

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Л.Я. Васильєв,
Є.Б. Радзішевська,
Я.Е. Вікман,
Т.П. Якимова

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

Результати статистичної обробки масиву даних хворих із другими первинними пухлинами (Попереднє повідомлення)

The findings of statistical processing
of data about the patients
with second primary tumors
(Preliminary communication)

Цель работы: Проведение разведывательного статистического анализа электронных данных историй болезни групп больных со вторыми раками и пациентов с поздними метастатическими опухолями.

Материалы и методы: Отобраны и переведены в электронную форму истории болезни групп больных со вторыми раками и больных с поздними метастатическими опухолями, которые проходили лечение на базе клиники ГУ ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины на протяжении 1980–2003 годов. Проведен первичный статистический анализ накопленной информации методами непараметрической статистики с помощью статистического пакета Statistica.

Результаты: Установлен максимальный промежуток времени между первым и вторым раками и выдвинуты гипотезы о нозологических формах первой опухоли, которые чаще всего заканчиваются вторыми опухолями. Путем сравнения групп со вторыми раками и группы с метастатическими опухолями, сделаны предположения о продолжении заболевания раком при поражении парного органа, о зависимости появления второго рака от возраста пациентов, о влиянии гемотрансфузий, лучевого лечения и химиотерапии на появление метакронных опухолей.

Выводы: Использование современных информационных технологий и подходов доказательной медицины позволяет получать дополнительную информацию из имеющихся массивов данных, в частности, из информации о течении и исходе заболевания, содержащейся в историях болезни.

Ключевые слова: второй рак, метастатические опухоли, индуцированные опухоли, методы математической обработки.

Meta роботи: Проведення розвідувального статистичного аналізу електронних даних з історій хвороби груп хворих із другими раками й хворих із пізніми метастатичними пухлинами.

Матеріали і методи: Відібрано та конвертовано в електронну форму історії хвороби груп хворих із другими раками і хворих із пізніми метастатичними пухлинами, що проходили лікування на базі клініки ДУ ІМП ім. С.П. Григор'єва НАМН України протягом 1980–2003 років. Проведено первинний статистичний аналіз накопленої інформації методами непараметричної статистики за допомогою статистичного пакета Statistica.

Результати: Встановлено найтриваліший проміжок часу між першим й другим раками та висунуто гіпотези про нозологічні форми першої пухлини, що частіше за інші мали віддаленими наслідками другі пухлини. Шляхом порівняння групи із другими раками та групи із метастатичними пухлинами зроблено припущення про продовження захворювання на рак при ураженні парного органа, про залежність появи другого раку від віку пацієнтів, про вплив гемотрансфузій, променевого та хемолікування на появу метакронних пухлин.

Висновки: Використання сучасних інформаційних технологій та підходів доказової медицини дозволило одержати додаткову інформацію з традиційних масивів даних, зокрема, про перебіг захворювання, що міститься в історіях хвороби.

Ключові слова: другий рак, метастатичні пухлини, індуковані пухлини, методи математичної обробки.

У зв'язку з досягненнями комплексного обстеження та лікування хворих зі злоякісними пухлинами, а також унаслідок збільшення кількості одужань і тривалості життя збільшується кількість

других пухлин (ДП), що зумовлює проблему вчасної діагностики, лікування, прогнозу й формування критеріїв щодо їх розвитку та профілактики [1].

Можливим шляхом вивчення проблеми виникнення й розвитку других пухлинних та пізніх метастатичних новоутворів може бути аналіз даних катамнезу паперових історій хвороби. В ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України було розроблено інформаційну модель бази даних «Другі пухлини» для вводу та зберігання інформації про перебіг і лікування захворювання на рак у хворих, у яких виникла друга пухлина.

Методика дослідження

Для оптимізації роботи реєстратури та ведення архіву лікувального закладу в ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України з 1993 р. загальна реєстрація пацієнтів здійснюється крім паперового ще й в електронному вигляді. Відповідна електронна база даних «Реєстратура» містить загальні відомості про пацієнтів та їх хворобу, яка стала приводом для госпіталізації. Наявність такого електронного архіву дозволила проводити комп'ютерний відбір номерів тих паперових історій хвороби, що задовольняють умовам дослідження та можуть використовуватися для подальшої їх трансформації в електронну форму бази даних «Другі пухлини». Ця база, на відміну від даних бази «Реєстратура», створюється для суто наукових потреб і містить не лише загальні відомості про пацієнтів, а майже повну електронну версію паперової історії хвороби. Використання всебічних фільтрів для електронного відбору історій хвороби забезпечує максимальну рандомізацію інформації та виключає вплив «людського фактора» у формуванні масиву даних з погляду нозологічного складу вибірки, схем лікування першої пухлини тощо.

На першому етапі аналізу клініко-морфологічних особливостей других пухлин нами було вивчено дані групи хворих ДП обсягом 101 випадок, у яких виникли другі пухлини через 3 та більше років після проведення спеціального лікування першої пухлини. За контрольну використано групу позитивного контролю (ПК) з 94 осіб — хворих із пізніми метастатичними пухлинами. Дані було відібрано з історій хвороби за 1993–2010 роки.

Статистичний аналіз одержаних електронних даних проводили за допомогою пакета загального призначення Statistica, версія 6.0.

Під час статистичного аналізу інформації розраховували дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі: медіана й середнє значення як міри положення, стандартне відхилення й квартилі як міри розсіювання і мінімальне й максимальне значення як показник розкиду вибірки. Для опису якісної варіації традиційно використовували частоту появи ознаки. Для визначення розходжень між групами, оцінки міри залежності між змінними та дослідження впливу незалежної змінної на залежну застосовували методи непараметричної статистики: критерії Колмогорова–Смирнова, Манна–Уїтні, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, критерій Краскала–Уолліса й медіанний тест. Вірогідність розходжень між групами, представленими альтернативною варіацією, оцінювали точним методом Фішера [2, 3].

Аналіз катамнезу групи ДП дозволив встановити частоту різних локалізацій других пухлин та терміни їх клінічної появи.

Обсяг накопиченої інформації дав можливість провести деякі процедури розвідувального статистичного аналізу та одержати перші результати, викладені у статті.

Результати та їх обговорення

Найтриваліший проміжок часу між першою та другою пухлиною сягав 33 років. Першою пухлиною у цьому випадку був рак яєчників, другою — рак грудної залози. Інтерквартильний розмах (інтервал між 25-м та 75-м процентілями з 50% включно) показника проміжку часу між першою та другою пухлинами (тобто, найтипівіші значення ознаки) становив 3–8,5 року. Ліва межа інтервалу була зумовлена умовами відбору історій хвороби.

Розподіл хворих групи ДП за нозологічним складом других пухлин, їх частотою та терміном появи наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Частота, локалізація та проміжок часу між першою й другою пухлинами в групі ДП
Incidence, location, and time period between the first and second tumors in ST group

Код МКХ першої пухлини	Нозологія	Кількість випадків		Проміжок часу (років) між першою та другою пухлинами: медіана (верхній квартиль± нижній квартиль)
		абс.	%	
C50	ЗН* грудної залози (РГЗ)	61	60	5,4 (2,7÷7)
C54	ЗН тіла матки (РТМ)	6	5,9	3,9 (3÷7)
C19	ЗН ректосигмоїдного з'єднання кишечника (РРЗК)	5	5	3 (2,81÷5)
C56	ЗН яєчника (РЯ)	5	5	11 (6÷23)
C53	ЗН шийки матки (РШМ)	9	8,90	3,4 (3÷8)
C20	ЗН прямої кишки (РПК)	1	0,99	11
C73	ЗН щитоподібної залози (РЩЗ)	10	9,9	7 (2,6÷11)
C16	ЗН шлунка (РШ)	1	0,99	4,2
C18	ЗН ободової кишки (РОК)	1	0,99	2,3
C81	Хвороба Годжкіна (ХГ)	2	2	14,6
Разом		101	100	–

* ЗН — злоякісні новоутвори.

Відсотковий склад групи хворих із другими пухлинами за ознакою коду МКХ першої пухлини за період спостереження 1993–2010 рр.
Percentage of the patients with second tumors by ICD code of the first tumor within the observation period 1993–2010

Форма першої пухлини	Кількість випадків других пухлин	Загальна кількість випадків за термін спостереження	Відсоток других пухлин від загальної кількості в даній нозології, %
РГЗ	61	5525	1,1
РРЗК	5	346	1,4
РЯ	4	962	0,4
РЩЗ	10	3581	0,3
РШМ	9	991	0,9
РТМ	6	1723	0,3
РОК	2	792	0,3
РШ	1	524	0,2
ХГ	2	283	0,7

Інтерквартильний розмах віку хворих становив 48–66 років з медіаною 55 років, за ознакою статі в групі ДП домінували жінки (98%).

Найпоширенішими формами других пухлин були рак грудної залози (РГЗ) — 60%, рак щитоподібної залози — 9,9%, рак тіла матки (РТМ) — 5,9% та рак шийки матки (РШМ) — 8,9%. Для розуміння частоти вторинних новоутворів для кожної з нозологій більш коректними є відносні величини — відсоток від загальної кількості випадків у базі реєстрації (табл. 2).

З наведених даних можна побачити, що найчастіше другі пухлини виникали на фоні першого РРЗК (1,4%). Наступними за частотою були РГЗ (1,1%), РШМ (0,9%) та ХГ (0,7%). Враховуючи обмеженість кількості випадків, ці результати на поточний момент не можна вважати вірогідними, але цілком рандомізований склад вибірки дає можливість розглядати це положення як тенденції та періодично перевіряти в міру поповнення бази.

Другими раками у хворих на рак ректосигмоїдного відділу ободової кишки (5 випадків), були: два РТМ, РПК, РОК та РГЗ.

Якщо перша пухлина з'являлася в одному з парних органів (рак грудної залози, яєчника), то появу другої пухлини у другому органі було зафіксовано в 39% (у 26 з 66 випадків первинних раків парного органа). Таким чином, не можна твердити, що якщо перша пухлина вражала парний орган, то друга з'являлася, переважно, у парі до першої. Зокрема, щодо РГЗ відсоток розвитку пухлини у другій груді діагностовано у 43,1% (табл. 3).

Таблиця 3

Коди МКХ перших пухлин у хворих, що мали другою пухлиною РГЗ (58 осіб)
ICD codes of first tumors of the patients with second tumors of mammary cancer (58 patients)

Форма другої пухлини	Кількість випадків	Відсоток від загальної кількості, %
РТМ	12	20,69
РПК	2	3,45
РШМ	4	6,90
РОК	1	1,72
РЯ	5	8,62
РШ	1	1,72
РРЗК	1	1,72
РЩЗ	3	5,17
ЗН нирки	1	1,72
ЗН заочеревинного простору та очеревини	1	1,72
Лімфосаркома	1	1,72
РГЗ	25	43,10
Рак фаллопієвої труби	1	1,72
Разом	58	100

Взагалі РГЗ був найчастішим випадком других пухлин у накопиченій базі даних, що є результатом переважання хворих з цією формою раку серед лікованих у клініці інституту.

Як вже згадувалося, в електронній базі накопичуються дані двох груп: основної — з другими пухлинами та групи позитивного контролю (ПК) (другий новоутвір — пізні метастатичні пухлини). Нозологічний склад обох груп (табл. 4) є досить порівнюваним, що є додатковим підтвердженням рандомізованості вибірки.

Таблиця 4

Нозологічний склад груп ДП та ПК
Nosological composition of ST and PC groups

Форма першої пухлини	Група, кількість			
	ПК		ДП	
	Абс.	%	Абс.	%
РШ	-	-	1	1,0
РОК	1	1,06	1	1,0
РРЗК	2	2,13	5	5,0
РПК	2	2,13	1	1,0
Рак легенів	1	1,06	-	-
РГЗ	71	75,53	61	60,4
РШМ	2	2,13	9	8,9
РТМ	2	2,13	6	5,9
РЯ	1	1,06	4	4,0
Рак фаллопієвої труби	1	1,06	-	-
РЩЗ	11	11,70	10	9,9
ХГ	-	-	2	2,0
Разом	94	100	101	100

Як можна бачити, найбільш поширеною нозологією в обох групах є рак грудної залози, на другому місці — рак щитоподібної залози.

Порівняльний аналіз групи позитивного контролю ($n = 94$) та групи з метакронними солідними пухлинами ($n = 101$) виявив такі вірогідні відмінності.

Вік хворих з ДП був вірогідно меншим, ніж хворих групи ПК (медіана 49 років проти медіани 54 роки), тобто другі пухлини частіше з'являються у молодших пацієнтів.

При аналізі наслідків променевого лікування першої пухлини, ми взяли до уваги дані літератури про різний радіологічний вплив «великих» доз на «маленькі» поля опромінення та «маленьких» доз на «великі» поля [4] і ввели додатковий показник, що характеризує питому поглинуту дозу як співвідношення $СОД/V$, де $СОД$ — сумарна

отримана доза (Гр), V — об'єм опроміненої ділянки ($см^3$), яку розраховують як добуток розміру поля опромінення на глибину вогнища. Сума таких показників, розрахованих для кожного з полів, дає певну уяву про фактор (загальна доза опромінення) + (загальний об'єм опромінення). Недостатній обсяг накопичених даних доки ще не дає нам змоги говорити про вірогідність результатів, але, як можна бачити з табл. 5, медіана питомої поглинутої дози групи з метакронними пухлинами є більшою за аналогічну в групі з метастатичними пухлинами.

Статистично вірогідною ($p < 0,01$, критерій «хі»-квадрат) виявилася різниця між кількістю гемотрансфузій: 3,2% (3 особи) у групі ПК та 12% (12 осіб) у групі ДП. При цьому вірогідних відмінностей між нозологічними характеристиками первинних та других пухлин у пацієнтів цих груп не зафіксовано. Таким чином, не можна виключити факт впливу гемотрансфузій на появу других пухлин.

Серед хворих групи ПК радіонуклідну терапію не отримували ніхто, проте в групі ДП таких було 4 пацієнти: всі — з першою пухлиною в щитоподібній залозі, другим раком у трьох з них була пухлина грудної залози, у 1 пацієнтки — рак тіла матки. Проте, як можна побачити з табл. 4, кількість хворих із першим РЩЗ у групах ПК і ДП є майже однаковою. Таким чином, не можна виключити можливості впливу радіонуклідної терапії на появу других раків і це припущення потребує подальшої перевірки.

При проведенні першої променевої терапії у 4% (3 особи) хворих групи ДП розвинулася лейкопенія. Серед хворих групи ПК таких наслідків зафіксовано не було. Відмінність вірогідна, $p = 0,0340$ (критерій «хі»-квадрат). Одержані результати говорять про те, що ускладнення ПТ у вигляді лей-

Таблиця 5

Променева лікування, що проводилося в групах ПК та ДП
Radiation therapy in ST and PC groups

Наслідки	ПТ не проводили, кількість хворих	Доопераційна або післяопераційна ПТ, кількість хворих / медіана питомої поглинутої дози	Доопераційна та післяопераційна ПТ, кількість хворих / медіана питомої поглинутої дози	Разом
Метастатичні пухлини (група ПК)	11 (12 %)	49 (52 %) / 0,26	34 (36 %) / 0,175	94
Другі пухлини (група ДП)	26 (25,7 %)	52 (51,5 %) / 0,3	23 (22,8 %) / 0,181	101

копенії можуть свідчити про наявність підвищеного ризику появи ДП у майбутньому.

При аналізі результатів хемолікування перевіряли можливі статистично вірогідні відмінності щодо використання таких груп препаратів, як алкілозиви, агенти, антиметаболіти, антибіотики, інгібітори мітозу, інгібітори топоізомераз та бісфосфонати. Аналіз таблиць сполученості продемонстрував:

що серед хворих групи ДП протипухлинні антибіотики або не застосовували (у 50 % пацієнтів), або використовували антрациклін (48 % пацієнтів). Більшість хворих групи ПК (73 %) отримували саме його. Відмінності між відсотками статистично вірогідні (критерій «хі-квадрат»);

у групі ДП інгібітори мітозу використовували вірогідно частіше (критерій «хі-квадрат») порівняно з групою ПК (16% проти 1,7%).

Таким чином, згідно з результатами статистичного аналізу, при використанні протипухлинних антибіотиків, частота появи других раків знижується, а при використанні інгібіторів мітозу, навпаки, підвищується.

ВИСНОВКИ

1. В результаті статистичної обробки електронної бази даних історій хвороби пацієнтів із другими пухлинами та групи позитивного контролю (хворих із пізніми метастатичними пухлинами) визначено найтриваліший проміжок часу між першим та другим раком.

2. Встановлено, при яких нозологічних формах першого раку частіше за інші виникали другі пухлини.

3. Доведено зв'язок між появою других пухлин та деякими характеристиками перших пухлин, а також вплив на появу других пухлин де-

яких факторів спеціального лікування.

Література

1. Davids A. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11, novemb. 2006. – P. 78–83.
2. Дюк В., Самойленко А. *Data mining: учебный курс.* – СПб: Питер, 2002. – 386 с.
3. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных.* – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
4. Travis L.B. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 112–120.

Надходження до редакції 13.02.2012.

Прийнято 23.02.2012.

Адреса для листування:

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