

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО РИСКА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ НА ОСНОВЕ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

А.Ф. Лазарев, Л.В. Маликова, Т.Г. Нечунаева, Я.Н. Шойхет

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»
ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,
г. Барнаул*

В последние десятилетия отмечен значительный рост заболеваемости раком тела матки (РТМ) во многих странах мира, включая Российскую Федерацию. Среди злокачественных новообразований женской половой сферы РТМ продолжает оставаться актуальной проблемой в онкогинекологии, занимая первое место [1, 15]. Ежегодно в мире регистрируется 140 000 новых случаев РТМ [1, 14]. РТМ встречается чаще в развитых странах [1, 10–13], что объясняется увеличением средней продолжительности жизни и ростом таких болезней, как нарушение овуляции, ожирение, сахарный диабет [2, 4, 5, 10]. Отмечается рост заболеваемости РТМ у иммигрирующего населения [6, 12, 18]. В последнее время активно изучается роль инфекционного фактора (вируса папилломы человека) в этиологии рецепторнегативного РЭ, развитие которого проходит по закономерностям второго патогенетического варианта [8].

Учитывая неуклонный рост заболеваемости РТМ, низкую частоту обнаружения при профилактических осмотрах, отсутствие простых в выполнении, экономически доступных методов ранней диагностики, выявление заболевания при развернутой клинической симптоматике свидетельствует о необходимости детального выявления различных факторов риска заболевания с применением многофакторного анализа. Предложенные многими авторами [9, 16, 17] критерии отбора в группы повышенного риска РТМ не дали ощутимых результатов в плане снижения заболеваемости в определенном регионе или среди определенного контингента женщин.

Целью исследования явилась разработка критериев формирования групп риска для улучшения раннего выявления рака тела матки путем определения

взаимосвязи его развития с экзогенными, эндогенными факторами, учета их прогностического значения на основе корреляционного и дискриминантного анализа.

В основу работы положены данные о 208 больных РТМ I–IV клинических стадий, проходивших стационарное лечение в отделении гинекологии Алтайского краевого онкологического диспансера, и данные о 98 лицах контрольной группы (без онкологической патологии). При распределении женщин по возрастным группам получено: молодой возраст (30–39 лет) превалировал среди лиц контрольной группы, а пожилой возраст (60–69 лет) – среди лиц основной группы ($p < 0,05$). Средний возраст больных РТМ составил $56,9 \pm 0,6$ года, пациенток контрольной группы – $54,9 \pm 0,9$ года.

В настоящей работе проводилось изучение критериев риска на основе многофакторного анализа, который позволяет выделить новые факторы в развитии данного заболевания на территории Алтайского края. Для определения последних были проанализированы анамнестические, клинические, патоморфологические данные и некоторые лабораторные показатели крови, а также истории болезни и амбулаторные карты 208 больных РТМ. Сбор информации проводился по специально разработанной анкете на основе последних литературных данных. Основные вопросы, отраженные в анкете, учитывали следующие факторы: демографические, уровень образования и дохода, профессиональную принадлежность и вредности, питание, вредные привычки, образ жизни, наследственную предрасположенность, группу крови, перенесенные заболевания, характеризующие мен-

струальную и репродуктивную функции, половую активность, некоторые лабораторные показатели крови и др.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с определением показателя вероятности по таблице Стьюдента [3]. Проводилось вычисление значений относительных рисков (RR) и их доверительных интервалов при изучении экзогенных, эндогенных факторов и показателей крови [7]. Статистическая значимость показателей RR проводилась методом определения показателя соответствия χ^2 . Суждение о наличии связи заболевания с признаком высказывалось с вероятностью 95 % при $\chi^2 > 3,84$ ($p < 0,05$) [3].

На основании метода определения относительного риска производился сокращенный набор факторов, которые в дальнейшем использовались для проведения корреляционного и дискриминантного анализа и построения решающего алгоритма. Показатели, имеющие значения $p > 0,05$, исключались из анкеты. Согласно описанному выше алгоритму разработана специальная компьютерная программа, которая позволяет проводить отбор лиц в группу повышенного риска по данной локализации с последующим проведением клинического обследования и мониторинга. Информационное и программное обеспечение разработано в среде системы управления базами данных FoxPro 2.5 и включает в себя: 1) таблицы данных анкетирования пациентов основной и контрольной групп (M2.dbf и KM2.dbf); 2) программу ведения (добавления, удаления и корректировки) таблиц анкет и расчета прогностических сумм для анализа пациентов (Risk.exe). В результате определения значений относительного риска ряда экзогенных, эндогенных факторов и некоторых показателей крови выявлены признаки, имеющие достоверно высокий и низкий относительный риск развития РТМ.

Статистически значимый высокий относительный риск среди экзогенных факторов был отмечен при следующих признаках: низкий уровень дохода на одного члена семьи (до 1000 руб в мес) [RR=1,38 (1,29–1,49)], умственный характер труда [RR=1,18 (1,08–1,30)]; профессиональная принадлежность и вредности: работники планирования, учета и торговли [RR=1,26 (1,12–1,42)], частые переохлаждения [RR=1,22 (1,11–1,34)] и перегревания [RR=1,29 (1,15–1,45)]; миграция: смена места жительства 1–2 раза [RR=1,25

(1,15–1,36)], первый переезд в возрасте 12–14 лет [RR=1,38 (1,31–1,46)]; стрессовые ситуации: смерть родственников [RR=1,35 (1,25–1,45)]; вредные привычки: употребление крепких спиртных напитков [RR=1,46 (1,36–1,57)]; употребление продуктов преимущественно животного происхождения [RR=1,75 (1,70–1,81)], частое употребление консервированных, копченых, жареных продуктов [RR=1,26 (1,16–1,36)]; употребление сырой (водопроводной, колодезной) воды [RR=1,65 (1,47–1,85)]; малоподвижный образ жизни [RR=1,82 (1,70–1,94)]; проживание в шлакобетонных [RR=1,32 (1,22–1,43)], панельных домах [RR=1,25 (1,15–1,35)].

Из общесоматических и генетических факторов повышение относительного риска РТМ установлено при наличии следующих признаков: возраст старше 60 лет [RR=1,20 (1,11–1,31)]; вес 80 кг и более [RR=1,42 (1,31–1,53)], II [RR=1,24 (1,14–1,34)], III [RR=1,41 (1,33–1,50)], IV [RR=1,49 (1,42–1,55)] степени ожирения; повышение уровней систолического артериального давления (130 мм рт. ст. и выше) [RR=1,25 (1,15–1,36)], диастолического (90 мм рт. ст. и выше) [RR=1,54 (1,43–1,65)] и пульсового давления (45 мм рт. ст. и выше) [RR=1,58 (1,46–1,72)]; АВ (IV) группа крови [RR=1,24 (1,10–1,39)]; тип темперамента – флегматический [RR=1,38 (1,29–1,48)]; отягощенная наследственность онкологическими заболеваниями у кровных [RR=1,24 (1,15–1,34)] и других [RR=1,37 (1,27–1,48)] родственников, другие тяжелые заболевания у кровных родственников (сердечно-сосудистые заболевания [RR=1,55 (1,43–1,68)], сахарный диабет [RR=1,19 (1,07–1,33)]).

Статистически значимый высокий относительный риск отмечен при следующих сопутствующих заболеваниях: тонзиллит [RR=1,38 (1,29–1,48)], герпес-вирусная инфекция [RR=1,49 (1,41–1,58)], сочетание тонзиллита и герпес-вирусной инфекции [RR=1,28 (1,17–1,41)], бронхит [RR=1,40 (1,29–1,52)], гипертоническая болезнь [RR=1,40 (1,30–1,51)], гипертоническая болезнь и варикозная болезнь нижних конечностей [RR=1,55 (1,49–1,62)], колит [RR=1,37 (1,27–1,47)], геморрой [RR=1,39 (1,29–1,48)], гепатит [RR=1,40 (1,30–1,50)], сахарный диабет [RR=1,50 (1,44–1,56)], гирсутизм [RR=1,50 (1,44–1,57)], цистит [RR=1,48 (1,40–1,56)]. Повышение относительного риска РТМ установлено при наличии в анамнезе лекарственной аллергии [RR=1,30 (1,21–1,41)], поллиноза [RR=1,30 (1,20–1,41)], гемотрансфузий [RR=1,28 (1,18–1,39)].

Анализ признаков, характеризующих менструальную и репродуктивную функции, выделил среди них признаки, статистически значимо повышающие вероятность возникновения РТМ: регулярные обильные [RR=1,25 (1,15–1,37)], регулярные скудные менструации [RR=1,62 (1,53–1,71)], продолжительность менструального цикла до 26 дней [RR=1,45 (1,36–1,54)], возраст наступления менопаузы 50 лет и старше [RR=1,32 (1,22–1,43)], маточные кровотечения в перименопаузе и менопаузе [RR=1,87 (1,81–1,93)], наличие выраженного климактерического синдрома [RR=1,77 (1,67–1,88)], отсутствие родов [RR=1,30 (1,20–1,41)], первичное бесплодие [RR=1,33 (1,21–1,47)], крупный плод (4 кг и более) [RR=1,45 (1,34–1,58)], лактационный период первого [RR=1,40 (1,29–1,53)] и последнего ребенка [RR=1,26 (1,13–1,39)] до 3 мес, 7 и более искусственных абортов [RR=1,19 (1,09–1,30)], осложнения после абортов [RR=1,23 (1,13–1,33)].

Более высокая частота возникновения РТМ отмечена при следующих заболеваниях органов репродуктивной системы: фиброзно-кистозная болезнь [RR=1,26 (1,17–1,36)], воспалительные процессы гениталий (кольпит, цервицит [RR=1,40 (1,31–1,50)], хронический сальпингоофорит [RR=1,66 (1,52–1,82)], хронический эндометрит [RR=1,92 (1,78–2,08)], полипы цервикального канала и полости матки [RR=1,41 (1,32–1,50)], гиперплазия эндометрия [RR=1,22 (1,10–1,36)], миома тела матки [RR=1,84 (1,70–2,00)], кисты яичников [RR=1,25 (1,15–1,36)].

Отсутствие предохранения от беременности [RR=1,28 (1,18–1,38)], а также применение из способов контрацепции внутриматочной спирали [RR=1,35 (1,26–1,45)] определяют высокий риск развития РТМ. Отсутствие предохранения от беременности в группе больных определяет высокий процент абортов – 80,4 % в анамнезе, что обуславливает гормональный дисбаланс, ведущий к прогестерон-дефицитным состояниям и злокачественной трансформации в теле матки. Применение внутриматочной контрацепции провоцирует хроническое воспаление эндометрия, что может служить фоном для возникновения злокачественных новообразований.

Семейное положение – вдова [RR=1,25 (1,15–1,35)], число браков – 2 [RR=1,18 (1,08–1,28)], бытовые и материальные конфликтные ситуации в семье [RR=1,23 (1,14–1,33)], алкоголизм супруга [RR=1,35 (1,25–1,47)] являются статистически значимыми при-

знаками, повышающими относительный риск развития РТМ. При оценке признаков, характеризующих половую активность, получено, что отличительной чертой больных РТМ явилось пониженное половое влечение [RR=1,19 (1,10–1,29)] или полное его отсутствие [RR=1,21 (1,11–1,32)], число сексуальных партнеров – 2–3 [RR=1,44 (1,35–1,55)], отсутствие половой жизни в течение последних 5 лет, предшествующих болезни [RR=1,21 (1,12–1,32)], более раннее прекращение половой жизни (в возрасте 50–59 лет) [RR=1,31 (1,22–1,41)].

Определены значимые признаки среди лабораторных показателей крови, повышающие вероятность возникновения РТМ: уровень гемоглобина в пределах 110–119 г/л [RR=1,40 (1,31–1,50)], содержание гематокрита меньше 36 % [RR=1,15 (1,05–1,31)], СОЭ 20 мм/час и выше [RR=1,55 (1,48–1,61)], количество лейкоцитов свыше $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [RR=1,45 (1,37–1,53)], количество тромбоцитов менее $200 \cdot 10^9/\text{л}$ [RR=1,41 (1,32–1,50)]. Анализ данных лейкоцитарной формулы показал высокий RR при уровне эозинофилов 3 % и выше [RR=1,68 (1,58–1,78)], сегментоядерных нейтрофилов 70 % и выше [RR=1,52 (1,44–1,60)], лимфоцитов ниже 20 % [RR=1,46 (1,38–1,54)] и моноцитов ниже 3 % [RR=2,49 (2,39–2,60)]. При изучении биохимических показателей крови установлено повышение RR при содержании глюкозы 5,6 ммоль/л и более [RR=1,76 (1,69–1,83)] и натрия ниже 140 ммоль/л [RR=1,37 (1,27–1,47)].

С целью определения алгоритма прогнозирования вероятности возникновения РТМ использовался корреляционный анализ и дискриминантная функция. Из представленных в анкете 116 факторов методом определения относительного риска и их доверительных интервалов были выделены 75 наиболее значимых, оказывающих влияние на риск возникновения РТМ, которые в дальнейшем использовались для построения решающего алгоритма. У 75 факторов, включающих 281 признак, были найдены коэффициенты корреляции (r), каждое значение признака отражало степень его влияния на возникновение и развитие РТМ.

Признаки, имеющие статистически значимые положительные коэффициенты корреляции ($r > 0,3$), оказывающие наибольшее влияние на возможность возникновения РТМ:

1. Преимущественно животный характер питания.
2. Малоподвижный образ жизни.

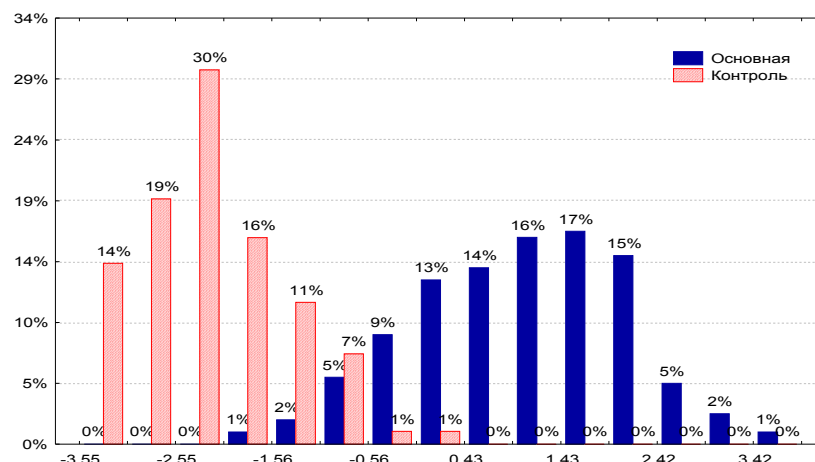


Рис. 1. Соотношение значений канонической дискриминантной функции (интегральных показателей) в исследуемых группах

3. Первая миграция в возрасте 12–14 лет.
4. Регулярные скудные менструации (до 4 дней).
5. Маточные кровотечения в перименопаузе и менопаузе.
6. Хронический эндометрит.
7. Миома тела матки.
8. Моноциты 3 % и ниже.
9. Глюкоза 5,6 ммоль/л и более.

Признаки, имеющие статистически значимые отрицательные значения коэффициентов корреляции ($r < -0,3$), оказывали протекторное влияние на возможность возникновения РТМ:

1. Возраст при первой миграции до 12 лет.
2. Систолическое артериальное давление ниже 129 мм рт. ст.
3. Смешанный способ контрацепции.
4. Повышенное либидо.
5. Интенсивность половой жизни за последние 5 лет 2–4 раза в нед.

В связи с большим количеством анализируемых признаков, достоверно отличающихся по частоте у больных РТМ, использовался один из методов многомерной статистики – дискриминантный анализ, который позволяет установить различия между двумя группами по нескольким признакам различных факторов с целью получения единого цифрового выражения множественных различий, позволяющих отно-

сить наблюдаемый объект к группе повышенного риска или к группе отсутствия риска.

На основе **дискриминантного анализа** выделены наиболее **значимые признаки**, оказывающие влияние на риск развития РТМ: употребление крепких спиртных напитков, стрессовые ситуации, связанные со смертью родственников, заболевания репродуктивных органов: хронический эндометрит, миома тела матки, дисфункциональные маточные кровотечения в перименопаузе и менопаузе. Отмечены также признаки, препятствующие возникновению РТМ: систолическое артериальное давление ниже 129 мм рт. ст., отсутствие стрессовых ситуаций, смешанный способ контрацепции, уровень глюкозы ниже 5,5 ммоль/л.

С помощью метода дискриминантного анализа были определены коэффициенты стандартизированной функции и коэффициенты канонической функции классификации, позволяющие определить интегральные показатели, средние значения показателей в основной и в контрольной группах. Распределение показателей канонической дискриминантной функции в группе больных РТМ было следующим: от –2,05 до 3,91, из них 94 % значений интегральных показателей находились в интервале от –1,06 до 2,92. Среднее значение составило 1,04, а среднее квадратичное отклонение – 1,09. Распределение показателей канонической дискриминантной функции в контрольной

группе было следующим: от $-3,55$ до 0 , из них 91% в интервале от $-3,55$ до $-1,06$. Среднее значение составило $-2,21$, а среднее квадратичное отклонение $-0,76$. Сопоставление интегральных показателей канонической дискриминантной функции в основной и контрольной группах определяет возможность относить конкретного человека к группе риска с возможным отсутствием или наличием РТМ (рис. 1).

Результаты проведенного дискриминантного анализа позволяют более точно оценить полученную методику и добиться правильного предсказания наличия или отсутствия у пациентки РТМ на основании экзогенных, эндогенных факторов и морфологических, биохимических показателей крови при чувствительности метода $90,9\%$, специфичности $-94,9\%$, диагностической точности $-92,2\%$. На основании полученных результатов была разработана компьютерная программа для формирования групп повышенного риска РТМ, что послужит основой для проведения массовых профилактических осмотров (скрининга) с целью ранней диагностики данной опухоли. Это позволит ограничить группу лиц, подлежащих дальнейшему инструментальному обследованию и мониторингу.

Таким образом, многофакторный анализ связи экзогенных, эндогенных факторов и лабораторных показателей крови с раком тела матки и интегральная оценка их воздействия путем определения коэффициентов канонической функции дискриминации при формировании групп риска позволяют достигнуть чувствительности метода $-90,9\%$, специфичности $-94,9\%$, диагностической точности $-92,2\%$. При формировании групп риска целесообразно учитывать значимые различия в частоте экзогенных и эндогенных факторов у больных раком тела матки и лиц, не страдающих злокачественными опухолями, обусловленные профессией, неблагоприятием окружающей среды и вредными привычками, уровнем дохода, образом жизни, конституцией, перенесенными болезнями и злокачественными заболеваниями у родственников, функциональными и органическими нарушениями в репродуктивной системе и т.д. Для формирования группы риска при раке тела матки наибольшее значение имеют факторы, значимость которых установлена в результате корреляционного и дис-

криминантного анализом: преимущественно животный характер питания, малоподвижный образ жизни, возраст при первом переезде $12-14$ лет, маточные кровотечения в менопаузе, хронический эндометрит, миома тела матки, моноциты менее 3% , глюкоза $5,6$ ммоль/л и более. Разработанная нами компьютерная программа на основе интегральной оценки экзогенных, эндогенных факторов и показателей крови может служить основой для выявления контингента женского населения, имеющего повышенный риск заболеть раком тела матки, с последующим инструментальным обследованием и наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Н.Н., Константинова М.М. Краткое руководство по диагностике и стадированию рака в развитых и развивающихся странах. СПб., 2001. 106 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989. 463 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Дильман В.М. Гинекологическая онкология. М.: Медицина, 1983. 112 с.
5. Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия. Клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение / Под ред. А.Ф. Цыба. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2002. 104 с.
6. Писарева Л.Ф., Мельник А.А., Одинова И.Н., Мартынова Н.А. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 1. С. 56–71.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
8. Хаджимба А.С. Характеристика клинического течения заболевания и эндокринно-обменных нарушений при рецепторнегативном раке эндометрия: Автореф. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 27 с.
9. Чарквиани Л.И. Эпидемиология рака шейки и тела матки и перспективы общей диспансеризации // Ранняя диагностика, лечение предопухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения: Сб. тезисов докладов Всесоюзного симпозиума. Л., 1985. С. 172–174.
10. Barakat R.R., Greven K.M., Markman M. Endometrial cancer // Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Medical, Surgical and Radiation Oncology. 6th edition. PRR, 2002. P. 419–437.
11. Hormonal contraception and postmenopausal hormone therapy // IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. 1999. Vol. 72. 660 p.
12. Liao C.K., Rosenblatt K.A., Schwartz S.M., Weiss N.S. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and

their descendants // *Cancer Causes Control*. 2003. № 14. P. 357–360.

13. *Parkin D.M.* The global burden of cancer // *Cancer Biol*. 1998. Vol. 8. P. 219–235.

14. *Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J.* Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // *Int. J. Cancer*. 1993. № 54. P. 594–606.

15. *Parkin S.L. et al.* Cancer statistics // *C.A. Cancer J. Clin*. 1996. № 46. P. 5–28.

16. *Persson I., Adami H.-O., Eklund G. et al.* The risk of endometrial neoplasia and treatment with estrogens and estrogen – progestogen combinations // *Acta Obstet. Gynecol. Scandinavica*. 1986. Vol. 65, № 3. P. 211–217.

17. *Vecchia La C., Decarli A., Fasoli M., Jentile A.* Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer // *Cancer*. 1986. Vol. 57, № 6. P. 1248–1253.

18. *Yu H., Harris R.E., Gao Y.T. et al.* // *Int. J. Epidem.* 1991. Vol. 20. P. 76–81.