серед 162 осіб, що ввійшли до групи хворих на РЯ, випадки онкоспадковості зафіксовано у 60 (31 %), а серед 482 хворих на РТМ — у 95 випадках (20 %). Найбільший відсоток спадковості припадав на гілку матері, потім йшла батьківська, бабина та сестрина гілки. У хворих на РТМ ситуація є дуже схожою, тобто вірогідність відмінностей між групами онкоспадковості відсутня. У табл. 4 наведено по чотири перших за відсотками позиції.

Таблиця 4

Кількість випадків успадкування онкопатології через найближчих родичів (у порядку зменшення відсотків від загальної кількості випадків онкоспадковості)

The number of cases of oncopathology inheritance from the nears relatives (in the order of reduction of percentage of the total number of cases of oncological inheritance)

Онкоспадковості	Нозологія, рак	
	яєчників	тіла матки
	Абс. / %*	Абс. / %
Мати	24 / 40	33 / 35
Батько	14 / 23	22 / 23
Баба	9 / 15	15 / 16
Сестра	6 / 10	10 / 11

Примітка. * — від обсягу загальної вибірки.

ВИСНОВКИ

У роботі розглянуто результати ретроспективного аналізу деяких аспектів перебігу та

наслідків лікування у хворих на рак яєчників. Зіставлено результати з аналогічними дослідженнями у хворих на рак грудної залози та рак тіла матки. Отже підсумуємо основні результати дослідження:

1. П'ятий та дванадцятий роки після оперативного втручання, за нашими спостереженнями, слід вважати критичними щодо ризику виникнення ВЧМ у хворих на РГЗ, РТМ та РЯ.

2. Всупереч наявному у літературі погляду, немає підстави твердити, що жінки, які захворіли на РЯ, мають статистично нижчий термін настання менархе, а також що збільшення кількості вагітностей та пологів знижує ризик захворіти на рак яєчників: термін настання менархе у хворих досліджуваної групи збігається із популяційним (13,7 року), найбільший відсоток жінок, що захворіли, мають велику кількість вагітностей, а відсоток тих, що не вагітніли, не перевищує популяційного.

3. Для хворих на РЯ характерна наявність більшого коефіцієнта відмови порівняно з даними по популяції та за захворюваністю на РГЗ і РТМ.

4. Променеве лікування не впливає на частість появи ВЧМ у хворих на РЯ, навіть у випадку, коли пухлина є чутливою до опромінення, проте значно впливає на частість розвитку рецидивів захворювання, знижуючи її майже вдвічі.

5. Як і у відношенні до рецидивів захворювання, найбільш впливовими щодо віддалених метастазів є схеми, які використовують похідні платини.

Література

1. Шалимов С.А., Гриневич Ю.А., Возианов А.Ф. и др. / Справочник по онкологии. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — К.: Здоров'я, 2008 — 576 с.
2. Онкологія / За ред. Б.Т. Білинського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. — Львів: Медицина світу, 1998. — 272 с.
3. Ермакова Н.А., Моисеенко В.М., Орлова Р.В., Проценко С.А. // *Вопр. онкол.* — 2001. — № 1. — С. 95–99.
4. Боровиков В. *Statistica: анализ данных на компьютере. Для профессионалов.* — СПб: Питер, 2002. — С. 527.
5. Ребров О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.* — М.: МедиаСфера, 2006. — С. 158.

Надходження до редакції 19.10.2009.

Прийнято 25.11.2009.

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