

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

¹Васильєв 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

Результати математичної обробки даних катамнезу про другі первинні пухлини

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

² Харківський національний медичний університет

The results of mathematical analysis of catamnesis data about second primary tumors

Цель работы: Проведение математической обработки массива катамнестических данных бумажных историй болезни больных, проходивших специальное лечение в клинике института и у которых был установлен факт появления метакронных опухолей разных нозологических форм с целью получения дополнительной информации о вторичном канцерогенезе.

Материалы и методы: Отобраны и конвертированы в электронную форму истории болезни групп больных с другими раками и больных с поздними метастатическими опухолями, проходивших лечение на базе клиники ДУ «ИМР им. С.П. Григор'єва НАМН Украины» в 1980–2003 гг. Проведен первичный статистический анализ накопленной информации методами непараметрической статистики с помощью статистической среды Statistica. Исследование проводили путем сравнения группы других опухолей (ДО) и группы метастатических опухолей (МО), а также группы без негативных последствий (БН). Основными направлениями поиска отличий между группами было изучение характеристик организма-опухоленосителя и первой опухоли.

Результаты: Выяснилось, что наиболее часто ДО развивались на фоне первого рака ректосигмоидного соединения кишечника (1,4 %), следующими по частоте были рак грудной железы (РГЖ) — 1,1 %, рак шейки матки (РШМ) — 0,9 % и болезнь Ходжкина — 0,7 %.

Показано, что средний пик риска появления ДО приходился на 7-й год, второй, — на 21-й, третий — на 28-й год после начала лечения первой опухоли. Максимальный зафиксированный период между двумя новообразованиями составлял 38 лет. При анализе информации, касающейся исключительно больных РГЖ (группы ДО РГЖ и МО РГЖ), выявлены вероятные отличия между больными с ДО, и больными БН, имеющими разные группы крови, национальность и цвет глаз. В группе БН РГЖ доминировала II группа крови (соответствует общепопуляционным данным для украинцев), в группе ДО РГЖ — I группа. Статистически достоверна зависимость между национальностью и отдаленными последствиями лечения первой опухоли: украинцы объединенных групп БН РГЖ и ДО РГЖ с точки зрения отдаленных последствий распределились почти поровну, а среди русских и евреев у большинства были ДО. Аналогично, тривиально выглядит зависимость между цветом глаз и отдаленными последствиями лечения первой опухоли: больше всего ДО наблюдалось у больных с карими глазами.

В отличие от неодинаковой количественной характеристики ДО для разных нозологических форм (частоты появления), качественная характеристика (нозологическая форма) в некоторых случаях, наоборот, признана типичной: на первом месте РГЖ, на втором — РТМ. Зависимость уста-

Objective: To conduct mathematical processing of follow-up data of paper medical records of patients who underwent special treatment in clinic of the Institute in whom metachronic tumors of different nosological forms were diagnosed, with the purpose to obtain more information about secondary carcinogenesis.

Material and Methods: Medical records of groups of patients with second cancers and patients with advanced metastatic tumors who were treated at the hospital of SI «S.P. Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine» in 1980–2003 were selected and converted into electronic form. The initial statistical analysis of the data accumulated by methods of nonparametric statistics using statistical environment Statistica was done. The study was conducted by comparing the group of second tumors (ST) with the group of metastatic tumors (MT) and without negative effects (WNE). The main direction of search for differences between the groups was to study the characteristics of the organism-carrier and the first tumor.

Results: It was found that most frequently ST occurred against a background of the first cancer of rectosigmoid junction (1.4%), followed in frequency by breast cancer (1.1%), cervical cancer (0.9 %) and Hopkins's disease (0.7%).

It is shown that the first peak of ST risk accounted for the 7th year, second - 21st, third - 28th year after treatment of the first tumor. Maximum recorded time between the two tumors was 38 years. Analysis of information relating to the patients with breast cancer (group ST BC and MT BC) demonstrated significant differences between the patients with ST and WC by blood group, ethnic group and color of the eyes. In group WC BC 2nd blood group dominated (this corresponds to general population data for Ukrainians), in group ST BC- 1st group. Statistically significant is relationship between ethnicity and long-term results of treatment of the first tumor: Ukrainians of groups WC BC and ST BC in terms of long-term effects were distributed almost equally, and in Russians and Jews, the vast majority had second tumors. Similarly, non-trivial is the relationship between the color of the eyes and long-term consequences of treatment of the first tumor: most second tumors were observed in patients with brown eyes.

Comparison of the groups from the perspective of the characteristics of the first tumor revealed that main group and the controls did not differ by the stages of the first tumor. However, there is significant dependence in assessment of metastases to the regional lymph nodes (N0 or N1 by TNM classification): a common tendency of groups WC and ST was detected. Most patients did not have metastases to the regional lymph nodes with reverse dependencies in MT group, where the patients with such lesions prevailed.

новлена на 3 наиболее многочисленных нозологиях первой опухоли — рак грудной железы, щитовидной железы и шейки матки.

Выводы: Использование современных подходов к процессам получения информации позволило найти в уже проработанных массивах данных новые неочевидные знания о вторичном канцерогенезе.

Ключевые слова: онкологические заболевания, метакронные опухоли, вторичные опухоли, поздние метастатические опухоли, статистический анализ.

Мета роботи: Проведення математичної обробки масиву катанестичних даних паперових історій хвороби хворих, які проходили спеціальне лікування в клініці інституту та в яких було встановлено факт появи метакронних пухлин різних нозологічних форм з метою вилучення додаткової інформації про вторинний канцерогенез.

Матеріали і методи: Відібрано та конвертовано в електронну форму історії хвороби груп хворих із другими раками й 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 накопиченої інформації методами непараметричної статистики за допомогою статистичного середовища Statistica. Дослідження проводилося шляхом порівняння групи других пухлин (ДП) із групами метастатичних пухлин (МП) та без негативних наслідків (БН). Основними напрямками пошуку відмінностей між групами було вивчення характеристик організму-пухлиноносія та першої пухлини.

Результати: З'ясовано, що найчастіше ДП виникали на тлі першого раку ректосигмоїдного з'єднання кишечника (1,4 %), наступними за частотою були рак грудної залози (1,1 %), рак шийки матки (0,9 %) та хвороба Годжкіна (0,7 %).

Показано, що перший пік ризику появи ДП припадав на 7-й рік, другий — на 21-й, третій — на 28-й рік після початку лікування першої пухлини. Максимальний зафіксований часовий період між двома пухлинами становив 38 років. При аналізі інформації, що стосується суто хворих на рак грудної залози (групи ДП РГЗ та МП РГЗ), виявлені вірогідні відмінності між хворими з ДП та хворими БН за групою крові, національністю та кольором очей. У групі БН РГЗ домінувала І група крові (відповідає загальнопопуляційним даним для українців), у групі ДП РГЗ — І група. Статистично вірогідною є залежність між національністю та віддаленими наслідками лікування першої пухлини: українці об'єднаних груп БН РГЗ та ДП РГЗ з точки зору віддалених наслідків розподілилися майже порівну, а серед росіян та євреїв переважна більшість мали другі пухлини. Аналогічно, нетривіальною виглядає залежність між кольором очей та віддаленими наслідками лікування першої пухлини: найбільше других пухлин спостерігалось в хворих з карими очима.

При порівнянні груп з позицій характеристик першої пухлини з'ясувалося, що за стадіями першої пухлини основна група та групи контролю не відрізняються. Втім, існує вірогідна залежність в оцінці метастазів раку в регіонарні лімфовузли (N_0 або N_1 в класифікації за TNM): визначено спільну тенденцію груп БН і ДП — більшість хворих не мали метастазів раку в регіонарні лімфовузли, за реверсної залежності у групі МП, при переважній хворих з такими ураженнями.

На відміну від неоднакової кількісної характеристики других раків для різних нозологічних форм (частоти появи), якісна характеристика ДР (нозологічна форма) у деяких випадках, навпаки, визнана типовою: на першому місці — РГЗ, на другому — РТМ. Залежність виявлено на 3 найчисленніших нозологиях першої пухлини — рак грудної залози, щитоподібної залози та шийки матки.

Висновки: Використання сучасних підходів до процесів одержання інформації дозволило знайти у вже опрацьованих масивах даних нові неочевидні знання про вторинний канцерогенез.

Ключові слова: онкологічні захворювання, метакронні пухлини, вторинні пухлини, пізні метастатичні пухлини, статистичний аналіз.

З моменту оформлення науки про інформацію у самостійну галузь, одним з найактуальніших напрямків її інтересів стало здобуття якомога більших обсягів інформації з накопичених даних. Можливим шляхом реалізації цих зусиль у медицині може стати застосування сучасних інформаційних технологій до вже наявних даних, наприклад, до паперових історій хвороби, за умови їх трансформації в електронну форму.

Так, зокрема, множинні, в тому числі другі пухлини, є однією з актуальних і недостатньо розв'язаних проблем онкології. Виникнення більше однієї злоякісної пухлини в людини є біологічним феноменом, що стосується важливих питань канцерогенезу, діагностики, лікування, прогнозування, диспансеризації тощо. Причини утворення других пухлин од-

In contrast to the unequal quantitative of characteristics of second cancers for different nosological forms (frequency of occurrence), qualitative characteristics ST (nosological form) in some cases, by contrast, is considered typical: in the first place - BC, second - UBC. The dependence was found for 3 most numerous nosologies of first tumor - breast cancer, thyroid cancer and cervical cancer.

Conclusion: The use of modern approaches to the process of obtaining information allowed to find in the already processed data new non-obvious knowledge about secondary carcinogenesis.

Key words: cancer, metachronic tumors, secondary tumors, late metastatic tumors, statistical analysis.

нозначно не визначені. Чинниками, що, можливо, сприяють розвиткові полінеоплазій, вважають: гормональний фактор; спадковість; використання у протоколах лікування першої пухлини певних лікувальних агентів (радіації, цитостатиків).

Ми пропонуємо роботу, метою якої було проведення математичної обробки масиву катанестичних даних паперових історій хвороби пацієнтів, які перебували на спеціальному лікуванні у клініці інституту та в яких було встановлено факт появи метакронних пухлин різних нозологічних форм для вилучення додаткової інформації про вторинний канцерогенез.

Методика дослідження

Дані для дослідження накопичувалися у вигляді електронної бази даних та оброблялися за допомогою статистичного пакета загального призначення Statistica 6. База складалася з 23 провідних і 59 довідкових таблиць та містила понад 160 різноманітних характеристик перебігу, лікування та віддалених наслідків онкологічних захворювань. На противагу існуючим вітчизняним та зарубіжним аналогам база не була орієнтованою на конкретний новоутвір, що обумовлювало її мультинозологічну орієнтованість та формалізований підхід до діагностики та лікування онкологічних захворювань.

Дослідження проводили шляхом порівняння групи других пухлин (ДП) із групами з метастазами (МП) та без наслідків (БН). Фактором, що обмежував дослідження, був нозологічний склад групи БН — тільки хворі із першим раком грудної залози (РГЗ). Провідними напрямками пошуку різниць між групами були характеристики: організму-пухлиноносія, першої пухлини, схем лікування першої пухлини.

Основну групу дослідження склали хворі з метакронними пухлинами, що виникли через 3 та більше років після проведення спеціального лікування. Згідно із результатами патогістологічних досліджень, цю групу розділили на групу МП та групу первинних других пухлин.

Результати та їх обговорення

На першому та другому етапах дослідження відбір хворих проводився випадковим (стосовно нозологічної форми) чином, що дозволило, певною мірою, порівняти частоту появи других пухлин при різних нозологіях. Для оцінки частоти вторинних новоутворів використовували відносні величини — відсоток від загальної кількості хворих на дану патологію, які зверталися по лікування у клініку протягом періоду спостереження (таблиця 1). Одержані значення частот не можна вважати реальними точковими оцінками ризику вторинного канцерогенезу, оскільки, по-перше, вибірки є вельми цензурованими (метою дос-

лідження не було відстеження подальшої долі та віддалених результатів лікування всіх хворих, що спостерігалися у клініці інституту), а, по-друге, відсоток онкологічних захворювань, на яких спеціалізується установа, також є дуже нерівновагомим (переважна кількість — хворі на РГЗ). Проте така технологія надає можливість проранжувати (упорядкувати за абсолютним значенням) ці частоти та, певною мірою, з'ясувати, для яких нозологічних форм поява ДП є найбільш імовірною. Обсяг вибірки на цьому етапі становив 101 випадок.

З наведених даних можна бачити, що найчастіше ДП виникали на тлі першого раку ректосигмоїдного з'єднання кишечника (1,4 %). Наступними за частотою були РГЗ (1,1 %), рак шийки матки (РШМ) (0,9 %) та хвороба Годжкіна (0,7 %).

Для продовження дослідження й статистичного збільшення обсягу вибірки у подальшому пошук хворих із другими пухлинами проводився, здебільшого, за архівом історій хвороби хворих на РГЗ, їх кількість склала 176 осіб, а нозологічний склад наведено у таблиці 2.

Вік хворих на момент початку лікування першої пухлини характеризувався медіаною 49 років з інтерквартильним розмахом 42–59 років, найстаршою була 75-річна жінка із лімфолейкозом (через 7 років — рак легень), а наймолодшою — пацієнтка, яка у 10-річному віці лікувалася з приводу раку щитоподібної залози (РЩЗ), а в 20 років у клініці ІМРНАМН України лікувала рак білявушної слинної залози. За ознакою статі в групі ДП домінували

Таблиця 1

Відносна частота появи других пухлин при різних нозологічних формах перших пухлин
Relative frequency of second tumors in various nosological forms the first tumor

Форма першої пухлини	Кількість випадків других пухлин	Загальна кількість випадків з 1993 р.	Відсоток других пухлин від загальної кількості в даній нозології
Рак ректосигмоїдного з'єднання кишечника	5	346	1,4
Рак грудної залози	61	5525	1,1
Рак шийки матки	9	991	0,9
Лімфома Годжкіна	2	283	0,7
Рак яєчника	4	962	0,4
Рак щитоподібної залози	10	3581	0,3
Рак тіла матки	6	1723	0,3
Рак ободової кишки	2	792	0,3
Рак шлунка	1	524	0,2

Таблиця 2

Відсотковий склад основної групи хворих (група других пухлин) за ознакою коду МКХ
The percentage of patients of the main group (group of other tumors) based on ICD code

Нозологія	Частота захворюваності	Відсоток хворих
РГЗ	110	62,50
РШМ	11	6,25
РО	1	0,57
РЦЗ	16	9,09
РЯ	8	4,55
РРЗ	5	2,84
РТМ	10	5,68
РШ	2	1,14
ЛГ	4	2,27
РП	2	1,14
НГЛ	1	0,57
МШ	2	1,14
РГР	1	0,57
РН	2	1,14
ЛЛ	1	0,57
Разом	176	100,00

жінки (95,6 %), у яких індекс маси тіла за Кетле становив у середньому 27,7. Проміжок часу між першою та другою пухлинами дорівнював у середньому 8 років, максимальний зафіксований термін — 38 років (перша пухлина — РГЗ; друга — рак тіла матки (РТМ)).

На рисунку 1 наведено функцію часових ризиків появи ДП залежно від терміну після по-

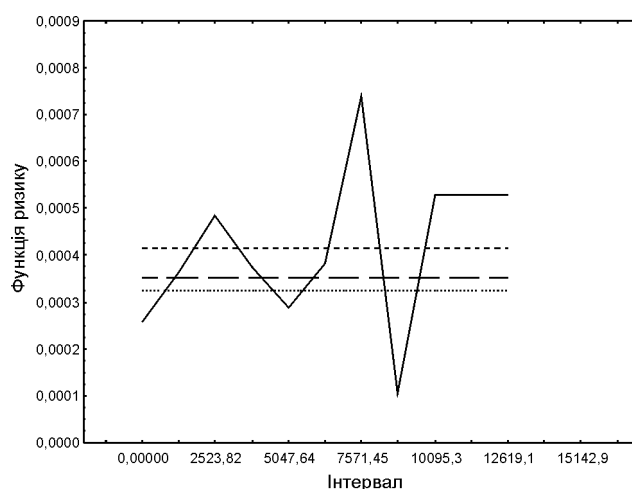


Рисунок 1. Функція ризику появи других пухлин (вертикальна вісь) через t днів (горизонтальна вісь) після початку лікування першої пухлини (тут і далі: фрагмент програмного протоколу Statistica 6.0)

Fig. 1. The function of the risk of second tumors (vertical axis) t days (horizontal axis) following treatment of the first tumor (hereinafter: Fragment of software protocol Statistica 6.0)

чатку лікування першої пухлини (кількість днів).

Для вибірки, що досліджувалася, перший пік ризику припадав на 7-й рік (2524 доби) після початку лікування першої пухлини, другий — на 21-й рік (7571 добу), третій — на 28-й рік (10095 днів).

Неочевидним питанням при проведенні дослідження було формування групи контролю для основної групи, оскільки тут втручався фактор ментальності: переважна кількість пацієнтів, що мали задовільні наслідки лікування першого раку, не поспішали повертатися до клініки з метою подальшого скринінгу, а зверталися по допомогу лише в разі появи якихось симптомів. Із урахуванням цієї даності як контроль використовували дві групи: істинного, без наслідків, контролю — хворих, що протягом 10 та більше років не мали маніфестів захворювання, та тих, що звернулися з приводу пізніх метастазів (група МП), що є продовженням розвитку першого раку, а не появою другого.

Група БН (негативний контроль) ($n = 105$), складалася лише з хворих на РГЗ й у тексті позначається БН РГЗ або БН, а група МП позитивного контролю ($n = 109$) за нозологічним складом є досить порівнюваною з основною.

Порівняння між групами проводили за трьома основними напрямками — характеристикою: організму-пухлиноносія; першої пухлини; схем лікування першої пухлини. В цій статті наводяться результати порівняння за першими двома напрямками.

З огляду на загальні характеристики хворих усіх груп не було виявлено суттєвих відмінностей за факторами віку та статури (рисунки 2, 3) (тут і далі використовуються кодові позначення груп, що вивчаються: 1 — МП, 2 — ДП). Як можна бачити, медіана групи ДП є дещо меншою, але різниця не принципова.

Так само не простежується принципової різниці між індексами маси тіла за Кетле (див. рис. 3).

Деякі статистично вірогідні відмінності було виявлено при порівнянні у межах нозології першої пухлини С50 (РГЗ) між хворими

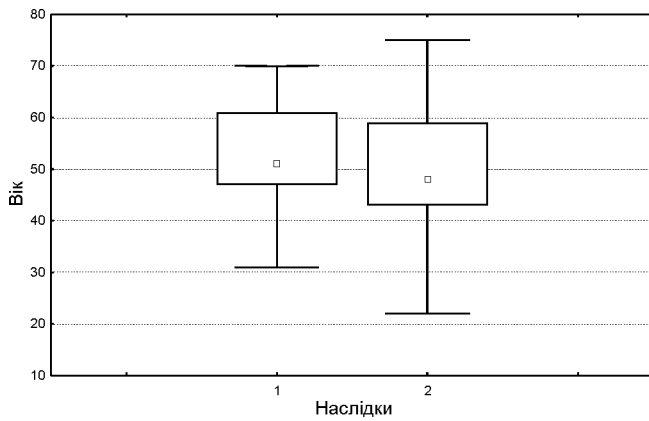


Рисунок 2. Медіани, розмах та інтерквартильний розмах віку хворих у групах метастатичних пухлин і других пухлин (Фрагмент програмного протоколу: вертикальна вісь — вік хворих, горизонтальна — коди наслідків захворювання)

Fig. 2. Medians, range and interquartile range of the age of patients in the group of metastatic tumors and second tumors (Fragment of software protocol: the vertical axis - age of the patients, horizontal - codes of consequences of disease)

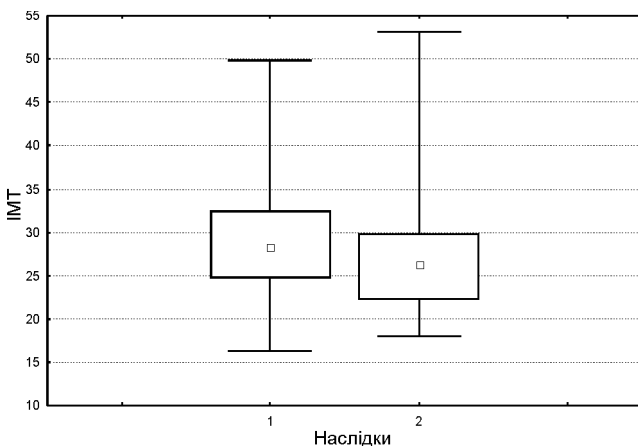


Рисунок 3. Медіана, розмах та інтерквартильний розмах індексу маси тіла (кг/м²) хворих у групах МП та ДП

Fig. 3. Median, range and interquartile range of body mass index (kg/m²) patients in groups MT and ST

без наслідків (БН РГЗ) — 82 випадки та хворими з другими пухлинами (ДП РГЗ) — 109 випадків.

На рисунку 4 наведено порівняльний розподіл за групами крові, який за критерієм Манна-Уїтні є статистично вірогідним ($p = 0,053$).

Як можна бачити з діаграм, переважна кількість хворих із другими пухлинами мали першу групу крові — 47,3 % (52 особи), а у хворих без негативних наслідків домінуючою була друга група крові — 44,05 % (37 осіб).

Для довідки: найпоширенішою групою крові в українців є друга група (А) — 40 %.

Далі йдуть перша група (0) — 37 %, третя (В) — 17 %, четверта (АВ) — 6 %. У росіян найпоширеніша також друга група (А) — 36 %. Далі йдуть перша група (0) — 33 %, третя (В) — 23 %, четверта (АВ) — 8 %.

Таким чином, розподіл за групами крові групи хворих БН РГЗ відзеркалює загальнопопуляційний портрет, а у хворих групи ДП РГЗ домінантною є перша група крові. До

Таблиця 3

Розподіл груп без наслідків раку грудної залози і других пухлин раку грудної залози за ознакою національності

Distribution of groups without consequences of breast cancer and other tumors of the breast by ethnic groups

Група	Національність пацієнтів, абс. / %			Разом
	українець	росіянин	єврей	
БН РГЗ	59 / 47,97	16 / 29,63	1 / 25,00	82
ДП РГЗ	64 / 52,03	38 / 70,37	3 / 75,00	109
Разом	123	54	4	191

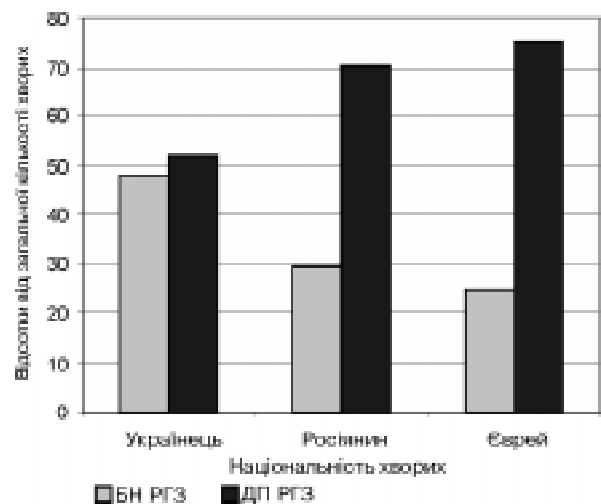


Рисунок 4. Наслідки лікування серед хворих на РГЗ об'єднаної групи БН РГЗ та ДП РГЗ за ознакою національності

Fig. 4. Consequences of treatment among patients with BC in combined group of WC and ST BC by ethnic groups

речі, група хворих МП РГЗ відтворює тенденції у розподілі групи ДП РГЗ: у 45 % — перша група, 31 % — друга, 17 % — третя, у 6 % — четверта.

Статистично вірогідною за критерієм χ^2 Пірсона (КХП) є залежність між національністю та віддаленими наслідками лікування першої пухлини: українці об'єднаних груп БН РГЗ та ДП РГЗ, з погляду віддалених наслідків, розподілилися майже навпіл (47,97 % — без наслідків, 52,03 % — із другими пухлинами), а серед росіян переважна

Таблиця 4

Спрощена схема Y-хромосомних гаплогруп українців та росіян
Simplified diagram of Y-chromosomal haplogroups in the Ukrainian and the Russian

Гаплогрупа	(% у популяції)	(% у популяції)
R1a	54	47
R1b	2	8
I1a	5	5
I1b	10	6
N1c	—	16
E3b1	8	5

кількість (70,37 %) мали другі пухлини (таблиця 3, див. рисунок 4).

Більш наочними ці результати виглядають на рисунку 4. Розшарування за ознакою «національність», можливо, пов'язане із генетичною неоднорідністю слов'ян, зокрема, відмінностями у палітрах Y-хромосомних гаплогруп українців та росіян (таблиця 4) [1].

Аналогічно, нетривіальною виглядає залежність між кольором очей та віддаленими наслідками лікування першої пухлини: найбільша кількість несприятливих наслідків спостерігалася у пацієнтів із карими очима (таблиця 5, рисунок 5). Залежність є статистично вірогідною за КХП.

Наступним, другим напрямком дослідження був аналіз тієї інформації з історій хвороби, що стосується безпосередньо першої пухлини. Нижче наведено результати розрахунків на повних групах: ДП — 176 випадків, МП — 109, БН — 105 випадків.

Аналіз за характеристикою стадійності не виявив явного впливу цього фактора на ймовірність появи другої пухлини у майбутньому: це відтворено на рисунку 6. Хворі групи ДП у цілому на період лікування першої пухлини мали сприятливіший розподіл

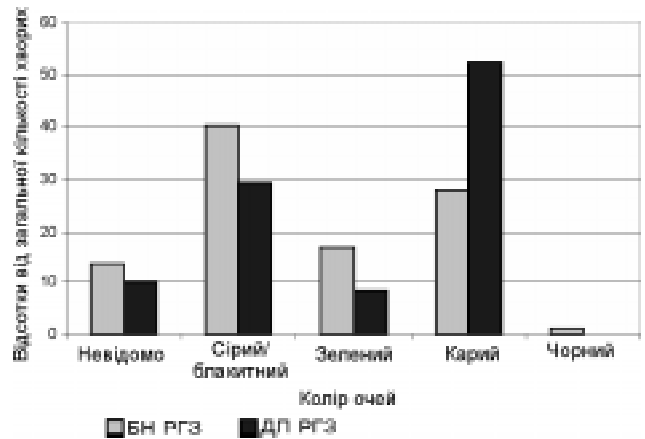


Рисунок 5. Наслідки лікування серед хворих на РГЗ об'єднаної групи БН РГЗ та ДП РГЗ за ознакою кольору очей

Fig. 5. Consequences of treatment among patients with BC of combined group WC BC and ST BC by the color of the eyes

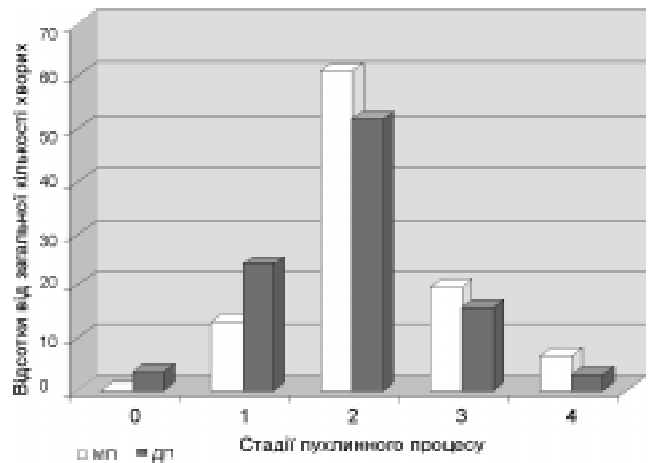


Рисунок 6. Порівняльний розподіл груп ДП і МП за стадіями першого пухлинного процесу

Fig. 6. Comparative distribution of groups ST and MT by the stages of the first tumor

(більше початкових стадій та менше більш пізніх), ніж хворі групи МП.

Одночасне порівняння трьох груп також не дає підстави вважати фактор стадійності значущим у появі ДП. Щоб підтвердити це, ми використали той факт, що показник стадії за шкалою є порядковим і може бути представленим за допомогою коробчастих графіків

Таблиця 5

Розподіл за ознакою кольору очей груп без наслідків раку грудної залози та других пухлин раку грудної залози
Distribution by the color of the eye in groups without consequences of breast cancer and other tumors of the breast

Група	Колір очей пацієнтів, абс. / %					Загалом
	невідомо	сірий/блакитний	зелений	карий	чорний	
БН	11 / 13,41	33 / 40,24	14 / 17,07	23 / 28,05	1 / 1,22	82
ДП	11 / 10,09	32 / 29,36	9 / 8,26	57 / 52,29	0 / 0,00	109
Разом	22	65	23	80	1	191

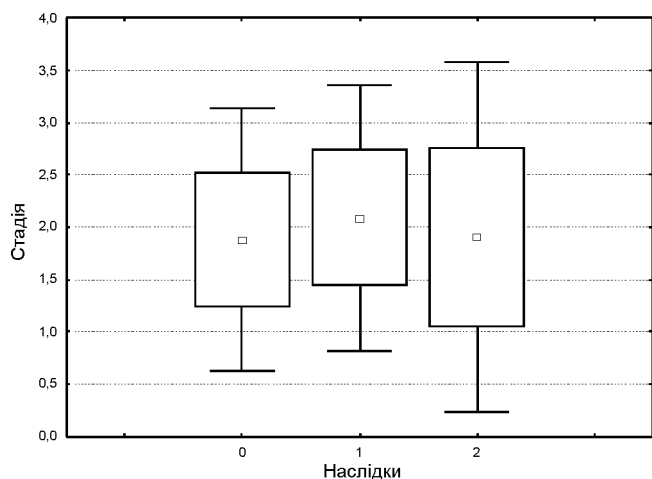


Рисунок 7. Коробчасті графіки стадій перших пухлин груп: 0 – БН; 1 – МП; 2 – ДП (середні значення, стандартні похибки, стандартні відхилення)

Fig. 7. Box graphs of first tumor stages in groups: 0 – WC; 1 – MT; 2 – ST (mean, standard error, standard deviation)

(рисунок 7). З рисунка вочевидь випливає, що хворі групи ДП, у середньому, мають таку ж саму стадію, що й хворі групи БН.

При цьому розподіл за ознакою ураження регіонарних лімфовузлів N (використовували класифікацію за TNM та позначали $N_0 - T_{1-3}N_0M_0$, а $N_1 - T_{1-3}N_1M_0$), наведений на рисунку 8, навпаки, характеризується вірогідною різницею тенденцій груп ДП і БН із групою МП (КХП, $p < 0,01$).

Діаграми демонструють спільну тенденцію груп БН і ДП — переважання хворих без уражених регіонарних лімфовузлів, та реверсну залежність у групі МП, при якій переважає кількість хворих мали такі ураження.

Цей факт, на нашу думку, свідчить на користь коректності розподілу хворих на групи і статистичної обробки матеріалу, оскільки цілком зрозуміло, що ураження регіонарних лімфатичних вузлів є важливим чинником ризику виникнення пізніх метастазів і не впливає на вірогідність розвитку ДП.

Характеристикою першої пухлини можна також вважати точкові оцінки частоти появи других пухлин залежно від нозологічної форми першої пухлини, наведені вище, у таблиці 1. Про відмінності у частоті появи других пухлин залежно від нозологічної форми першої пухлини свідчать також численні публікації, присвячені аналізу віддалених наслідків лікування окремих нозологій. На тлі цих дослід-

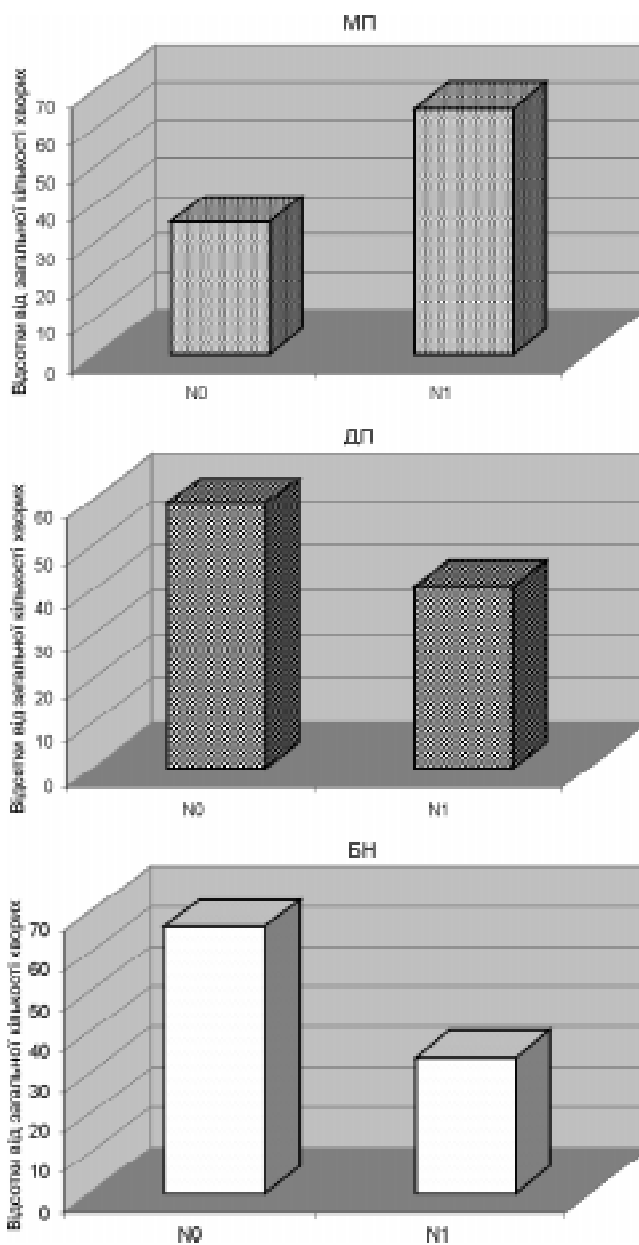


Рисунок 8. Розподіл груп БН, МП і ДП за ознакою ураження регіонарних лімфовузлів (N_0 , N_1) при класифікації за TNM

Fig. 8. Distribution of groups WC, MT and ST by the signs of regional lymph nodes involvement (N_0 , N_1), TNM classification

жень, що свідчать про спадковість двох метастазів, досить несподіваними виглядають результати зіставлення відсоткового стану нозологічних форм трьох, найчисленніших за обсягом, нозологічних форм перших пухлин: РГЗ (110 осіб), РЦЗ (16 осіб), РШМ (11 осіб). На першому місці відносно зустрічальності, серед вторинних пухлин всіх трьох нозологій, був РГЗ (43,64, 31,25, 54,55 % відповідно); на другому — РТМ (17,27, 18,75, 18,18 % відповідно) (таблиця 6).

Таблиця 6

Відсотковий склад вторинних нозологій у хворих на рак грудної залози, рак щитоподібної залози та рак шийки матки

The percentage of secondary nosology in patients with breast cancer, thyroid cancer and cervical cancer

Нозологічна форма другої пухлини	Частота	Відсоток
Перша пухлина — С50 — рак грудної залози		
РШМ	8	7,27
РГЗ	48	43,64
РО	2	1,82
РТМ	19	17,27
РЯ	6	5,45
РШл	2	1,82
РП	3	2,73
РЛ	2	1,82
РРЗ	1	0,91
РЦЗ	5	4,55
МНО	1	0,91
РПП	1	0,91
МШ	1	0,91
НГЛ	1	0,91
ЛЛ	2	1,82
РШСО	2	1,82
РШ	2	1,82
ЛГ	2	1,82
РОМ	1	0,91
РГМ	1	0,91
Разом	110	100,00
Перша пухлина — С73 — рак щитоподібної залози		
РШМ	1	6,25
РГЗ	5	31,25
РТМ	3	18,75
РЯ	3	18,75
РШ	1	6,25
РГ	2	12,50
РСЗ	1	6,25
Разом	16	100
Перша пухлина — С53 — рак шийки матки		
РГЗ	6	54,55
РТМ	2	18,18
РЛ	1	9,09
МШ	1	9,09
РШСО	1	9,09
Разом	11	100

Як бачимо, ці відсотки є досить порівнянними, що наводить на думку про незалежність розвитку другого пухлинного процесу з погляду його нозологічної реалізації. Привертає увагу, що всі ці, як первинні, так і другі раки, є гормонозалежними, тому ми не виключаємо, що в основі виявлених закономірностей лежать певні зміни в ендокринній системі.

Цей висновок, безперечно, є апіорним і потребує додаткової перевірки за рахунок збільшення чисельності вибірок. Проте, слід зауважити, що ми маємо підстави вважати репрезентативність даної вибірки досить високою, про що свідчить порівняння деяких наших результатів із даними SEER стосовно радіоіндукованих солідних пухлин у хворих на РГЗ: серед 328691 клінічних випадків першого РГЗ, внесених до SEER з 1973 по 2000 р., відібрано 182057 випадків, коли пацієнти прожили 5 чи більше років. Друга солідна пухлина розвинулася у 15498 хворих (8,5 %), зокрема, в 6491 (42 %) випадку — рак контралатеральної груді [2].

Як можна бачити з вибірки (див. табл. 6), що використовувалася у нашому дослідженні, рак контралатеральної груді мають 43,64 % хворих, тобто цифри майже тотожні. Цей приклад свідчить про досить високу репрезентативність та валідність вибірки, аналізованої у нашому дослідженні.

ВИСНОВКИ

Проблеми метакронних пухлин вивчали шляхом вилучення додаткової інформації з катамнестичних даних історій хвороби. Необхідні дані накопичувалися у вигляді електронної бази даних та оброблялися за допомогою статистичних пакетів загального призначення. У результаті наповнення бази даних інформацією з паперових історій хвороби було сформовано основну групу — 179 випадків других пухлин, та дві групи контролю: істинного, негативного — хворих, що протягом 10 та більше років після лікування не мають маніфестів захворювання (група БН, n = 105, складається лише з хворих на РГЗ) та позитивного контролю — хворих з пізніми метастазами (група МП, n = 109), що є продовжен-

ням розвитку першого раку, а не появою другого.

1. Отже стосовно стану організму-пухлиносося встановлено:

1.1. Перший пік ризику появи других пухлин припадає на 7-й, другий — на 21-й, третій — на 28-й рік після початку лікування першої пухлини. Максимальний зафіксований термін між двома пухлинами — 38 років.

1.2. Найчастіше другі пухлини виникали на тлі першого раку ректосигмоїдного з'єднання кишечника (1,4 %), наступними за частотою були РГЗ (1,1 %), РШМ (0,9 %) та хвороба Годжкіна (0,7 %). Зважаючи на обмеженість кількості випадків, ці результати слід вважати лише тенденцією. Їх не можна вважати реальними точковими оцінками ризику вторинного канцерогенезу через цензурованість даних та нерівноваговий відсотковий склад онкологічних захворювань, на яких спеціалізується установа.

1.3. Група ДП за віковими характеристиками та індексом маси тіла не відрізнялася від груп МП та БН.

1.4. При аналізі інформації, що стосується суто хворих на РГЗ (групи ДП РГЗ та МП РГЗ), виявлено вірогідні відмінності між хворими з другими пухлинами та хворими без негативних наслідків за групою крові, національністю та кольором очей. У групі БН РГЗ домінувала II група крові (збігається із загальнопопуляційними даними для українців), у групі ДП РГЗ — I група. Статистично вірогідною є залежність між національністю та віддаленими наслідками лікування першої пухлини: українці об'єднаних груп БН РГЗ + ДП РГЗ за віддаленими наслідками розподілилися майже навпіл, а серед росіян та євреїв переважна більшість мали другі пухлини. Аналогічно, нетривіальною виглядає залежність між кольором очей та віддаленими наслідками лікування першої пухлини: найбільше других пухлин спостерігалось в пацієнтів із карими очима.

2. Висновки щодо характеристик першої пухлини є такими:

2.1. Проведеним аналізом не виявлено відмінностей за стадіями першої пухлини між ос-

новною групою та групами контролю. Але існує вірогідна залежність в оцінці метастазів раку в регіонарні лімфовузли (N0 або N1 в класифікації за МКХ): визначено спільну тенденцію груп БН і ДП — більшість хворих не мали метастазів раку в регіонарні лімфовузли та реверсної залежності у групі МП, при якій у переважній кількості хворих були такі самі ураження.

2.2. На противагу результатам, викладеним у п. 1.2, при неоднаковій кількісній характеристиці других раків для різних нозологічних форм (частоті появи), якісна характеристика других пухлин (нозологічна форма) у деяких випадках, навпаки, є типовою: на першому місці — РГЗ, на другому — РТМ. Залежність виявлено на 3 найчисленніших нозологіях першої пухлини — раці грудної залози, щитоподібної залози та шийки матки.

Література

1. Soares et al. // *Curr. Biol.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 174–183.
2. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E. et al. // *Brit. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 102. – P. 220 – 226.

Надходження до редакції 02.07.2013.

Прийнято 29.07.2013.

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