

УДК 616-004.04-08:(615.28+615.849)-08-06

ЛЕОНІД ЯКОВИЧ ВАСИЛЬСЬВ¹, ЄВГЕНІЯ БОРИСІВНА РАДЗІШЕВСЬКА^{1,2}
ЯН ЕДУАРДОВИЧ ВІКМАН^{1,2}, АЛЛА МИКОЛАЇВНА НАСОНОВА¹¹ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків² Харківський національний медичний університет

МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ОГЛЯДУ НА МОЖЛИВИЙ КАНЦЕРОГЕННИЙ ЕФЕКТ ХІМІОЛІКУВАННЯ ТА ПОЯВУ МЕТАХРОННИХ ПУХЛИН

Мета роботи. З'ясувати можливість канцерогенної дії хіміотерапії на фоні одного курсу променевої терапії.

Матеріали і методи. Для виконання роботи використовували електронну базу даних, яка містить інформацію з 501 історії хвороби (194 історії хвороби пацієнтів, у яких після проведеного лікування виникли другі пухлини (група ДП) через 3 та більше років; 157 випадків групи позитивного контролю — пацієнти, у яких не з'явилися другі пухлини, але утворилися метастатичні пухлини (група МП) та 150 пацієнтів без негативних наслідків (група БН) протягом більше 5 років).

Перед безпосереднім аналізом результатів терапії проводили аналіз даних з урахуванням стадії, морфології, локалізації та клінічного перебігу першої пухлини, клініко-лабораторних даних щодо стану організму-носія та інших характеристик першої пухлини та факторів, що використовувалися з метою її позбавлення. Дослідження проводилося шляхом порівняння означених даних між групами хворих з другими пухлинами, пізніми метастатичними пухлинами та у хворих без негативних наслідків після лікування першої пухлини.

Результати. Вірогідно більша кількість пацієнтів без негативних наслідків через 5 та більше років після проведеного спеціального лікування мали у схемі хіміолікування неoad'ювантну терапію. Крім того, у хворих цієї групи під час лікування хіміопрепаратами першої пухлини спостерігалися більш тяжкі ураження системи крові. До того ж препарати, якими лікували хворих цієї групи, мали більш високий еметогенний потенціал. Доведено, що використання протипухлинних антибіотиків знижує ймовірність виникнення других пухлин майже в півтора рази, при цьому більш успішним було лікування за схемою «CAF» у порівнянні з «СAMF». Можливо, це свідчить про канцерогенну дію метотрексатів.

З'ясовано, що серед схем хіміолікування, які не містять антрациклінів, найбільш успішними слід вважати наслідки лікування за схемою «F + лейковорин».

Дію антрациклінів підсилюють препарати платини: шанс появи других раків при хіміолікуванні без платини становить 0,58, без протипухлинних антибіотиків — 1,16, без обох груп препаратів — 1,88.

Висновки. Математичні підходи до аналізу медичних даних дозволяють одержати додаткові знання й виявити залежності у найгостріших проблемах сучасності.

Ключові слова: метакронні пухлини, хіміолікування, протипухлинні антибіотики, ураження системи крові, неoad'ювантна хіміотерапія.

Причини утворення метакронних пухлин (МП) однозначно не визначені [1]. Факторами, що, можливо, сприяють їх розвитку, вважають гормональний фактор, спадковість, а також вплив у протоколах лікування першої пухлини використовуваних лікувальних агентів (радіації, хіміопрепаратів).

Так, згідно зі спостереженнями [2], ризик розвитку других злоякісних новоутворень після

© Л. Я. Васильєв, Є. Б. Радзішевська, Я. Е. Вікман,
А. М. Насонова, 2015

перенесеного лікування істотно підвищується внаслідок впливу мутагенного ефекту хіміопроменевого лікування, імуносупресивної дії протипухлинної хіміотерапії, наявності у частини пацієнтів генетичних або спадкових синдромів, пов'язаних з підвищеною ймовірністю розвитку ракового захворювання.

Наприклад, відомо, що тією чи іншою мірою лейкозогенну дію мають такі препарати: алкілюючі агенти, інгібітори топоізомерази та препарати платини. Водночас немає даних про канцерогенний потенціал

таких протипухлинних агентів, як антрацикліни, антибіотики, кортикостероїди, алкалоїди барвінку рожевого, аспарагінази, гідроксисечовини та антиметаболітів [3].

Останніми роками велика увага приділяється впливу генетичних факторів на реалізацію канцерогенного потенціалу хіміотерапевтичних препаратів.

Другі пухлини можуть розвиватися через будь-який проміжок часу від закінчення терапії, але пік їхнього розвитку припадає на період близько 5–20 років від закінчення первинного лікування. На цей показник впливають такі фактори: а) вік (більш літні пацієнти зазвичай мають коротший інтервал до розвитку другої пухлини), зі зростанням віку ризик виникнення пухлин взагалі збільшується; б) тип проведеного лікування (терапія, що включає етопозид, може призводити до швидшого розвитку пухлин); в) інтенсивність терапії (чим вона вища, тим коротший можливий інкубаційний період) [4–6].

Джерела літератури вказують на МП, що розвинулися після комбінованого лікування [7]. В результаті подвійного канцерогенного впливу при комбінованому хіміопроменевому лікуванні ризик розвитку індукованих пухлин вищий, ніж при кожному з цих методів лікування окремо [8]. Часто індуковані пухлини спостерігаються після хіміопроменевого лікування лімфогранулематозу, що зумовлено тривалим та інтенсивним лікуванням із застосуванням цитостатиків і значних доз гамма-опромінення [9, 10].

Нині вважається доведеним, що використання тамоксифену під час лікування первинного РГЗ у 2–4 рази підвищує ризик появи раку ендометрія [11].

Як можна побачити, проблема канцерогенного впливу при комбінованому хіміопроменевому лікуванні ще далека від вирішення.

Метою роботи було з'ясування можливої канцерогенної дії хіміотерапії на фоні одного курсу променевої терапії.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання роботи використовували електронну базу даних, яка містить інформацію з 501 історії хвороби (194 історії хвороби пацієнтів, в яких після проведеного лікування виникли другі пухлини (група ДП) через 3 та більше років; 157 випадків групи позитивного контролю — пацієнтів, у яких не виникли другі пухлини, але утворилися метастатичні пухлини (група МП) та 150 випадків — пацієнти без негативних наслідків (група БН) протягом більше 5 років).

Найбільш чисельною та придатною до статистичної обробки з точки зору обсягу вибірки була група хворих, які отримували хіміолікування на фоні одного курсу променевої терапії (117 хворих). Із урахуванням спільного канцерогенного «базису» у вигляді іонізуючого опромінення є підстави вважати, що можливі відмінності у віддалених наслідках лікування пов'язані з відмінностями у схемах хіміотерапії, які використовували для цієї когорти пацієнтів.

При створенні на початкових етапах дослідження бази даних для накопичення електронних історій

хвороби суттєву увагу було приділено створенню блоку опису хіміотерапії, оскільки велика кількість варіацій поєднання хіміопрепаратів у схемах лікування висувала проблему формалізації цієї інформації. Для опису комбінації препаратів поліхіміотерапії висвітлювалися такі питання:

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

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

- наявність у схемі основних груп препаратів, а саме:

- 1) алкілюючих агентів (не застосовувалися / хлоретиламіни / азиридины / ефіри дисульфонової кислоти / похідні нітрососечовини / сполуки платини / триазини);

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

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

- 4) інгібіторів мітозу (не застосовувалися / вінкалоїди / таксани);

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

- 6) бісфосфонатів (не застосовувалися / бісфосфонати).

Широкий спектр питань відображав також проблему побічних наслідків хіміолікування. Насамперед, накопичувалася інформація про ступінь токсичності (1–4-й) та час появи небажаних ефектів (безпосередні (1 доба) / близькі (7–10 діб) / відстрочені (більше 10 діб)). Наступні запитання характеризували шкідливий вплив на органи та їх системи:

- ураження ШКТ — не спостерігалось / інформації немає / стоматит / езофагіт / гастрит / ентероколіт / дисбактеріоз / нудота / анорексія / ураження печінки / підвищення рівня білірубину / 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 / лівошлуночкова недостатність / інфаркт міокарда / пізня тахікардія / пізня задишка / пізні 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.

Такий ступінь формалізації інформації дозволив провести статистичну обробку переважної більшості показників, що накопичувалися у базі даних, та знайти залежності, що мають вірогідний характер.

Перед тим, як аналізувати безпосередньо результати терапії, ми провели аналіз даних з урахуванням стадії, морфології, локалізації та клінічного перебігу першої пухлини, клініко-лабораторних даних щодо стану організму-носія та інших характеристик першої пухлини і факторів, що використовувалися з метою її знищення. Дослідження проводилося шляхом порівняння означених даних між групами хворих з другими пухлинами, пізніми метастатичними пухлинами та у хворих без негативних наслідків після лікування першої пухлини.

Для пошуку статистично коректних результатів спочатку було проведено одночасне порівняння ознак між трьома групами (використовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу та аналіз таблиць сполученості), а потім для показників, що вірогідно залежали від групи, проводили попарне порівняння між групами для одержання результатів, що уможливають клінічне осмислення результату. Цікаві, з нашої точки зору, залежності викладено у статті.

Розрахунки проводили у статистичному середовищі STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом дослідження було порівняння групи хворих ДП (43 особи) та пацієнтів групи БН (31 особа) з позицій характеристик першої пухлини. Більшість пацієнтів обох груп першою пухлиною мали рак грудної залози: у групі БН їх кількість складала 22 особи (72%), в групі ДП — 24 (56%). На другому місці у групі ДП були хворі, що лікувалися з приводу хвороби Годжкіна (6 осіб). Усі інші нозологічні форми в обох групах були порівнянними за кількістю. Між стадіями процесу вірогідної різниці не спостерігалось та більшість мали II стадію.

Статистично вірогідною, проте несуттєвою клінічно, є відмінність за кількістю метастазів у регіонарні вузли першої пухлини: для пацієнтів групи БН їх кількість варіювала від 0 до 5 із середнім вибірковою 0,93, для групи ДП — від 0 до 6 із середнім вибірковою 1,67. Досить очікуваною можна вважати відмінність за спадковістю: при однаковому розмаху вибірки (від 0 до 2 близьких родичів) середнє значення кількості близьких родичів з онкологічною патологією у групі без негативних наслідків лікування становило 0,2 особи, а у групі хворих з другими пухлинами — 0,6.

Другим етапом дослідження був безпосередньо аналіз відмінностей у тактиці хіміолікування хворих обох груп. Слід відзначити, що спроба оцінити можливі відмінності виключно між схемами лікування всіх груп (БН, МП, ДП) успіху не мала у зв'язку з численністю використаних у вибірці варіантів хіміолікування

та відсутності домінуючих варіантів у всіх групах. Крім того, враховуючи специфіку хіміотерапії (послідовність окремих, завершених курсів), аналізу мають підлягати окремі її курси. Найбільш численною, й отже, придатною до статистичної обробки є інформація про перші та другі курси лікування. Щодо першого курсу вдалося з'ясувати таке.

Першою ознакою, за якою спостерігалася вірогідна різниця, був вид проведеного хіміолікування, інформація про який наведена в табл.1 (інформації щодо одного пацієнта групи ДП немає).

З таблиці видно, що за кількістю пацієнтів, яких лікували за допомогою ад'ювантною та індукційною хіміотерапії, вірогідних відмінностей між групами не спостерігалось. Проте вірогідно більша кількість пацієнтів без негативних наслідків отримували у схемі лікування неoad'ювантну терапію (16,13% групи БН проти 2,38% групи ДП, $p = 0,0321$, критерій χ^2).

Таблиця 1

Розподіл хворих груп БН та ДП за видом проведеного хіміолікування

| Наслідки лікування | Вид хіміотерапії | | | Загалом, абс. |
|--------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|---------------|
| | Неoad'ювантна, абс. (%) | Ад'ювантна, абс. (%) | Індукційна, абс. (%) | |
| Без негативних наслідків | 5 (16,13) | 22 (70,97) | 4 (12,90) | 31 |
| Виникли другі пухлини | 1 (2,38) | 33 (78,57) | 8 (19,05) | 42 |
| Загалом | 6 | 55 | 12 | 73 |

Незначні обсяги вибірок пацієнтів з неoad'ювантною терапією, безумовно, не дозволяють вважати ці висновки остаточними, проте дають обґрунтовані гіпотези для проведення аналогічних досліджень на більш численних вибірках.

Досить несподіваними виявилися результати аналізу ураження системи крові внаслідок лікування хіміопрепаратами. Як свідчать дані табл. 2, без ураження системи крові завершилося лікування у 6,45% хворих групи БН та у 42,86% хворих групи ДП; лейкопенія спостерігалася у 83,87% пацієнтів групи БН та у 52,38% пацієнтів групи ДП, тобто більші ураження системи крові спостерігалися в групі з кращими віддаленими наслідками лікування.

Таблиця 2

Ураження системи крові внаслідок хіміолікування

| Група | Немає, абс. (%) | Анемія, абс. (%) | Лейкопенія, абс. (%) | Невідомо, абс. (%) | Загалом, абс. |
|---------|-----------------|------------------|----------------------|--------------------|---------------|
| БН | 2 (6,45) | 3 (9,68) | 26 (83,87) | 0 (0,00) | 31 |
| ДП | 18 (42,86) | 1 (2,38) | 22 (52,38) | 1 (2,38) | 42 |
| Загалом | 20 | 4 | 48 | 1 | 73 |

Як зазначалося вище, база даних має досить численний набір показників, які описують проведене хіміолікування, в тому числі інформацію про наявність у схемах лікування основних груп хіміопрепаратів та перелік основних препаратів у межах цих груп. Аналіз показників цього фрагмента бази даних виявив таке.

З'ясувалося, що використання протипухлинних антибіотиків знижує ймовірність виникнення других пухлин. Як свідчить наведений нижче фрагмент таблиці сполученості наслідків лікування та участі у схемах лікування протипухлинних антибіотиків, а саме — приєднання до схем лікування антрациклінів — знижує ймовірність появи других пухлин майже в півтора рази. Дійсно, варіантами опису антибіотиків у формалізованому вигляді стосовно актуальної бази даних були такі варіанти: не використовували взагалі або використовували актиноміцини, або антрацикліни, або антрацендіони (табл. 3).

Таблиця 3

Віддалені наслідки лікування хворих залежно від використання протипухлинних антибіотиків

| Наслідки | Протипухлинні антибіотики | | | | Загалом, абс. |
|----------|------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|---------------|
| | Не використовували, абс. (%) | Актиноміцини, абс. (%) | Антрацикліни, абс. (%) | Антрацендіони, абс. (%) | |
| БН | 7 (22,58) | 1 (3,23) | 22 (70,97) | 1 (3,23) | 31 |
| ДП | 20 (47,62) | 0 (0,00) | 21 (50,00) | 1 (2,38) | 42 |
| Загалом | 27 | 1 | 43 | 2 | 73 |

Як можна бачити з таблиці 3, до 47,62 % хворих, які мали у майбутньому другі пухлини, терапію протипухлинними антибіотиками не використовували взагалі. Серед тих, кому антибіотики призначали (переважно використовували антрацикліни), 70,97 % не мали негативних наслідків лікування протягом 5 та більше років. Більш наочно результати показані на діаграмі (рис. 1).

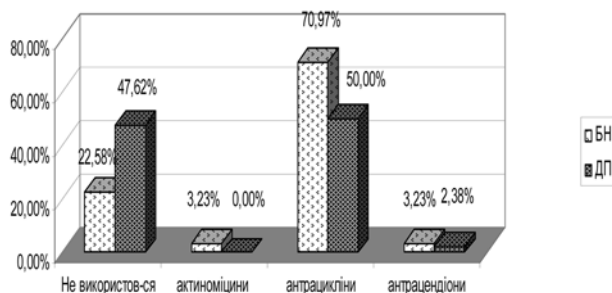


Рис. 1. Віддалені наслідки лікування хворих залежно від використання протипухлинних антибіотиків

Залежність досить переконливо виглядає на круговій діаграмі відсоткового складу результатів лікування хворих, у схемах яких не використовували антибіотики (рис. 2).

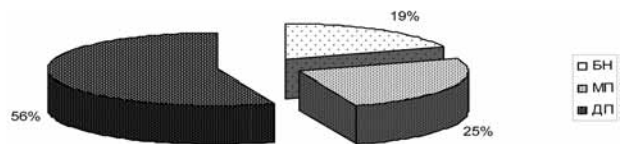


Рис. 2. Результати лікування хворих, у схемах лікування яких не використовували антибіотики

Найпоширенішими схемами із використанням антрациклінів були «CAF» (циклофосфан, доксорубіцин, фторурацил) та «СМФ» (циклофосфан, доксорубіцин, метотрексат, фторурацил). Найбільш успішними були наслідки лікування за схемою «CAF»: 28,4 % (19 осіб) — без негативних наслідків, 43,3 % (29 осіб) — з метастатичними пухлинами, 28,4 % (19 осіб) — з другими пухлинами. Найменш успішними — за схемою «СМФ» — 20,0 % (8 осіб) без негативних наслідків, 55,0 % (22 особи) з метастатичними пухлинами, 25,0 % (10 осіб) — з другими пухлинами. Отже напрашується висновок, що метотрексат як препарат групи антиметаболітів підвищує ризик виникнення других пухлин.

Без використання антрациклінів проводиться досить широке коло схем хіміолікування. Найчисленнішими були комбінації за схемою «СМФ» (26 осіб) та «F + лейковорин» (7 осіб). 13 пацієнтів (50 %), які лікувалися за «СМФ», мали віддалені наслідки — другі пухлини, тобто, за нашими спостереженнями, використання схеми «СМФ» потребує більш дбайливого нагляду за пацієнтами після проведеного спеціального лікування, в тому числі на віддалених термінах.

Результати лікування за схемою «F + лейковорин» є більш оптимістичними. Як було обговорено вище, до розгляду ця схема залучалася за ознакою відсутності препаратів групи протипухлинних антибіотиків. У жодного пацієнта, що лікувалися за цією схемою, других пухлин діагностовано не було, 4 пацієнти мали сприятливі віддалені наслідки лікування, у 3-х пацієнтів з'явилися метастатичні пухлини. Проте незначний обсяг вибірки не дає нам підстави спиратися на ці результати, а лише виступає як підґрунтя для майбутніх наукових досліджень.

Схожі залежності було констатовано щодо другого курсу хіміолікування. У хворих без негативних наслідків були вірогідно більш значні ураження з боку системи крові: лейкопенія спостерігалася в 11 осіб (91,67 %), при цьому у хворих із другими пухлинами — у 8 осіб (50 %) ($p = 0,051$, критерій χ^2). До того ж препарати, якими лікували хворих групи БН, мали більш високий еметогенний потенціал, про що свідчать дані табл. 4.

Таблиця 4

Характеристика еметогенного потенціалу препаратів хімотерапії, які використовували під час лікування хворих групи БН та ДП

| Показник | Еметогенний потенціал | | | Загалом, абс. |
|----------|-----------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| | Низький, абс. (%) | Середній, абс. (%) | Високий, абс. (%) | |
| БН | 0 (0) | 9 (75) | 3 (25) | 12 |
| ДП | 6 (40) | 7 (6,67) | 2 (13,33) | 15 |
| Загалом | 6 | 16 | 5 | 27 |

Таблиця 5

Наступним етапом проводилося порівняння тактики лікування хворих групи МП та ДП. Група хворих з віддаленими наслідками у вигляді метастазів розглядалася як група позитивного контролю, тобто як такі, у яких не з'явилися другі пухлини. Вірогідних відмінностей між стадіями захворювання та ступенем диференціювання пухлини у хворих груп МП та ДП виявлено не було.

Аналогічно попереднім спостереженням, другі пухлини частіше виникали там, де не використовували антибіотики (антрацикліни). У групі хворих з другими пухлинами антрацикліни використовували при лікуванні 21 хворого (50 %), а в групі без других пухлин (з метастатичними пухлинами) — 33 хворих (76,7 %), тобто, іншими словами, використання протипухлинних антибіотиків знижує ризик появи других пухлин у півтора рази.

Використання технології пошуку прихованих знань Data Mining дозволило виявити деякі додаткові закономірності, що не були знайдені шляхом використання традиційних статистичних методів.

Так, наприклад з'ясовано, що якщо у схемах хіміопроменевого лікування одночасно не використовувати ані протипухлинні антибіотики, ані платину, то має місце кумуляція негативних тенденцій і ризик появи других пухлин збільшується до 65,4 % (рис. 3).

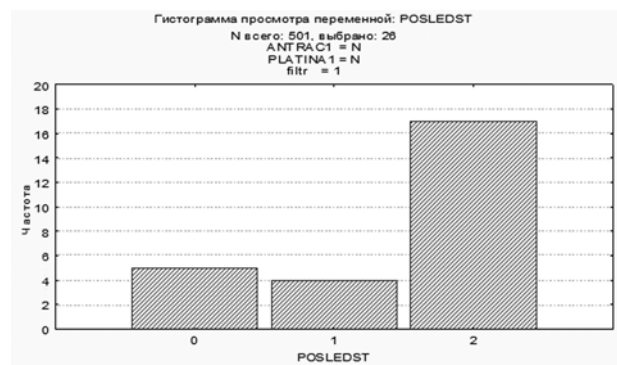


Рис. 3. Гістограма розподілу наслідків лікування хворих на онкопатологію за умови відсутності у схемах хіміотерапії протипухлинних антибіотиків (антрациклінів) та платини

Для порівняння частоти появи других пухлин при різних варіантах наявності / відсутності антрациклінів та платини, результати подано у вигляді таблиці (табл. 5).

Як видно з таблиці 5, відсутність у схемах лікування препаратів платини (за умови наявності в них протипухлинних антибіотиків) призводила до появи других пухлин у 36,8 % випадків; за відсутності протипухлинних антибіотиків (при наявності препаратів платини) відсоток хворих із другими пухлинами становив 53,9 %; відсутність обох груп препаратів характеризувалася появою других пухлин у 65,4 % випадків.

Кількість других пухлин, що з'явилися за умови відсутності у схемах проведеного хіміолікування препаратів платини та антрациклінів

| Характеристика схеми хіміолікування | Абс. кількість | Відсоток від загальної кількості спостережень |
|---|----------------|---|
| Не використовували тільки платину (n = 95) | 35 | 36,8 % |
| Не використовували тільки антрацикліни (n = 39) | 21 | 53,9 % |
| Не використовували ані платину, ані антрацикліни (n = 26) | 17 | 65,4 % |

Таким чином, шанс появи других раків при хіміолікуванні без платини становить 0,58, без протипухлинних антибіотиків — 1,16, без обох груп препаратів — 1,88.

Узагальнюючи викладене вище та поточний фрагмент, можна констатувати, що одночасне використання у практиці хіміолікування препаратів групи протипухлинних антибіотиків та платини суттєво знижує ризик появи других пухлин.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження, спрямованого на з'ясування можливої канцерогенної дії хіміотерапії на фоні одного курсу променевої терапії, свідчать про таке.

1. Вірогідно більша кількість пацієнтів без негативних наслідків через 5 та більше років після проведеного спеціального лікування мали у схемі хіміолікування неoad'ювантну терапію.
2. У хворих, які не мали негативних наслідків лікування у майбутньому, під час лікування хіміопрепаратами першої пухлини спостерігалися більш тяжкі ураження системи крові. До того ж препарати, якими лікували хворих цієї групи, мали більш високий емотогенний потенціал.
3. Використання протипухлинних антибіотиків знижує ймовірність виникнення других пухлин майже в півтора рази.
4. Серед схем «CAF» та «CAMF», які містять антрацикліни, найбільш успішним було лікування за схемою «CAF», тобто, можливо, препарати групи антиметаболітів підвищують ризик виникнення других пухлин.
5. Серед схем хіміолікування, які не містять антрациклінів, найбільш успішними, можливо, слід вважати лікування за схемою «F + лейковорин».
6. Шанс появи других раків при хіміолікуванні без платини становить 0,58, без протипухлинних антибіотиків — 1,16, без обох груп препаратів — 1,88.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бехтерева С. А. Метакронные первично-множественные опухоли женских половых органов. Роль лучевой терапии в развитии второй опухоли / С. А. Бехтерева, А. В. Важенин // *Вопр. онкологии*. — 2003. — Т. 49, № 1. — С. 103–108.
2. Вторичные опухоли: частота развития, особенности биологии, прогноз / А. В. Островская, Н. Р. Тюкалова, Г. А. Новичкова и др. // *Соврем. онкология*. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 25–30.
3. Travis Lois B. The Epidemiology of Second Primary Cancers / L. B. Travis // *Cancer Epidemial. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15, № 11. — P. 2020–2026.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкологии / Я. В. Бохман. — Л., 1989. — 464 с.
5. Hemmtls J. Cutaneous angiosarcoma arising in a mastectomi skar after therapeutic irradiation / J. Hemmtls, P. Blondian, M. Mirgaux // *Bull. cancer*. — 1981. — Vol. 68, N 4. — P. 353–356.
6. Sarcomes postradigues / M. Sellami, G. Auclerc, F. Sellami et al. // *Sem. Nopp. Paris*. — 1993. — Vol. 69, N 6. — P. 150.
7. On radiation injury of the digestive organs, particularly the colon and rectum / T. Takahashi, S. Izumoi, N. Matsubara et al. // *Jap. J. Cancer Clin.* — 1975. — Vol. 21, N 13. — P. 1209–1216.
8. Зисман И. Ф. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований / И. Ф. Зисман, Г. Д. Кириченко. — Кишинев : Штиинца, 1978. — 148 с.
9. Случай вторичной саркомы большеберцовой кости, развившейся через 19 лет после комбинированного лечения саркомы Юинга : Протокол 301 заседание о-ва онкологов Москвы и Московской обл. от 27.01.1983 / Л. А. Еремина, В. Ф. Маренич, Ю. И. Жаров, П. А. Синюков // *Вопр. онкологии*. — 1983. — Т. 29, № 12. — С. 96.
10. Reimer R. R. Opinion risk of a second malignancy related to the use of cytotoxic chemotherapy / R. R. Reimer // *Cancer*. — 1982. — Vol. 32, № 5. — P. 286–292.
11. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries / Berrington de Gonzalez A., Curtis R. E., Gilbert E. et al. // *British Journal of Cancer*. — 2010. — Vol. 102. — P. 220–226.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2014.

Л. Я. ВАСИЛЬЕВ¹, Е. Б. РАДЗИШЕВСКАЯ^{1,2}, Я. Э. ВИКМАН^{1,2}, А. Н. НАСОНОВА¹

¹ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

²Харьковский национальный медицинский университет

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ ВОЗМОЖНОГО КАНЦЕРОГЕННОГО ЭФФЕКТА ХИМИОЛЕЧЕНИЯ И ПОЯВЛЕНИЯ МЕТАХРОННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Цель работы. Выяснить возможность канцерогенного действия химиотерапии на фоне одного курса лучевой терапии.

Материалы и методы. Для выполнения работы использовали электронную базу данных, которая содержит информацию с 501 истории болезни (194 истории болезни пациентов, у которых после проведенного лечения возникли вторые опухоли (группа ВО) через 3 и больше лет; 157 случаев группы положительного контроля — пациенты, у которых не появились вторые опухоли, но появились метастатические опухоли (группа МО) и 150 случаев — пациенты без отрицательных последствий (группа БП) на протяжении более 5 лет).

Перед непосредственным анализом результатов терапии проводили анализ данных с учетом стадии, морфологии, локализации и клинического течения первой опухоли, клинико-лабораторных данных относительно состояния организма-носителя и других характеристик первой опухоли, а также факторов, которые использовались с целью лечения. Исследования проводились путем сравнения обозначенных данных между группами больных со вторыми опухолями, поздними метастатическими опухолями и больных без отрицательных следствий после лечения первой опухоли.

Результаты. Достоверно большее количество пациентов без отрицательных последствий через 5 и более лет после проведенного специального лечения имели в схеме химиолечения неoadьювантную терапию. Кроме того, у больных этой группы во время лечения химиопрепаратами первой опухоли наблюдались более тяжелые поражения системы крови. И вдобавок препараты, которыми лечили больных этой группы, имели более высокий эметогенный потенциал. Доказано, что использование противоопухолевых антибиотиков снижает вероятность возникновения вторых опухолей почти в полтора раза, при этом более успешным было лечение по схеме «CAF» в сравнении с «CAMF». Возможно, это свидетельствует о канцерогенном действии метотрексатов.

Выяснено, что среди схем химиолечения, которые не содержат антрациклинов, наиболее успешным следует считать лечение по схеме «F + лейковорин».

Действие антрациклинов усиливают препараты платины: шанс появления вторых раков при химиотерапии без платины составляет 0,58, без противоопухолевых антибиотиков — 1,16, без обеих групп препаратов — 1,88.

Выводы. Математические подходы к анализу медицинских данных разрешают получить дополнительные знания и обнаружить зависимости в острейших проблемах современности.

Ключевые слова: метакронные опухоли, химиолечение, противоопухолевые антибиотики, поражения системы крови, неoadьювантная химиотерапия.

L. YA. VASILIEV¹, E. B. RADZISHEVSKA^{1,2}, YA. E. VIKMAN^{1,2}, A. M. NASONOVA¹

¹ *SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*

² *Kharkiv National Medical University*

MATHEMATICAL ANALYSIS OF RESPONSE TO TREATMENT OF ONCOLOGY PATIENTS WITH DUE REGARD FOR POTENTIAL CARCINOGENIC EFFECT OF CHEMOTHERAPY AND FORMATION OF METACHRONOUS TUMORS

Objective. To clarify potential carcinogenic action of chemotherapy associated with one course of radiotherapy.

Materials and methods. In order to conduct the research, electronic database containing information from 501 case records (194 case records of the patients with second tumors which appeared after treatment (DP group) in 3 years and more; 157 cases of the positive control group which included patients without second tumors, but with metastatic tumors (MT group) and 150 cases where no adverse effects were observed in patients (NFC group) for more than 5 years).

Before direct analysis of response to the treatment, analysis of the data with due regard to stage, morphology, location and clinical course of the first tumor, clinical laboratory data concerning host state and other features of the first tumor and factors which were used in order to get rid of it, was carried out. The research was conducted by means of comparison of the definite data between the patient groups with second tumors, late metastatic tumors in patients without adverse effects after treatment of the first tumor.

Results. Potentially higher number of patients without adverse effects in 5 years and more after special treatment had neoadjuvant therapy in scheme of chemotherapy. Besides, in the patients of this group during treatment of the first tumor by means of chemotherapeutic agents, more severe involvement of the blood system was observed. In addition, the drugs which were used to treat patients of this group had higher emetogenic potential. It has been proved that use of antineoplastic antibiotics reduces the probability of formation of second tumors almost by half; in this case the most successful were effects of treatment according to CAF scheme in comparison with CAMF. Perhaps it suggests carcinogenic action of methothrexates.

It has been ascertained that among schemes of chemotherapy which do not contain anthracyclines the most effective was response to treatment according to scheme «F + leucovorin».

Action of anthracyclines is enhanced by platins: probability of formation of other types of cancer in chemotherapy without platinum is 0.58, without antineoplastic antibiotics — 1.16, without both groups of drugs — 1.88.

Conclusions. Mathematical approaches to analysis of medical data make it possible to obtain additional knowledge and to reveal dependence in the most severe current problems.

Keywords: metachronous tumors, chemotherapy, antineoplastic antibiotics, involvement of the blood system, neoadjuvant chemotherapy.

Контактна інформація:

Радзішевська Євгенія Борисівна

к. фіз.-мат. н., доцент,

керівник групи медичної інформатики ДУ ІМР НАМН України

вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (067) 799-36-63

e-mail: radzishevskA@mail.ru