

ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ АНАЛІЗУ ВПЛИВУ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ НА ПОЯВУ ДРУГИХ ПУХЛИН

Канд. мед. наук Л. Я. Васильєв, доц. Є. Б. Радзішевська*,
Я. Е. Вікман*, А. С. Солодовніков*

Державна установа «Інститут медичної радіології
ім. С. П. Григор'єва НАМН України»,

*Харківський національний медичний університет

Вивчався вплив протипухлинних методів лікування на появу других пухлин шляхом проведення статистичної обробки електронного масиву катamnестичних даних історій хвороби онкологічних хворих. З'ясовано, що схеми лікування із більшою кількістю канцерогенних чинників призводили до більш позитивних віддалених наслідків — найменша частота появи других пухлин та найбільша частота пацієнтів без негативних наслідків протягом понад 5 років.

Ключові слова: онкологічні захворювання, схеми спеціального лікування, віддалені наслідки, другі пухлини.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ПОЯВЛЕНИЕ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ

Канд. мед. наук Л. Я. Васильев,
доц. Е. Б. Радзишевская*, Я. Э. Викман*,
А. С. Солодовников*

Изучалось влияние противоопухолевых методов лечения на возникновение вторых опухолей путем проведения статистической обработки электронного массива катamnестических данных истории болезни онкологических больных. Доказано, что схемы лечения с большим количеством канцерогенных факторов приводили к более положительным отдаленным последствиям — наименьшая частота появления вторых опухолей и наибольшая частота пациентов без негативных последствий в течение более 5 лет.

Ключевые слова: онкологические заболевания, схемы специального лечения, отдаленные последствия, вторые опухоли.

USING MODERN INFORMATION TECHNOLOGY TO ANALYZE THE IMPACT SPECIAL TREATMENT TO THE EMERGENCE OF SECOND TUMORS

L. Ya. Vasiliev, E. B. Radzishvskaya*,
Ya. E. Wickman*, A. S. Solodovnikov*

In this paper, we studied the effect of anticancer treatments on the occurrence of second tumors by means of statistical processing of electronic data array follow-up histories of cancer patients. It is proved that the treatment regimen with lots of carcinogenic factors led to a more positive long-term effects — the lowest frequency of second tumors and the highest rate of patients without negative consequences for more than 5 years.

Keywords: cancer, schemes of special treatment, long-term effects, second tumors.

Проблемі других пухлин (ДП) приділяється значна увага в розвинених країнах світу. Зокрема, у цьому напрямку активно працює спеціальна група в межах Eurados. Проте отримані сьогодні результати є дуже суперечливими, а висновки — непевними. Крім того, переважна більшість досліджень спрямована на аналіз ролі якогось конкретного чинника в етіології виникнення других пухлин, а не поєднання чинників, якими фактично є програми спеціального лікування других пухлин (променева терапія, хемолікування, хірургічне лікування) [1, 2].

Ризик розвитку других злоякісних новоутворень після перенесеного лікування істотно підвищується

внаслідок впливу мутагенного ефекту, імуносупресивної дії протипухлинної хемотерапії, наявності у деяких пацієнтів генетичних або спадкових синдромів, пов'язаних із підвищеною ймовірністю розвитку ракового захворювання [1, 8].

Відомо, що канцерогенну дію мають іонізуючі випромінювання, які можуть сприяти розвитку радіоіндукованих злоякісних пухлин. Променевий бластогенез ґрунтується на складному комплексі загальних і місцевих порушень. Опромінення, що в ранній термін не викликає помітних функціональних і морфологічних змін, у віддалений термін може призвести до розвитку злоякісної пухлини [3, 4, 7]. За даними

різних авторів, реалізація канцерогенного ефекту може настати через 5–17 років [4, 8], а деякі автори наводять навіть цифру 20–25 років.

Однак єдиної точки зору щодо впливу іонізованого випромінювання на появу метакронних пухлин серед дослідників немає.

Літературні джерела вказують на ДП, що розвилися після комбінованого лікування [5, 6]. У результаті подвійного канцерогенного впливу за комбінованого хемопроменевого лікування ризик розвитку індукованих пухлин вище, ніж у разі кожного з цих методів лікування окремо.

Мета роботи — оцінити можливий вплив проти-пухлинних методів лікування на появу других пухлин шляхом проведення статистичної обробки електронного масиву катамнестичних даних історій хвороби онкологічних хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Формалізовані дані історій хвороби накопичувалися за допомогою програмного комплексу «База даних хворих», розробленого в Інституті медичної радіології для реалізації наукових потреб. Для порівняння використовували групи позитивного контролю та негативного контролю.

На момент проведення математичної обробки база даних утримувала в електронному вигляді інформацію з 540 історій хвороби (194 історії хвороби пацієнтів, у яких після проведеного лікування виникли ДП через 3 та більше років; 158 випадків групи позитивного контролю — пацієнти, у яких не з'явилися другі пухлини, але з'явилася метастатична пухлина (МП) та 188 випадків — пацієнти без негативних наслідків (БН) протягом понад 5 років.

Накопичений масив даних оброблявся за допомогою статистичного пакета загального призначення Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найвний обсяг накопиченої інформації дозволив провести первинний статистичний аналіз даних з огляду на найбільш типові схеми лікування, які використовувалися фахівцями ІМР АМНУ.

Порівняли за обсягом підгрупи зі схемами лікування «операція—хемотерапія—променева терапія» (ОХП) (97 випадків, 17,96%) та «операція—променева терапія» (ОП) (82 випадки, 15,19%).

Результати лікування в межах цих схем лікування розподілено таким чином (рис. 1):

- ОХП — без наслідків — 25,8% (25 випадків), метастатичні пухлини — 38,2% (37 випадків), другі пухлини — 36% (35 випадків);
- ОП — без наслідків — 26,8% (22 випадки), метастатичні пухлини — 30,5% (25 випадків), другі пухлини — 42,7% (35 випадків).

Щодо появи других пухлин, домінувала схема ОП, тобто схема, за якої не використовувалося хемолікування. Для трактування цих результатів було проведено дослідження вірогідних різниць у первинному статусі пацієнтів, яких лікували за цими схемами. З'ясовано, що вірогідна різниця спостерігалася лише за чинниками стадійності (за чинниками нозології, статі, віку, ваги — відмінностей не було).

Домінуючою стадією процесу у хворих обох схем лікування (рис. 2) була 2 стадія (схема ОХП — 58 випадків (61%); схема ОП — 45 випадків (56%)), проте друге місце в схемі ОХП посідає 3 стадія (22 особи (23%), а в схемі ОП — 1 стадія (22 хворих (27%)).

Аналогічна ситуація має місце щодо класифікації за N: у схемі ОХП домінує градація N₁ (47 осіб (48,5%), у схемі ОП — N₀ (47 осіб (57,3%)). Результати ілюстровано гістограмами розподілів за кількістю метастазів у регіональні лімфовузли пацієнтів, які лікувалися за схемами ОХП та ОП (рис. 3).

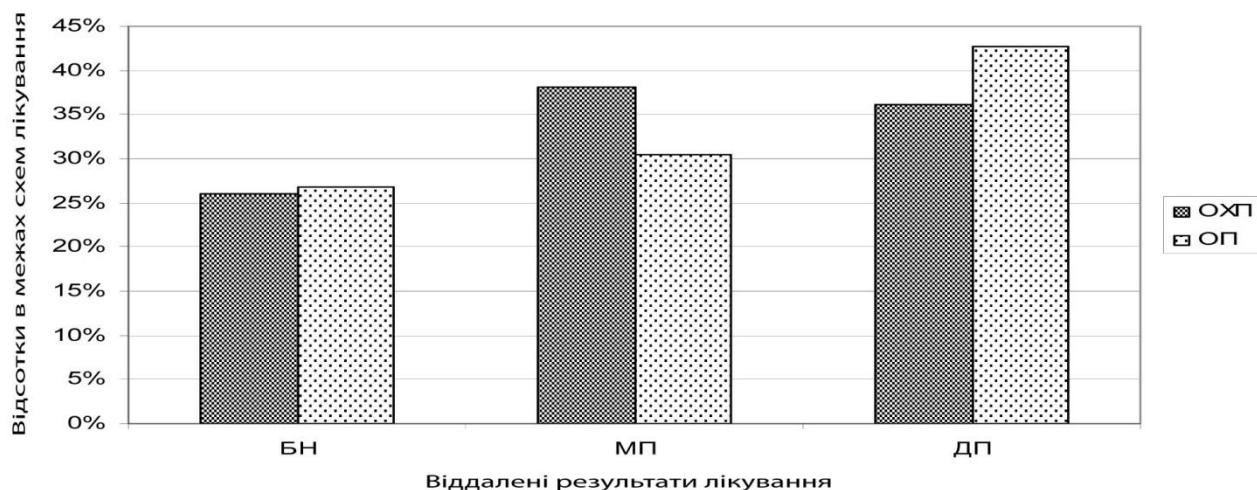


Рис. 1. Діаграма розподілу наслідків лікування першої пухлини в разі використання схем спеціального лікування ОХП та ОП

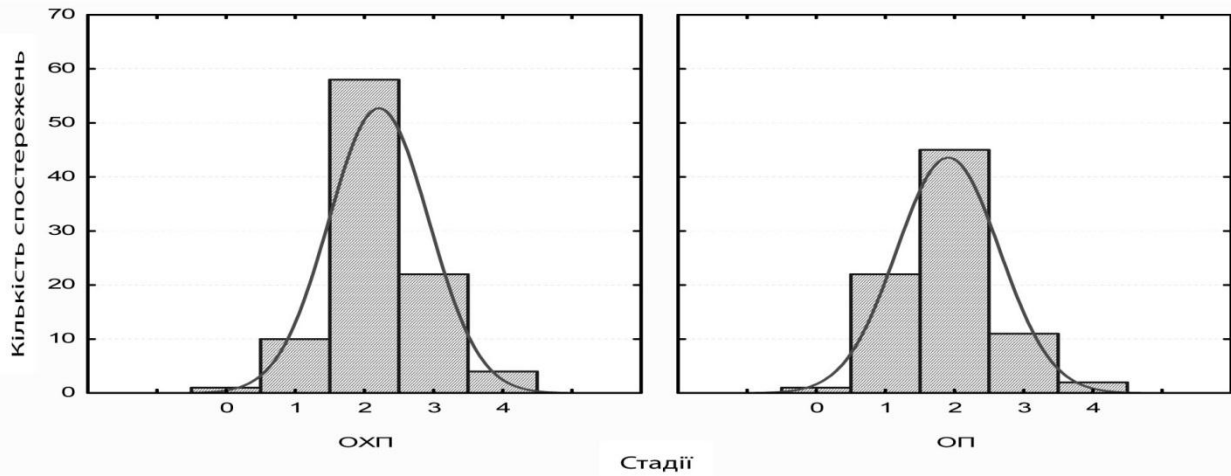


Рис. 2. Гістограми розподілу за стадією процесу пацієнтів, які лікувалися за схемами ОХП та ОП

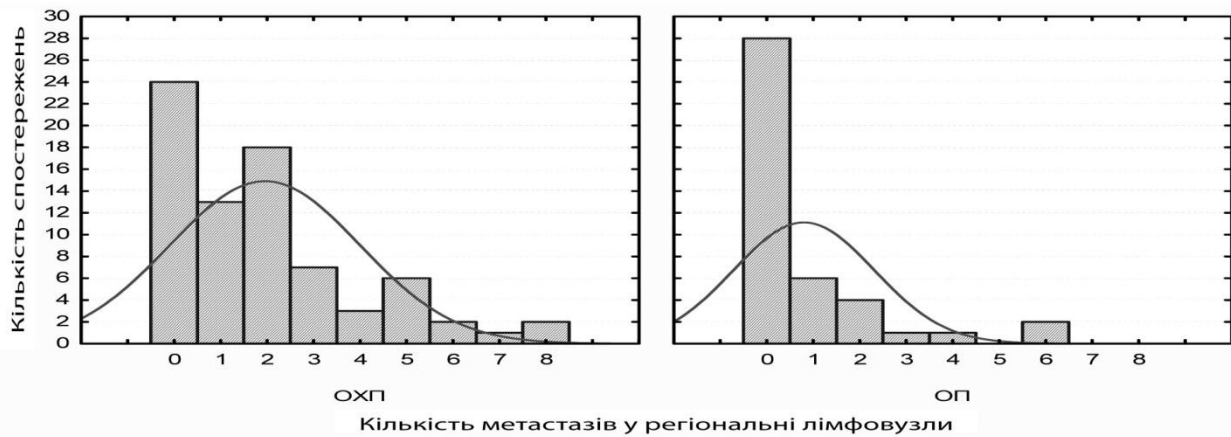


Рис. 3. Гістограми розподілу за кількістю метастазів у регіональні лімфовузли пацієнтів, які лікувалися за схемами ОХП та ОП

За градацією М відмінностей не спостерігалось. За схемою ОХП лікувалися хворі з більш високою стадією процесу, проте других раків там налічувалось менше. Цілком природним було питання про те, чи не відрізнялися хворі, що лікувалися за схемами ОХП та ОП за нозологічним складом.

Найчисельнішими нозологіями обох груп були хворі на рак грудної залози (РГЗ) та рак тіла матки (РТМ). Відсотковий склад цих нозологічних груп у схемах ОХП та ОП становив, відповідно:

- для хворих на РГЗ 70 осіб (72,2%) та 49 осіб (59,8%);
- для хворих на РТМ 6 осіб (6,2%) та 12 осіб (14,6%).

Результати лікування для хворих цих груп надані у графічній формі (рис. 4) — продемонстровано співвідношення частот використання схем лікування, що було використано для хворих на РГЗ з огляду на віддалені наслідки лікування хвороби.

Для хворих на РТМ аналогічна діаграма (рис. 5).

Обидві ілюстрації (рис. 4, 5) свідчать про те, що тенденції для обох нозологій є тотожними та збігаються із загальною. Немає підстави вважати, що більший відсоток появи других пухлин у хворих,

які лікувалися за схемою ОП, можна пояснити іншою нозологічною ознакою цієї групи хворих.

Другим після стадійності чинником, за яким виявили статистично вірогідні різниці, був показник сумарної питомої поглиненої дози. Для коректної оцінки сумарного радіобіологічного ефекту, до бази даних нами було введено додатковий показник, що характеризує питому поглинену дозу як співвідношення $СОД/V$, де $СОД$ — сумарна отримана доза (Гр), V — об'єм опроміненої ділянки ($см^3$), що розраховується як добуток розміру поля опромінення на глибину осередку. Сума таких показників, розрахованих для кожного з полів, дає певну уяву про інтегральний чинник «загальна доза опромінення» плюс «загальний об'єм опромінення».

За цим чинником (на діаграмі рис. 6 його позначено як $SUMM_1$) спостерігалася вірогідна різниця між групами ОХП та ОП.

Медіальне значення цього показника для групи ОХП складало $0,3 \text{ Гр}/см^3$, а для групи ОП — $0,25 \text{ Гр}/см^3$ та сягало максимального значення $1 \text{ Гр}/м^3$ у групі ОХП та $0,46 \text{ Гр}/см^3$ у групі ОП. Радіологічне навантаження схеми ОХП також дещо перевищує аналогічні показники групи ОП.

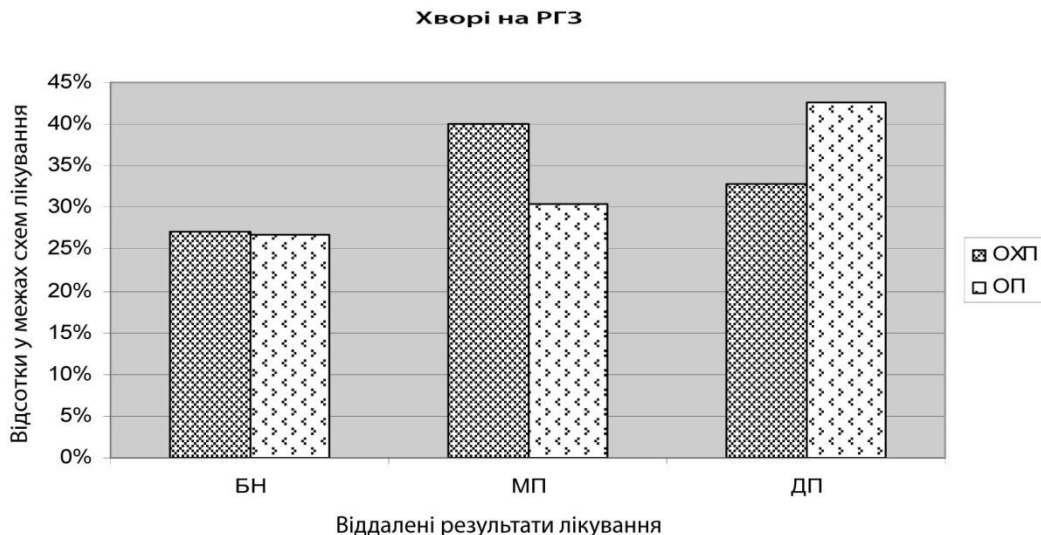


Рис. 4. *Діаграма розподілу наслідків лікування першої пухлини в разі використання схем спеціального лікування ОХП та ОП у хворих на РГЗ*

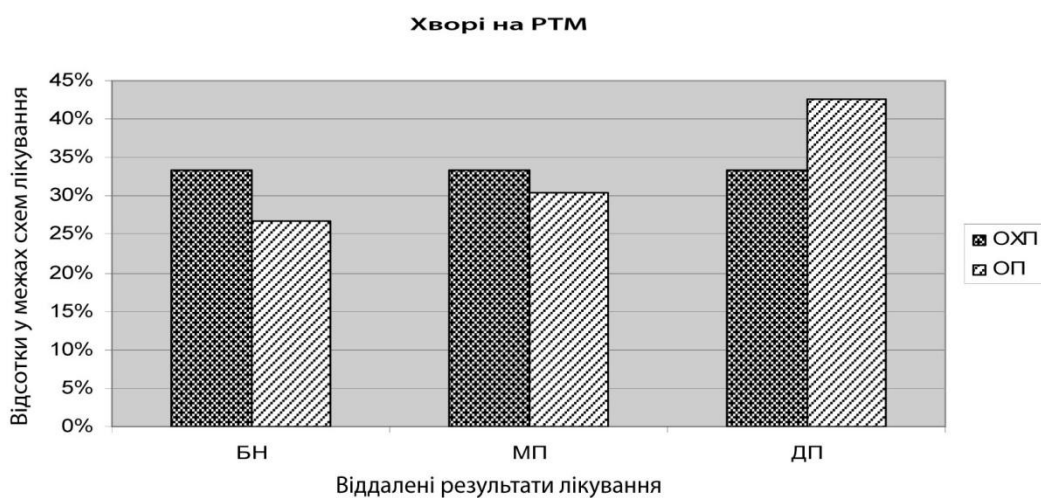


Рис. 5. *Діаграма розподілу наслідків лікування першої пухлини в разі використання схем спеціального лікування ОХП та ОП у хворих на РТМ*

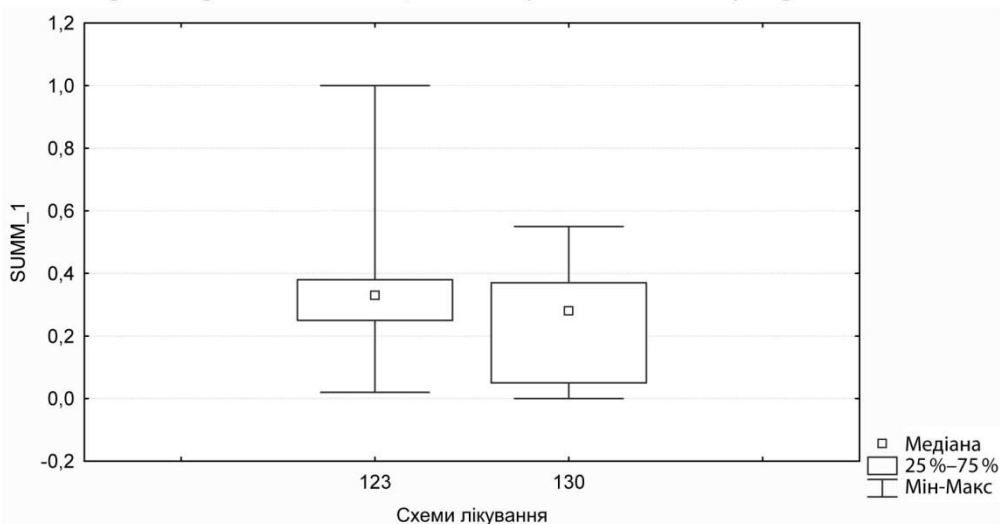


Рис. 6. *Коробчасті графіки показників сумарної поглиненої питомої дози (SUMM_1) для хворих, які лікувалися за схемами ОХП (код схеми – 123) та ОП (код схеми 130)*

Узагальнюючи, можна стверджувати, що за схемою ОХП лікувалися хворі з більш високою стадією процесу, до них використовувалися більш жорсткі схеми лікування, проте других раків там було виявлено менше.

Неочевидність одержаних результатів вимагала більш детальної перевірки, яку було здійснено шляхом залучення до аналізу схеми, що містила додаткові канцерогенні чинники. Обсяг накопиченої інформації дозволив проаналізувати наслідки лікування за схемою 03123 — доопераційна променева терапія, операція, хемолікування, післяопераційна променева терапія (ПОХП), тобто оцінити наслідки подвійного впливу іонізуючих випромінювань. За такою схемою лікували 13,15% хворих.

Результати порівняння наслідків лікування були досить цікавими: найменший відсоток других пухлин та найбільший відсоток хворих без негативних наслідків через 10 та більше років після лікування спостерігався саме у схемі ПОХП, що містила максимальну кількість потенційно канцерогенних чинників. З точки зору появи віддалених метастазів як наслідків лікування схеми ПОХП та ОХП були майже тотожні (рис. 7).

Дослідження, аналогічні проведеним щодо груп ОП та ОХП, довели, що, з огляду на стадійність, принципових відмінностей між схемами ОХП та ПОХП не спостерігалось (рис. 8).

Гістограма (рис. 8), свідчить про те, що переважна кількість хворих, які лікувалися за схемами ОХП та ПОХП, мали 2 стадію процесу. Наступну за чисельністю групу складали хворі з 3 стадією.

З точки зору враження регіональних лімфовузлів, хворі групи ПОХП у цілому мали більш обтяжливий варіант хвороби (рис. 9).

Показник питомої поглиненої дози для схеми ПОХП розраховували як суму відповідних показників для першого та другого курсів променевої терапії. Його медіальне значення становило $0,38 \text{ Гр/см}^3$. Нагадаємо, що для групи ОХП він становив $0,3 \text{ Гр/м}^3$, а для групи ОП — $0,25 \text{ Гр/см}^3$, тобто загальне променеве навантаження у схемі ПОХП було максимальним.

Як і очікувалося, схеми ОП, ОХП та ПОХП, котрі упорядковано за зростанням їх канцерогенного навантаження на організм хворого, використовували відповідно до ступеня тяжкості захворювання. Однак через відсутність у майбутньому других пухлин

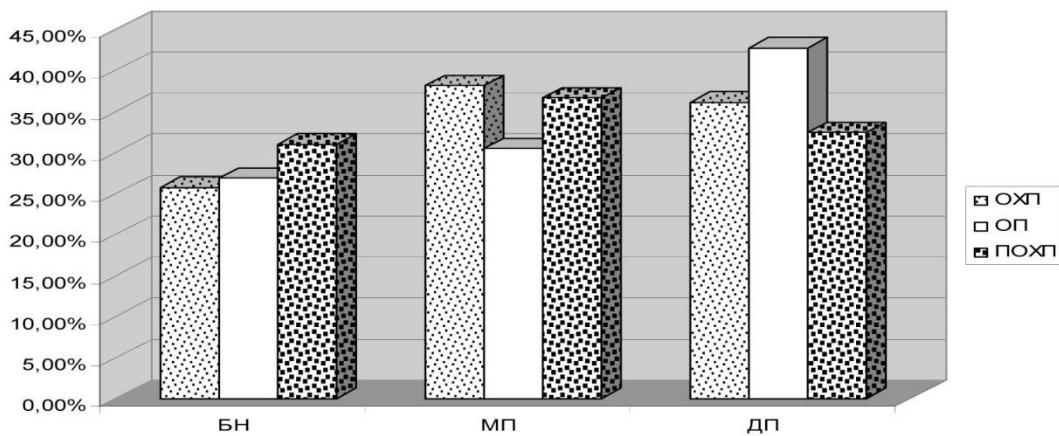


Рис. 7. Діаграма розподілу наслідків лікування першої пухлини в разі використання схем спеціального лікування ОП, ОХП та ПОХП

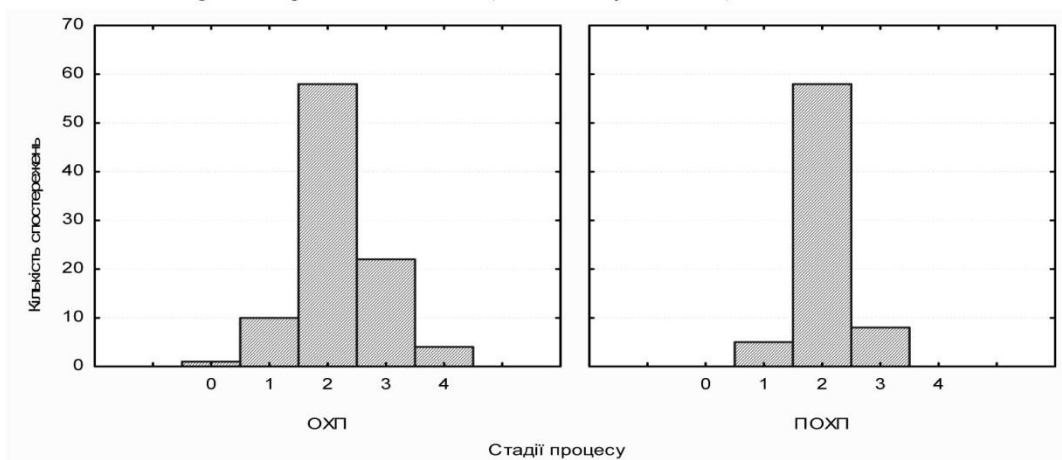


Рис. 8. Гістограми розподілу за стадією процесу пацієнтів, що лікувалися за схемами ОХП та ПОХП

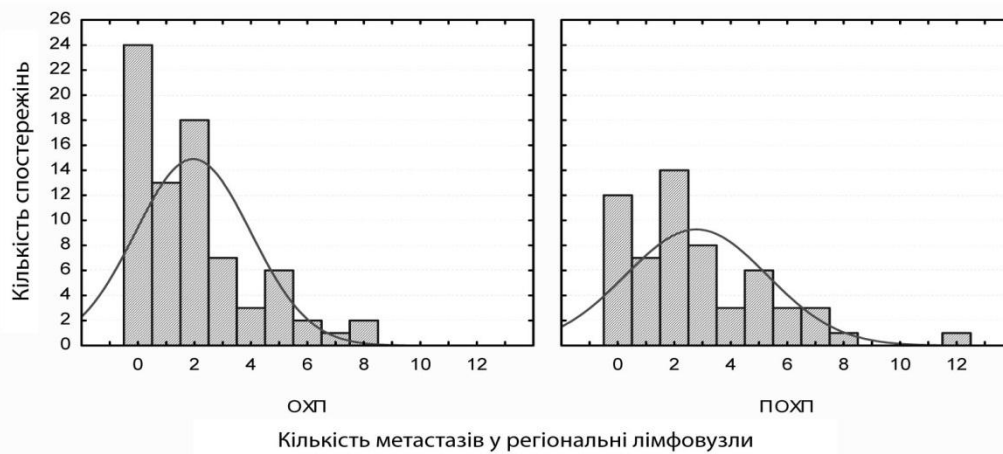


Рис. 9. Гістограми розподілу за кількістю метастазів у регіональні лімфовузли пацієнтів, що лікувалися за схемами ОХП та ПОХП

у хворих, яких лікували за цими протоколами, чинник «корисності» променевого лікування та хемотерапії перевищував чинник їх канцерогенної «шкідливості».

ВИСНОВКИ

1. Під час аналізу груп хворих, які лікувалися за алгоритмом «операція—променева терапія» та «операція—хемотерапія—променева терапія» виявлено, що за схемою ОХП лікувалися хворі з більш високою стадією процесу, проте других раків там було менше. Підгрупи без негативних наслідків були порівняними за кількістю, пізніх метастатичних пухлин було більше в групі ОХП. Висновки одержано на групі, змішаної за ознакою нозології та підтверджено на найбільш чисельних мононозологічних підгрупах.

2. Під час порівняння групи ОХП із групою ПОХП — до хворих, яких використовували лікувальний ланцюг «променева терапія—операція—хемотерапія—променева терапія», ситуація відтворилася у той самий спосіб: за схемою ПОХП лікувалися хворі з більш високою стадією процесу, проте других раків там було менше. На відміну від попередніх результатів, спостерігалася лише несподівана відмінність між чисельністю груп без негативних наслідків: найбільшу кількість таких зафіксовано серед хворих, які лікувалися за схемою ПОХП.

Відповідно до одержаних результатів, схеми лікування із більшою кількістю канцерогенних чинників призводили до більш позитивних віддалених наслідків, що необхідно враховувати у *перспективі* вдосконалення лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Другі злоякісні пухлини. Частина I. Епідеміологія / М. І. Пилипенко, Л. Я. Васильєв, Я. Е. Вікман, Є. Б. Радзішевська // УРЖ. — 2011. — Т. XIX, вип. 4. — С. 414–419.
2. Другі злоякісні пухлини. Частина II. Чинники ризику / М. І. Пилипенко, Л. Я. Васильєв, Я. Е. Вікман, О. М. Тарасова // УРЖ. — 2012. — Т. XX, вип. 1. — С. 56–65.
3. Жунтова Г. В. Влияние радиационных и нерадиационных факторов риска на заболеваемость раком желудка у работников ПО «МАЯК» / Г. В. Жунтова, З. Б. Токарская, З. Д. Беляева // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2009. — Т. 54, № 2. — С. 38–46.
4. Забежинский М. А. Принципы первичной профилактики рака / М. А. Забежинский // Практическая онкология. — 2011. — Т. 12, № 2. — С. 57–61.
5. Поликарпов С. А. Наблюдение пяти первично-множественных злокачественных опухолей желудка, ободочной и прямой кишки у одного больного / С. А. Поликарпов, Г. Н. Писаревский, И. В. Пашков // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. — 2012. — № 3. — С. 61–62.
6. Шунько Е. Л. Лучевая и химиотерапия как факторы развития первично-множественных злокачественных новообразований [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/pdf/2011/6/5269.pdf>.
7. Sarcomes postradigues / M. Sellami, G. Auclerc, F. Sellami [et al.] // Sem. Nopp. Paris. — 1993. — Vol. 69, № 6. — P. 150–150.
8. Travis Lois B. The Epidemiology of Second Primary Cancers / Lois B. Travis // Cancer Epidemial Biomarkers Prev. — 2006. — Vol. 15, № 11. — P. 2020–2026.