

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

¹Васильев Леонід Якович,
^{1,2}Радзішевська Євгенія Борисівна,
^{1,2}Вікман Ян Едуардович,
¹Тарасова Оксана Миколаївна,
¹Насонова Алла Миколаївна,
¹Пономарьов Ігор Миколайович,
¹Шутов Сергій Владиславович,
¹Сухіна Олена Миколаївна

¹ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків,

²Харківський національний
медичний університет

Можливі аспекти впливу спеціального лікування на появу других пухлин у онкологічних хворих

Possible aspects of special treatment influence on development of second tumors in cancer patients

Цель работы: Выяснение возможных аспектов влияния специального лечения на появление вторых опухолей методами статистической обработки массивов электронных данных катамнеза онкологических больных, которые лечились в клинике ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины».

Материалы и методы: Анализировали выборку, которая содержала 322 формализованных историй болезни с подробным описанием проведенного лечения. Выборка была поделена на следующие группы: ВО — вторые опухоли (основная группа — больные, у которых вследствие лечения были вторые опухоли); МО — метастатические опухоли (группа положительного контроля — больные с отдаленными последствиями метастатической опухоли); БП — без последствий — больные без негативных последствий лечения. Использовались методы поиска скрытых знаний и методы непараметрической статистики с помощью статистической среды Statistica и программы DataMining. Исследование проводили путем сравнения группы ВО с группами МО и БП. Основными направлениями поиска отличий между группами были характеристики хирургического, лучевого и химиолечения.

Результаты: Достоверно установлено, что гемотрансфузии во время хирургического лечения повышают риск появления вторых опухолей. На фоне отсутствия разницы между количеством курсов лучевого лечения группа больных со вторыми опухолями характеризовалась большей очаговой дозой на каждом участке облучения при меньшем общем количестве таких участков. Для больных этой группы, если первой нозологией был рак грудной железы, типичным является облучение участка регионарных лимфоузлов, а не послеоперационного поля. Больные вторыми раками получали менее длительный, но более токсичный курс химиотерапии и часто лечились алкилирующими агентами (особенно комплексными соединениями платины). Для них было характерным использование ингибиторов митоза (виналкалоидов) и отсутствие в схемах лечения антибиотиков.

Выводы: Использование специальных приемов обработки катамнестических данных онкологических больных позволило обнаружить влияние ряда факторов хирургического лечения, химиолечения и лучевой терапии на появление вторичных опухолей в будущем.

Ключевые слова: онкологические заболевания, вторичные опухоли, лучевое лечение, химиолечение, хирургическое лечение, статистический анализ.

Мета роботи: З'ясування можливих аспектів впливу спеціального лікування на появу других пухлин методами статистичної обробки масивів електронних даних катамнезу онкологічних хворих, що лікувалися у клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Матеріали і методи: Аналізувалася вибірка, яка містила 322 формалізовані історії хвороби із детальним описом проведеного лікування. Вибірка розподілялася на такі групи: ДП — другі пухлини (основна група — хворі, які мали віддаленими наслідками лікування другі пухлини); МП — метастатичні пухлини (група позитивного контролю — хворі, які мали віддаленими наслідками метастатичні пухлини); БН — без наслідків — хворі, які не мали негативних наслідків

Objective: To determine the possible aspects of the impact of specific treatment on the appearance of other tumors using the methods of statistical processing of electronic data of case histories of cancer patients treated in the clinic of S.P. Grigoriev Institute for Medical Radiology.

Material and Methods: A sample containing 322 formal case history with a detailed description of the treatment was analyzed. The sample was distributed into the following groups: ST - second tumor (study group - patients who had second tumors as a long-term effects of treatment); MT - metastatic tumor (positive control group - patients who had metastatic tumor as long-term effects), WC - without consequence - patients who had no adverse effects of treatment. Methods to find hidden knowledge and methods of nonparametric statistics with Statistica statistical environment and DataMining software were used. The study was conducted by comparison of groups of ST and MP, WC. The main directions of the search of differences between the groups were characteristics of surgery, radiation and chemotherapy.

Results: It was significantly determined that blood transfusion during surgery increased the risk of second tumors. In the absence of difference between the number of courses of radiation treatment, the group of patients with second tumors was characterized by higher focal dose to each area at a lower total number of such areas. In patients in this group if the first nosology was breast cancer, typical was irradiation of regional lymph nodes, but not post-operative field. The patients with second cancers had less long, but more toxic course of chemotherapy and were often treated with alkylating agents (especially complex compounds of platinum). The use of mitosis inhibitors (vinyl alkaloids) and absence of antibiotics in treatment regimens were characteristic.

Conclusion: The use of special techniques of processing follow-up data of cancer patients revealed the influence of some factors of surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy on the appearance of secondary tumors in the future.

Key words: cancer, secondary tumors, radiation therapy, chemotherapy, surgical treatment, statistical analysis.

лікування. Використовувалися методи пошуку прихованих знань та методи непараметричної статистики за допомогою статистичного середовища Statistica та програми DataMining. Дослідження проводилося шляхом порівняння групи ДП із групами МП та БН. Основними напрямками пошуку відмінностей між групами були характеристики хірургічного, променевого та хемолікування.

Результати: Вірогідно встановлено, що гемотрансфузії під час хірургічного лікування підвищують ризик появи других пухлин. На фоні відсутності різниці між кількістю курсів променевого лікування, група хворих із другими пухлинами характеризувалася більшою осередковою дозою на кожній ділянці опромінення при меншій загальній кількості таких ділянок. Для хворих цієї групи, якщо першою нозологією був рак грудної залози, типовим є опромінення ділянки регіонарних лімфовузлів, а не післяопераційного поля. Хворі на другі раки мали менш тривалий, але більш токсичний курс хемотерапії та часто лікувалися алкілувальними агентами (особливо, комплексними сполуками платини). Характерним для них було використання інгібіторів мітозу (віналкалоїдів) та відсутність антибіотиків у схемах лікування.

Висновки: Використання спеціальних прийомів обробки катанестичних даних онкологічних хворих дозволило виявити вплив деяких чинників хірургічного лікування, хемолікування та променевої терапії на появу вторинних пухлин у майбутньому.

Ключові слова: онкологічні захворювання, вторинні пухлини, променеве лікування, хемолікування, хірургічне лікування, статистичний аналіз.

Множинні, зокрема метакронні пухлини (МП), є однією з актуальних і недостатньо розв'язаних проблем онкології. Причини утворення МП односторонньо не виявлені. Чинниками, що, можливо, сприяють розвиткові полінеоплазій, вважають гормональний фактор, спадковість, використання у протоколах лікування першої пухлини певних лікувальних агентів (радіації, цитостатиків тощо). Думки дослідників з цього приводу є численними та, часто, суперечливими.

Метою дослідження, що пропонується, було проведення аналізу за допомогою математичної статистики [1, 2] впливу спеціальних методів лікування на появу других раків, на основі використання електронного варіанту даних катанестично хворих, що проходили спеціальне лікування у клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Методика дослідження

Дані для дослідження накопичувалися у вигляді електронної бази даних та оброблялися за допомогою статистичного пакета загального призначення STATISTICA 6.

База даних мстила в електронному вигляді інформацію з 322 історій хвороби з різними наслідками лікування: друга пухлина (ДП), метастатична пухлина (МП), без негативних наслідків протягом 10 та більше років після лікування (БН). Група без наслідків переважно складалася з хворих на рак грудної залози (РГЗ), тому за текстом інколи позначається як БН РГЗ. Окремо розглядалася група хворих на РГЗ, у яких виникли другі пухлини (ДП РГЗ).

Результати та їх обговорення

Інформація, що зберігається у структурованому та формалізованому вигляді, накопичувалася у такий спосіб.

Формування протоколу спеціального лікування починалося з опису виду оперативного втру-

чання: не проводилося/звичайне, резекція/звичайне, ектомія/звичайне, екстирпація/звичайне, ампутація/звичайне, екзартикуляція/розширене, злімфатичними вузлами (ЛВ) другого й третього етапів метастазування (N_2, N_3) / комбіноване, 2–3 органи та ЛВ першого порядку (N_1) / комбіновано-розширене (2–3 органи та ЛВ N_2, N_3).

Особливу увагу було приділено опису променевого лікування. Послідовно давалися відповіді на такі питання:

- вид променевої терапії (ПТ) — не описано/не проводилася/ дистанційна гамма-терапія (ДГТ) / ДГТ та модифікатор/ ДГТ та АГАТ/ ДГТ та АГАТ і модифікатор/ АГАТ/ АГАТ та модифікатор;

- джерело іонізуювальних випромінень — не описано / 32-P / 90-SR / 204-T / 60-Co / 137-Cs / 192-Ir / 198-AU / 131-I;

- чи застосовувалися модифікатори? — не відомо/ не застосовувалися/ 5 FU/ інше;

- опис полів опромінення: фракції (не описано / дрібні (2 Гр) / середні (3–5 Гр) / великі (6–10 Гр)); кількість фракцій; сумарна осередкова доза (СОД); назва ділянки; розмір поля (см); глибина осередку (см). Загалом допускається опис до 4 полів.

У літературі наводяться дані про різний радіологічний вплив «великих» доз на «малі» поля опромінення та «малих» доз на «великі» поля. Цей факт спонукав нас ввести додатковий показник, що характеризує питому поглинуту дозу як співвідношення $СОД/V$, де СОД — сумарна осередкова доза (Гр), V — об'єм опроміненої ділянки ($см^3$), що розраховувався як добуток розміру поля опромінення на глибину осередку. Сума таких показників, розрахованих для кожного з полів, дає певне уявлення про фактор (загальна

доза опромінення та загальний об'єм опромінення).

Бази даних містять досить вагомий блок, що описує вплив радіації на організм хворого:

- загальні променеві реакції — слабкість/запаморочення/втрата апетиту/нудота/лейкопенія/лімфоцитопенія/тромбоцитопенія/реакції відсутні;

- місцеві променеві реакції — еритема/сухий радіоепідерміт/ексудативний радіоепідерміт/езофагіт/цистит/ентероколіт/кольпіт/ректит/реакції відсутні;

- наявність пігментації — гіперемії/пігментації/гіперпігментації/не спостерігалось;

- ранні променеві ушкодження (до 3 міс. по закінченні лікування) — гострий променевий некроз, променева виразка/некроз слизової порожнини рота/некроз слизової оболонки кишечника/некроз сечового міхура/променевий езофагіт/променевий пневмоніт/променевий ентоколіт/променевий цистит/не спостерігалось;

- пізні променеві ушкодження (після 3 міс. після променевої терапії) — гострий променевий некроз, променева виразка/некроз слизової порожнини рота/некроз слизової кишечника/некроз сечового міхура/променевий езофагіт/променевий пневмоніт/променевий ентоколіт/променевий цистит/не спостерігалось.

Наприкінці блоку з'ясовується питання, чи існує друга пухлина в зоні променевих ушкоджень, викликаних променевим лікуванням першого новоутвору.

Зважаючи на можливість проведення як доопераційної, так і післяопераційної ПТ, у базі даних передбачено дві повні серії наведених запитань.

Як відомо, ризик розвитку других злоякісних новоутворів після перенесеного лікування істотно підвищується внаслідок впливу мутагенного ефекту хемолікування. Саме тому при створенні бази даних ми приділили суттєву увагу опису хемотерапії (ХТ) та заклали потенційну можливість охарактеризувати до 10 курсів лікування.

Велика кількість варіантів поєднання хемопрепаратів у схемах лікування висуває проблему формалізації цієї інформації, яку ми спробували розв'язати шляхом опису того самого питання за кількома напрямками. Так, наприклад, для з'ясування комбінації препаратів поліхемотерапії висвітлюються такі питання:

- схеми ХТ: CAF; CAMF; CMF; AV; AVP; CMFVP; FOAM; CAP; VCMFt; CF; CVF; MFC; PCV; ABV; CBV; PFB; PFCB; PC; PCV; PBC; PVBC; CFP — довідник може поповнюватися;

- перелік препаратів — препарати схеми, які записуються словами. Ця інформація накопичується для уникнення непорозумінь та вирішення можливих питань;

- наявність у схемі основних груп препаратів, а саме:

- алкілувальних агентів (не застосовувалися/хлоретиламіни/азириди/ефіри дисульфонової кислоти/похідні нітрозосечовини/сполуки платини/тріазини);

- антиметаболітів (не застосовувалися/антагоністи фолієвої кислоти/інгібітори тимілатсинтези/антагоністи піримідину/антагоністи пуринів/інгібітори рибонуклеозидредуктази);

- антибіотиків (не застосовувалися/актиноміцини/антрацикліни/антрацендіони/флеоміцини/похідні ауроелової кислоти/інші);

- інгібіторів мітозу (не застосовувалися/він-калкалоїди/таксани);

- інгібіторів топоізомераз ДНК (не застосовувалися/інгібітори топоізомерази-1/інгібітори топоізомерази-2/подофілотоксини);

- бісфосфонатів (не застосовувалися/бісфосфонати).

Широкий спектр питань відображує також проблему побічних наслідків хемолікування. Насамперед ставлять питання щодо інформації про ступінь токсичності (1–4) та час появи небажаних ефектів (безпосередні (одна доба)/близькі (7–10 діб)/відстрочені (понад 10 діб)). Наступні питання характеризують шкідливий вплив на органи та їх системи:

- ураження шлунково-кишкового тракту — не спостерігалось/інформації немає/стоматит/езофагіт/гастрит/ентероколіт/дисбактеріоз/нудота/анорексія/ураження печінки/підвищення рівня білірубіну/підвищення АлТ або АсТ/підвищення рівня лужної фосфатази;

- ураження серця — не спостерігалось/інформація не аналізувалася/падіння рівня АТ/синусова тахікардія/аритмія/болі в ділянці серця/міокардит/перикардит/лівошлуночкове порушення/інфаркт міокарда/пізня тахікардія/пізня задишка/пізне збільшення розмірів серця;

- ураження нирок — не спостерігалось/інформація не аналізувалася/підвищення залишкового азоту або креатиніну крові/протеїнурія (білок, гіалінові циліндри в сечі)/гематурія (еритроцити в сечі)/лейкоцитурія (лейкоцити в сечі);

- ураження системи крові — не спостерігалось/інформація не аналізувалася/зниження рівня гемоглобіну (анемія)/зниження рівня лейкоцитів (лейкопенія)/зниження рівня гранулоцитів/зниження рівня тромбоцитів (тромбоцитопенія)/кровотечі.

За таким планом описуються всі проведені курси ХТ і наприкінці запитується про загальну тривалість їх усіх разом (у місяцях).

Серед 322 історій хвороби об'єднаної групи (ДП та МП і БН) пацієнтів, що містили інформацію про те, чи використовувалися гемотрансфузії, позитивну відповідь мали 26 історій, які за групами розподілялися таким чином: 18 (26 %) — група ДП, 4 (6,7 %) — група МП, 4 (3,8 %) — група БН. За критерієм χ^2 Пірсона залежність близька до вірогідної ($p = 0,06410$).

У групі хворих на РГЗ тенденція така ж сама: при сумісному аналізі груп ДП РГЗ та БН РГЗ (175 осіб) з'ясувалося, що гемотрансфузію проводили 8 особам і всі вони належали до групи ДП РГЗ (КХП, $p = 0,005540$).

Таким чином, проведення гемотрансфузій під час лікування перших пухлин підвищує ризик виникнення других.

Вплив ПТ на появу вторинних пухлинних процесів, на перший погляд, очевидним не був. На рисунку 1, що характеризує променеве навантаження під час лікування шляхом зіставлення кількості повних курсів ПТ, спостерігається протилежна тенденція: серед хворих, які не отримували променевого лікування, більшість мали як віддалені наслідки ДП, а в переважній кількості хворих із двома курсами ПТ результатом були віддалені метастази, але не другі пухлини.

Порівняння з негативним контролем у межах групи з РГЗ загалом мало таку ж саму тенденцію (рисунок 2).

Таким чином, з огляду на загальне променеве навантаження, не можна зробити висновків про вторинний (спровокований лікуванням) характер ДП.

Однак ретельніший аналіз показав деякі відмінності у потужнісних характеристиках промене-

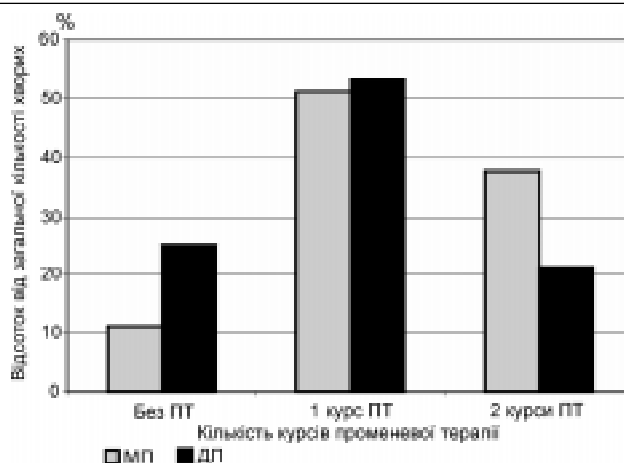


Рисунок 1. Наслідки лікування хворих об'єднаної групи (ДП та МП) залежно від кількості курсів проведеного променевого лікування

Fig. 1. Consequences of the combined group treatment (ST and MT) depending on the number of radiotherapy courses

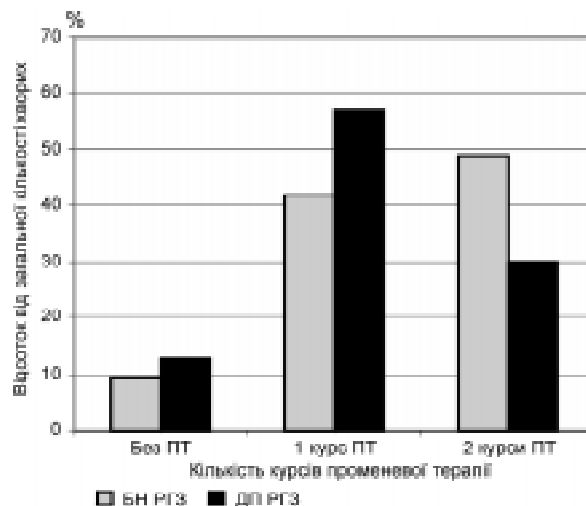


Рисунок 2. Наслідки лікування хворих на РГЗ об'єднаної групи (ДП РГЗ та БН РГЗ) залежно від кількості курсів проведеного променевого лікування

Fig. 2. Consequences of treatment for BC of the combined group (ST BC and CWNC BC) depending on the number of radiotherapy courses

невого лікування. Як відмічалось вище, для представлення результатів променевого лікування хворих було зарезервовано два тотожних блоки — доопераційної та післяопераційної терапії. У випадку відсутності другого блоку (використовували або лише доопераційну ПТ, або лише післяопераційну ПТ, або лише ПТ без операційного втручання) заповнювався тільки перший блок. У кожному блоці можна описати до 4 полів опромінення з характеристиками ділянки тіла, СОД та (за наявності повного протоколу променевого лікування) геометрії поля, що підлягало опромінюванню.

При порівнянні цих параметрів у групах ДП і МП, по-перше, з'ясувалося, що, з огляду на харак-

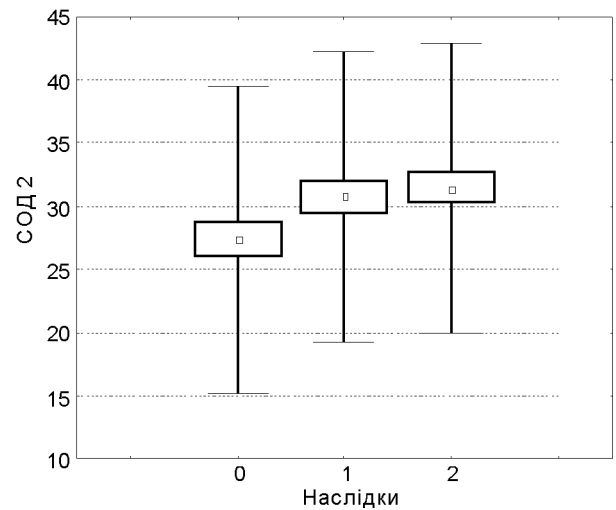
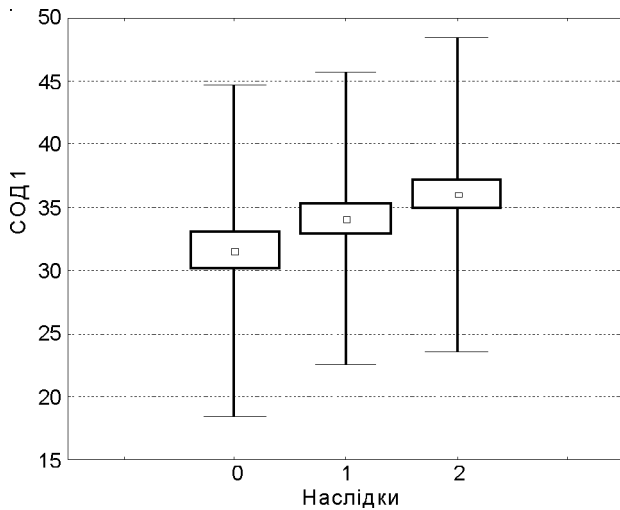


Рисунок 3. Сумарна осередкова доза на першу (ліворуч) та другу (праворуч) ділянки при проведенні першого курсу променевої терапії у групах: 0 — БН, 1 — МП, 2 — ДП (середні значення, стандартні похибки, стандартні відхилення). Тут і далі: фрагмент програмного протоколу Statistica 6.0; по вертикалі — сумарна осередкова доза; по горизонталі — наслідки лікування.

Fig. 3. The total focal dose on the first (left) and second (right) areas during the first course of radiation therapy in groups: 0 — CWNC, 1 — MT, 2 — ST (mean, standard error, standard deviation). Hereinafter: Sample protocol Statistica 6.0; vertical — total focal dose, horizontal — the effects of treatment.

теристичку фракцій (2 Гр, 3–5 Гр, 6–10 Гр), відмінностей між групами не було. Проте, у хворих групи ДП під час першої ПТ на першу та другу ділянки опромінення припадала найбільша, порівняно з групами БН та МП, сумарна осередкова доза (рисунок 3).

Загальний біологічний результат якоюсь мірою можна продемонструвати за допомогою графіків медіальних значень (рисунок 4).

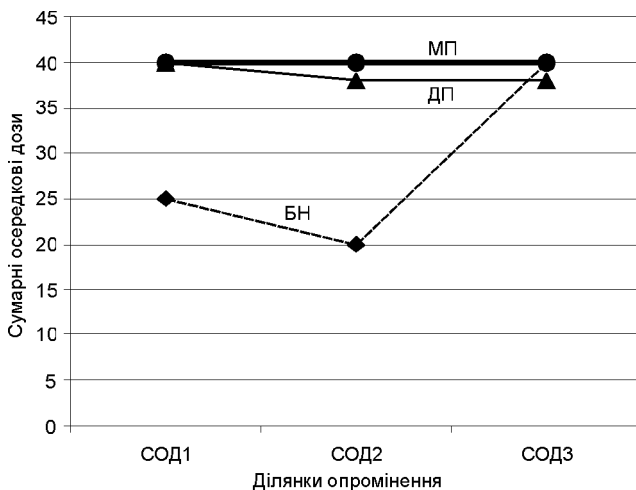


Рисунок 4. Графік медіальних значень СОД на трьох ділянках опромінення основної групи та груп контролю повної вибірки при першій променевої терапії

Fig. 4. Graph of medial values of TFD to the three areas of exposure of the main group and the controls of complete sampling during the first radiotherapy

Рисунок демонструє, що загалом група БН отримала менше, ніж групи МП і ДП, променеве навантаження, розподілене по трьох полях (зо-

нах) опромінення. Як було зауважено вище, у структурі бази даних можна описати до 4 полів опромінення при кожній ПТ. Кількість полів, які реально використовували в групах МП та ДП, вірогідно відрізнялася як при першій, так і при другій ПТ (рисунок 5), і становила, у середньому: при першій ПТ — 1,9 поля у групі МП та 1,5 — в групі ДП; при другій ПТ — 0,7 поля у групі МП та 0,4 поля у групі ДП.

Підбиваючи підсумки, можна констатувати, що для групи ДП характерною є більша осередкова доза на кожній ділянці опромінення при меншій загальній кількості цих ділянок.

Звуження вибірки до такої, що складається з хворих на РГЗ групи ДП та групи негативного контролю, при статистичній обробці додатково дає вірогідність різниць щодо кількості фракцій опромінення першого поля (рисунок 6): приблизно 14 фракцій у групах ДПРГЗ та МПРГЗ і близько 10 фракцій у групі БНРГЗ.

Першим полем опромінення в обох групах переважно була ділянка післяопераційного поля (рисунок 7). Втім, для групи хворих, що лікувалися з приводу РГЗ (як першої пухлини), та тих, які в майбутньому не мали негативних наслідків, ділянка післяопераційного поля була, безперечно, доміантною (74,3%), порівняно із ділянками регіонарних лімфовузлів. Навпаки, хворі, в яких згодом виникли ДП, одержували більш потужне променеве навантаження на регіонарні ЛВ.

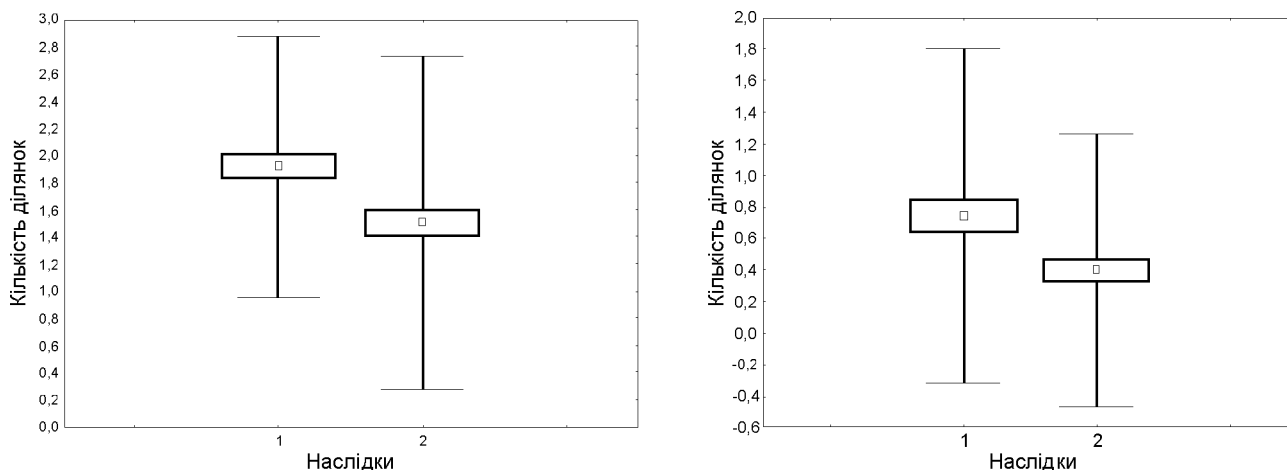


Рисунок 5. Порівняльна кількість полів опромінення: 1 — у групах МП; 2 — та ДП при проведенні першої (ліворуч) та другої (праворуч) променевої терапії ділянки (середні значення, стандартні похибки, стандартні відхилення)

Fig. 5. Comparative number of irradiation fields: 1 – in MT groups; 2 – and ST during the first (left) and second (right) radiotherapy to the area (mean, standard error, standard deviation)

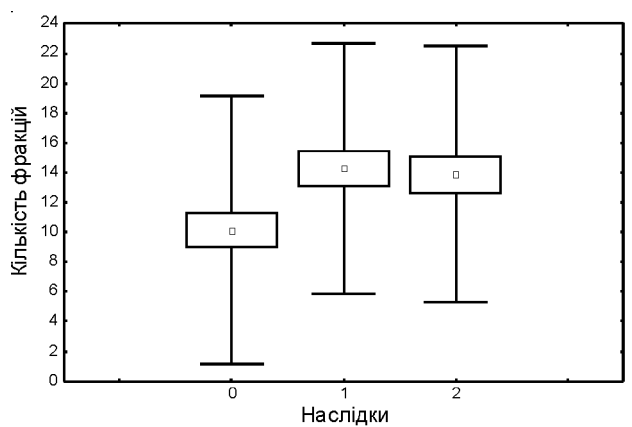


Рисунок 6. Кількість фракцій на першу зону опромінення при проведенні першого курсу променевої терапії в групах: 0 — БН РГЗ; 1 — МП РГЗ; 2 — ДП РГЗ (середні значення, стандартні похибки, стандартні відхилення)

Fig. 6. The number of fractions to the first exposure zone during the first course of radiation therapy in groups: 0 – CWNC BC, 1 – MT BC; 2 – ST BC (mean, standard error, standard deviation)

Тобто, за нашими спостереженнями, для хворих на РГЗ першочергове опромінення ділянки після-операційного поля, а не регіонарних ЛВ, зменшувало ймовірність появи ДП у майбутньому.

Підкреслимо, що цей висновок стосується лише хворих на перший рак грудної залози, але є характерним для обох курсів ПТ.

При аналізі хемолікування як можливого фактора ризику виникнення других пухлин, репрезентативними за обсягом вибірки, можна було вважати лише дані про перші два курси хемотерапії.

Статистично вірогідною була різниця між тривалістю першого курсу хемотерапії (ХТ) груп МП і ДП (критерій Манна–Уїтні, $p < 0,05$). Відмінність із групою БН мала характер тенденції (рисунок 8).

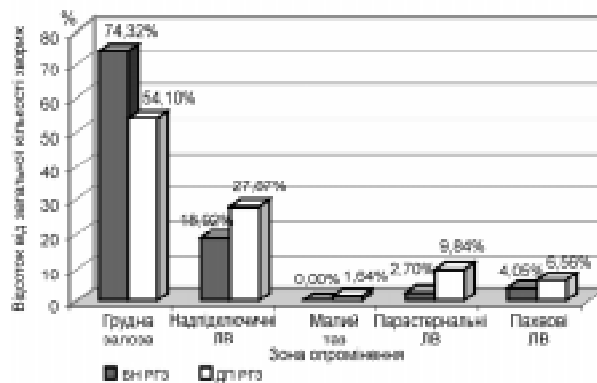


Рисунок 7. Розподіл зон опромінення при лікуванні хворих на РГЗ під час проведення першої променевої терапії

Fig. 7. Distribution of irradiation areas at BC treatment during the first radiotherapy

З рисунка 8 видно, що тривалість першого курсу ХТ у групі ДП складала в середньому 4 міс., у групі МП — 4,8 міс., у групі без ПТ — 5,2 міс.

При цьому дзеркально симетричною є залежність між групою та ступенем токсичності ХТ, наведена на рисунку 9. На жаль, на поточний момент залежність не має статистично вірогідного характеру через обмеженість історій хвороби, що містять однозначну інформацію про ступінь токсичності.

Певні розрахунки свідчать про вплив на виникнення ДП алкілювальних агентів узагалі та комплексних сполук платини зокрема, якщо останні використовувалися у парі з хлоретиламидами. Деяким особам (передусім хворим групи ДП) до-

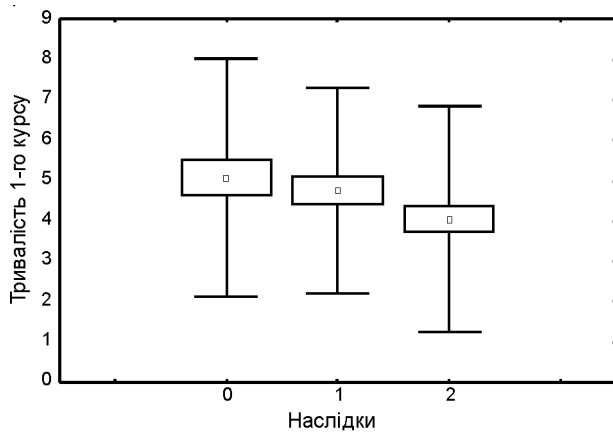


Рисунок 8. Тривалість (місяців) першого курсу хемотерапії у групах: 0 — БН; 1 — МП; 2 — ДП (середні значення, стандартні похибки, стандартні відхилення)

Fig. 8. Duration (months) of the first course of chemotherapy groups: 0 – CWNC, 1 – MT; 2 – ST (mean, standard error, standard deviation)

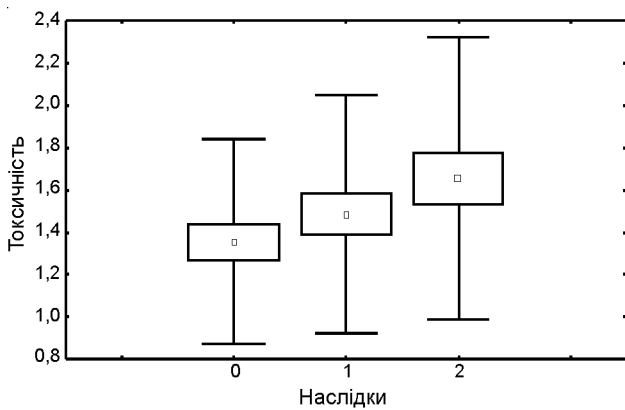


Рисунок 9. Токсичність першого курсу хемотерапії у групах: 0 — БН; 1 — МП; 2 — ДП (середні значення, стандартні похибки, стандартні відхилення)

Fig. 9. First chemotherapy course toxicity in groups 0 – CWNC, 1 – MT, 2 – ST (mean, standard error, standard deviation)

датково призначали другий препарат групи алкілювальних агентів. У переважній більшості то були комплексні сполуки платини. Згідно з критерієм χ^2 Пірсона, результати є статистично вірогідними. На діаграмі (гістограми — перший препарат та графік — другий препарат, рисунок 10) показано, що за відсотковим складом використаних алкілювальних агентів, найчисленнішими були хлоретиламіни (перший препарат схеми хемотерапії) та, у випадку використання додаткового препарату групи алкілювальних агентів, комплексні сполуки платини.

Докладніше (таблиця 1) можна твердити, що для лікування переважної більшості хворих усіх груп використовували алкілювальні агенти. У групі БН їх не застосовували тільки у 17 % випадків, у групі МП — у 3 %, у групі ДП — у 10 %

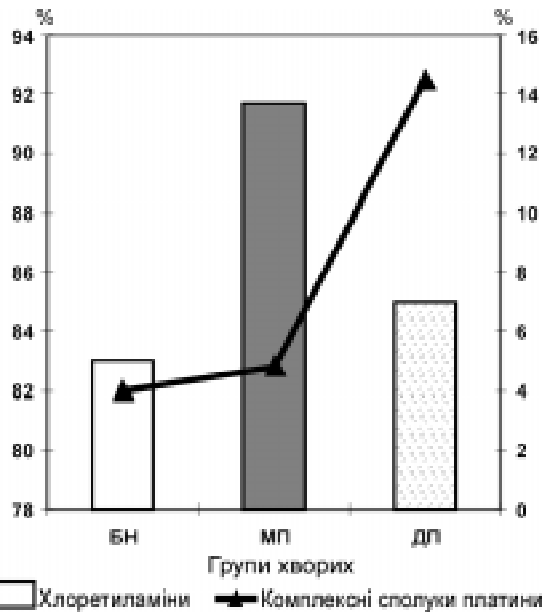


Рисунок 10. Діаграма використання алкілювальних агентів у схемах хемотерапії: гістограми — перший препарат, графік — другий препарат

Fig. 10. Diagram of using alkylating agents in chemotherapy protocols: histogram – the first drug, graph – the second drug

пацієнтів. Такими препаратами переважно були хлоретиламіни.

Таким чином, не можна відкинути гіпотезу про те, що у певній пропорції алкілювальні агенти можуть відігравати роль промоутера вторинного канцерогенезу. Можливо, це стосується комплексних сполук платини або супутніх препаратів інших фармакологічних груп. Для уточнення цього питання необхідно розширити вибірку спостережень.

На рівні статистичної вірогідності (КМУ, $p = 0,008497$) існує залежність між появою других пухлин та використанням інгібіторів мітозу (віналкалоїдів): у групі БН їх використовували у 6 % випадків (3 особи), у групі МП у 2 % (1 особа) та у групі ДП — у 15 % (12 осіб).

Крім того, привертає увагу факт, що під час хемотерапевтичного лікування переважна більшість хворих групи ДП не одержували антибіотиків (52 %, 43 особи), тоді як у групі БН їх не одержували 34 % (16 осіб), а у групі МП — 27 % (16 осіб). Результати статистично вірогідні (критерій Манна-Уїтні, $p = 0,005$).

Слід зазначити, що всі залежності, визначені вище, притаманні як для першого, так і для другого курсів хемотерапії, що є додатковим підтвердженням їх статистичної адекватності.

Частота використання алкілювальних агентів у схемах хемотерапії,
застосованих до хворих груп БН, МП та ДП
*Frequency of the use of alkylating agents in chemotherapy regimens applied to groups of patients
with CWNC, MT and ST*

Група	Не застосовувалися	Хлоретиламіни	Похідні нітрозосечовини	Комплексні сполуки платини	Триазини	Разом
Перший препарат схеми						
БН	8, 17 %	39, 83 %	0, 0 %	0, 0 %	0, 0 %	47
МП	2, 3 %	54, 92 %	1 2 %	2, 3 %	0, 0 %	59
ДП	8, 10 %	72, 87 %	0 0 %	1, 1 %	2, 2 %	83
Разом	18	165	1	3	2	189
Другий препарат схеми						
БН	45, 96 %	1, 2 %	—	1, 2 %	0, 0 %	47
МП	56, 95 %	0, 0 %	—	2, 3 %	1, 2 %	59
ДП	71, 85 %	1, 1 %	—	8, 10 %	3, 4 %	83
Разом	172	2	—	11	4	189

Висновки

1. Під час лікування 322 хворих, до 26 з них застосовували гемотрансфузію, у багатьох (18 осіб) згодом розвинулися другі пухлини. Таким чином, згідно з нашими спостереженнями, гемотрансфузія підвищує ризик появи других пухлин.

2. З огляду на загальне променево навантаження, яке характеризували кількістю променевих терапій у схемах лікування (одна чи дві), не можна зробити висновків про вторинний (спровокований лікуванням) характер других пухлин. Проте група останніх характеризувалася більшою осередковою дозою на кожній ділянці опромінення при меншій загальній кількості цих ділянок.

3. Для групи пацієнтів, що лікувалися з приводу РГЗ як першої пухлини та які у майбутньому не мали негативних наслідків, найбільш характерним є опромінення ділянки післяопераційного поля (74,3% хворих), а для тих з них, що мали у подальшому другі пухлини — ділянки регіонарних лімфовузлів.

4. Хворі на другі раки отримували менш тривалий, але, можливо, більш токсичний курс хемотерапії.

5. Не можна відкинути гіпотезу про те, що, у певній пропорції, алкілювальні агенти (особливо комплексні сполуки платини) відіграють роль промоутера вторинного канцерогенезу. Щоб з'ясувати це питання, необхідно розширити вибірки спостережень.

6. На рівні статистичної вірогідності існує залежність між появою других пухлин та використанням інгібіторів мітозу (віналкалоїдів). Крім того, привертає увагу, що під час хемопреновального лікування переважна більшість пацієнтів групи других пухлин не одержували антибіотиків.

Література

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – Изд. 3-е – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
2. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – Изд. 2-е. – М.: Изд-во ЛКИ, 2013. – 320 с.

Надходження до редакції 02.07.2013.

Прийнято 29.07.2013.

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