



# ВЕСТНИК

Московского  
Онкологического  
Общества

**50-ЛЕТИЕ** АКТУАРИАЛЬНЫХ  
РАСЧЕТОВ  
ВЫЖИВАЕМОСТИ

Интернет: [www.cancercenter.ru](http://www.cancercenter.ru) ([ronc.ru](http://ronc.ru)) // [www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru) // [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) // [www.oncodome.narod.ru](http://www.oncodome.narod.ru)

№ 12 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.  
(553) ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г.

2008  
ДЕКАБРЬ

ЗАСЕДАНИЕ № 553

СОСТОИТСЯ В ЧЕТВЕРГ, **18** ДЕКАБРЯ 2008 г., в 17.00

В КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛЕ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА им.Н.Н. БЛОХИНА

*Председатели:* проф. А.И.Пачес, проф. В.Ю.Сельчук

**ПОВЕСТКА ДНЯ:**

## 1. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**Доклад:** ОНКСПИД – НОВАЯ ПРОБЛЕМА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Агафонов В.А.<sup>1</sup>, Хайленко В.А.<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова;  
кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей;

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина)

**Доклад:** ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЛИМФОМАМИ

Пивник А.В.<sup>1</sup>, Лукашев А.М.<sup>2</sup>, Туманова М.В.<sup>3</sup>, Ликунев Е.Б.<sup>1</sup>,

Пархоменко Ю.Г.<sup>4</sup>, Тишкевич О.А.<sup>4</sup>, Ковригина А.М.<sup>5</sup>, Пробатова Н.А.<sup>5</sup>, Судариков А.Б.<sup>6</sup>, Макарик Т.В.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова; <sup>2</sup>Городская клиническая больница №60;

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №80; <sup>4</sup>Клиническая инфекционная больница №2;

<sup>5</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина; <sup>6</sup>Гематологический научный центр

## 2. АКТУАРИАЛЬНЫЕ РАСЧЕТЫ И ОЦЕНКА ИХ ДОСТОВЕРНОСТИ

**Доклад:** ПРИМЕНЕНИЕ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Волков С.М. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

**Дискуссия. Фиксированные выступления в прениях:**

**ДОСТОВЕРНОСТЬ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ**

к.м.н. Шестопалова И.М. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

к.т.н. Куликов С.М. (Гематологический научный центр)

проф. Власов В.А. (Московский инженерно-физический институт)



### ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ

В 1958г. были опубликованы сразу три работы, на которые теперь возможно сослаться как на классические исследования:

Мерков А.М. Методика статистического исследования эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями. – Вопр.онкол., 1958. – Т. 4, № 4. – С. 488-493.

Cutler S, Ederer F. Maximum utilization of life-table method in analyzing survival. J Chron Dis. 1958. – 8: 699-712. IBID: Annals of life insurance medicine, 1964. – 2: 9-22.

Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc., 1958. – 53(282): 457-481.

В 1998 г. Московское Онкологическое общество выпустило тиражом 300 экземпляров специальную публикацию «Актuariальные расчеты выживаемости (определения продолжительности жизни с учетом дожития)» с изложением этих статистических методов и предложениями по их дальнейшему совершенствованию. На конкретных примерах излагались методики вычислений, проводились сопоставления результатов традиционных методов и предложенной модификации, сравнения актуариальных и фактических показателей. Выход в свет этой монографии сопровождался активной и бескомпромиссной дискуссией (захватывающие подробности – там же). Однако, даже 10 лет спустя затронутые тогда вопросы остаются без исчерпывающих ответов. Безупречны ли методические принципы классических актуариальных методов или эти расчеты сопряжены с возможностью искажения (завышения/занижения) результатов? Насколько приемлемы предложенные усовершенствования? Каким образом следует (и следует ли вообще) продолжать поиск истины?

(Продолжение – см. с.2)

50-ЛЕТИЕ АКТУАРИАЛЬНОГО МЕТОДА. ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ

Распространение компьютерных статистических пакетов, казалось бы, избавляет исследователей от рутинной механической работы по калькуляции показателей выживаемости. Однако получение рассчитанных компьютером данных отнюдь не избавляет от необходимости их трактовки, объяснения причин возможного завышения или занижения. Декабрьское (2008 г.) заседание, судя по взвешенности представленных материалов, имеет возможность найти плодотворные решения.

ТРУДЫ

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Рефераты сообщений:



PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY №553 (December 18, 2008)

1. AIDS IN PATIENTS WITH CANCER

Report-1: CURRENT STATUS OF AIDS PROBLEMS IN PATIENTS WITH CANCER. By Dr. V.Agafonov (The N.I.Pirogov Russian State Medical University) and Prof. V.Khaylenko (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center).

Report-2: THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH AIDS-ASSOCIATED LYMPHOMAS. By Prof. A.Pivnik et al. A joint presentation of the The N.I.Pirogov National Center of Medicin and Surgery with five others Moscow medical institutions, dealing with the experience, based on the treatment of 110 patients with AIDS-associated lymphomas.

2. JUBILEE: 50 YEARS OF ACTUARIAL SURVIVAL ESTIMATES

Report and discussion: THE RELIABILITY OF ACTUATIAL SURVIVAL ESTIMATES IN CLINICAL PRACTICE.

By Dr. S.Volkov, Dr. I.Shestopalova, (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center) and specialists in the field of mathematics and statistics – Prof. S.Kulikov (Russian Research Center of Haematology) and Prof. V.Vlasov (Moscow Institute of Engineering and Technology).

1. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Доклад: ОНКОСПИД – НОВАЯ ПРОБЛЕМА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

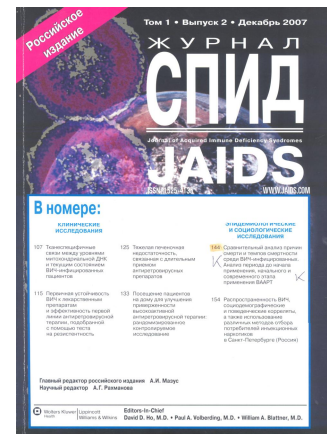
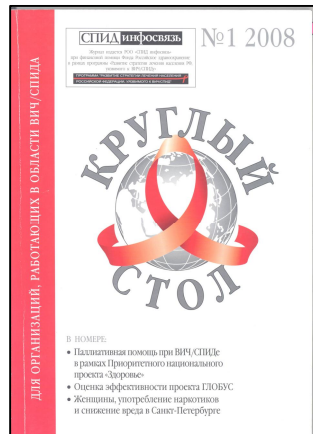
Агафонов В.А.<sup>1</sup>, Хайленко В.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова; кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей;

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина)

За 27 лет, прошедших после первой публикации о ВИЧ-инфекции (MMWR 1981; 30:305-07), это заболевание стало распространяться в масштабах, характерных для пандемии. В России за период с 1997 по 2007 гг. в зарегистрировано свыше 400.000 ВИЧ-инфицированных. Общеизвестно увеличение частоты онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных на стадии СПИДа. В список СПИД-индикаторных онкозаболеваний экспертами ВОЗ внесены саркома Капоши, неходжскинские лимфомы, инвазивный рак шейки матки. Эпидемиологические исследования выявили при ВИЧ/СПИДе, кроме того, возрастание риска рака легкого, печени, анального канала; опухоли головного мозга, мягких тканей, множественной миеломы, лейкозов.

Проблемы диагностики и лечения ВИЧ/СПИДа активно обсуждаются в специальной литературе. В РФ издаются отечественные и переводимые на русский язык зарубежные журналы (см. рис.).



Журналы по проблемам ВИЧ-инфекции, издаваемые в Российской Федерации. Название одного из них: «Русский журнал: СПИД, рак и общественное здоровье» отражает как связь проблем ВИЧ-инфекции с различными вопросами онкологии, так и несомненную социальную значимость указанных заболеваний.

По данным статистических исследований злокачественные новообразования развиваются более чем у 40% больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. Увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных позволяет прогнозировать дальнейшее увеличение у них частоты онкологических заболеваний. Это обуславливает необходимость дополнения клинической классификации ВИЧ-инфекции, по аналогии с определением «инфекто-СПИД», не менее обоснованным вариантом – «онко-СПИД». «Проблема ВИЧ/СПИДа перестала быть прерогативой инфекционистов. Совместная curaция больного ВИЧ/СПИДом не только инфекционистом, но и представителем другой медицинской специальности подсказана жизнью» – А.В.Пивник с соавт., 2007.

Лечение СПИД-ассоциированных онкологических заболеваний требует более щадящих схем химиотерапии, уменьшения дозы глюкокортикостероидов, своевременного подключения высокоактивной, антиретровирусной терапии (ВААРТ), особенно при саркоме Капоши, заболевании, при котором проведение только антиретровирусной терапией может привести к ремиссии.

Нормативные документы обязывают проводить ВИЧ-инфицированным больным все виды специального лечения по клиническим показаниям, на общих основаниях. При этом ВИЧ-инфицированные пациенты пользуются всеми правами, предусмотренными законодательством РФ об охране здоровья граждан. (Федеральный закон №38 от 30.03.95 г. «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого ВИЧ».)

Проблема профессионального заражения рассматривается особенно остро при лечении ВИЧ-инфицированных больных. Вероятность заражения определяется выраженностью вирусемии и условиями контакта с инфицированным объектом. Угроза инфицирования может быть снижена неукоснительным соблюдением Приказа МЗ РФ №338 от 24.11.1998. Следует отметить, что методы иммунодиагностики не выявляют наличие ВИЧ-инфекции в начальной стадии (в стадии «окна») и могут ввести в заблуждение персонал лечебных учреждений. Поэтому, как отмечено в одном из исследований (А.Силантьев, 2008): «*медицинский работник обязан вести себя с любым пациентом как с ВИЧ-инфицированным, что является частью его профессионализма*».

Необходимо дополнить учебную программу по онкологии в рамках последиplomного образования тематическими занятиями по онкоСПИДу.

#### **Доклад: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЛИМФОМАМИ**

Пивник А.В.<sup>1</sup>, Лукашев А.М.<sup>2</sup>, Туманова М.В.<sup>3</sup>, Ликунев Е.Б.<sup>1</sup>,  
Пархоменко Ю.Г.<sup>4</sup>, Тишкевич О.А.<sup>4</sup>, Ковригина А.М.<sup>5</sup>, Пробатова Н.А.<sup>5</sup>, Судариков А.Б.<sup>6</sup>, Макарик Т.В.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова; <sup>2</sup>Городская клиническая больница №60;

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №80; <sup>4</sup>Клиническая инфекционная больница №2;

<sup>5</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина; <sup>6</sup>Гематологический научный центр

Увеличение числа ВИЧ-инфицированных обуславливает все возрастающие сложности, в том числе организационные, в плане проведения адекватной диагностики и лечения этих больных. Работа, проводившаяся в течение 6 лет коллективом сотрудников различных лечебных учреждений Москвы, позволяет предложить достаточно эффективный алгоритм диагностики и лечения онкогематологических заболеваний у ВИЧ/СПИД пациентов.

В гематологическом отделении ГКБ №60, в 2002-2008 гг., наблюдались 110 больных лимфомами в ПШВ (развернутой) стадии ВИЧ-инфекции. СПИД был подтвержден у 63 мужчин и 22 женщин в возрасте 19-50 лет (в среднем 30 лет). Лимфома Ходжкина диагностирована у 25, неходжкинские лимфомы – у 85 пациентов. В 90% наблюдений заражение ВИЧ-инфекцией происходило при внутривенном введении психотропных средств. Заражение половым путем наблюдалось лишь в 6% случаев. От инфицирования ВИЧ до развития лимфом проходило от 2 до 16 лет (в среднем – 5 лет). Коинфекция ВИЧ с вирусом гепатита С определена у 60%, с гепатитами В и С – у 25% больных.

Диагноз СПИД-ассоциированной лимфомы во всех случаях был подтвержден морфологически. Морфологический метод дополнялся обязательным иммуногистохимическим исследованием, FISH, иммунофенотипированием циркулирующих клеток опухоли, молекулярно-биологическими исследованиями. Исходный уровень CD4 Т-лимфоцитов составил 225 клеток/мкл. Вирусная нагрузка (ВН) – 127.000 копий РНК/мкл.

Умерли до начала лечения от прогрессирования лимфомы 17 больных, еще 22 – в процессе химиотерапии вследствие значительной распространенности опухоли, тяжести общего состояния, сопутствующих инфекций и агранулоцитоза. У всех умерших на аутопсии подтверждено наличие распространенного опухолевого процесса. Лечение больных лимфомой Ходжкина проводилось по схемам АВVD, ВЕАСОРР2 и по показаниям дополнялось лучевой терапией. Общая выживаемость составила 70% при сроке наблюдения от 3 до 50 месяцев (в среднем – 12 месяцев). После лечения средний уровень CD4 составил 408 кл/мкл, ВН – 100.000 коп РНК/мкл. Лечение по поводу неходжкинских лимфом проводилось по протоколам СНОР, NHL-BFM и др. Общая выживаемость составила 45% при сроке наблюдения от 3 до 50 месяцев (в среднем – 18 месяцев).

Низкие показатели общей выживаемости обусловлены агрессивным течением сочетанных заболеваний, наличием гепатитов и инфекций, а также психологическими установками пациентов (отказы от ВААРТ, продолжение приема психотропных препаратов, необоснованные перерывы в лечении).

Опыт лечения СПИД-ассоциированных заболеваний на примере лечения СПИД-ассоциированных лимфом подтверждает, что квалифицированная специализированная помощь ВИЧ-инфицированным пациентам у которых выявляется сочетанное онкологическое заболевание, может быть оказана в многопрофильной общесоматической больнице. Наши разработки могут стать основой для стандартов практической медицины и поисков дальнейшего совершенствования диагностики и лечения.

## 2. АКТУАРИАЛЬНЫЕ РАСЧЕТЫ И ОЦЕНКА ИХ ДОСТОВЕРНОСТИ

### Доклад: ПРИМЕНЕНИЕ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Волков С.М. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

Выполнение актуаральных расчетов «по таблицам дожития» (или – «с учетом дожития») показано на примере из 10 наблюдений. В этой группе трое пациентов умерли в срок до года [ $d_{(0-1)}$ ; соответственно через 3; 6; 9 месяцев] и один – на третьем году наблюдения [ $d_{(2-3)}$ ; через 30 мес]; двое выбыли (пропали без вести) на первом [ $u_{(0-1)}$ ; через 2 мес] и пятом году наблюдения [ $u_{(4-5)}$ ; через 54 мес]; трое наблюдались на день окончания исследования, не дожив, однако, до контрольного 5-летнего срока. В этих 3 случаях один прожил менее года [ $w_{(0-1)}$ ; 7 мес], второй наблюдался более года [ $w_{(1-2)}$ ; 18 мес] и третий более двух лет [ $w_{(2-3)}$ ; 27 мес]. Лишь 1 больной прожил 66 мес, пережив 5-летний срок  $Sv_{(5-6)}$ . Анализируемые данные о продолжительности жизни обобщены в табл.1. Указанные сроки в годах, как правило, достаточны для проведения актуаральных расчетов. В некоторых случаях, однако, при расчетах Product-Limit (PL)-Estimate по E.Kaplan-P.Meier, необходимо указывать более точные сроки регистрации летальных исходов, которые в соответствии с требованиями этой методики уменьшаются от «временных интервалов» до «моментов». Сведения для вычислений по «моментному» методу E.Kaplan-P.Meier указаны ниже.

Таблица 1. Построение таблицы дожития в примере из 1/5/10 наблюдений

Интервал /годы/	1	2	3	4	5
	Число наблюдений в начале года	Из них в течение года:			Число наблюдений в конце года
умерли		выбыли (пропали без вести)	Выбыли (не дожили до конца года)		
$i-(i+1)$	L	d	u	W	$Sv$
0-1	10	3	1	1	5
1-2	5	0	0	1	4
2-3	4	1	0	1	2
3-4	2	0	0	0	2
4-5	2	0	1	0	1
5-6	1				

Примечание: 1/5/10 – запись числа наблюдений для актуаральных расчетов, где: «1» – число переживших 5-летний срок ( $Sv$ ), «5» – число пропавших без вести и/или наблюдаемых, но еще не доживших до контрольного 5-летнего срока ( $u+w$ ), «10» – общее число наблюдений в анализируемой группе.

Сведения об отдаленных результатах обозначены символами из работы S.Cutler-F.Ederer (1958) с одним дополнением – в колонке 5 указано число переживших анализируемый интервал ( $Sv$  – «Survivors»). Показатель 5-летней выживаемости в данной выборке может быть рассчитан до наступления контрольного 5-летнего срока актуаральными методами «по таблицам дожития». Актуаральные вычисления различаются методами учета информации в группе больных с вероятностным прогнозом дожития (censored survival information) – т.е., выбывших из наблюдения, пропавших без вести ( $u$  – «untraced»), а также наблюдаемых, но еще не доживших до окончания анализируемого интервала ( $w$  – «withdrawn alive from interval»).

Расчеты по А.М.Меркову и S.Cutler-F.Ederer предполагают, в дополнение к числу наблюдений «L» временного интервала, определение «действительного» (или расчетного) числа наблюдений «L'»; по отношению к которому и определяется показатель выживаемости на анализируемом интервале. После определения «L'» (см. ниже), вычисляется показатель смертности (или – показатель летальности) «q»:  $q=d/L'$ , а затем величина, соответствующая разности целого и смертности (летальности) – показатель выживаемости «р»:  $p=1-q$ . Кумулятивный (i-летний) показатель выживаемости «P» соответствует произведению интервальных показателей:  $P = p_1 \times p_2 \times \dots \times p_N$ . При расчетах по А.М.Меркову «действительное число наблюдений» (L') определяется средней величиной между числом больных в начале и в конце анализируемого интервала; т.е.:  $L' = \{L + [L - (d + u + w)]\} / 2$ . Применение средних показателей сопряжено с занижением результатов. По S.Cutler-F.Ederer показатель (L') определяется разностью между числом наблюдений в начале анализируемого интервала и полусуммой выбывших и не доживших до его окончания:  $L' = L - (u + w) / 2$ . Иными словами, половина от числа пропавших и наблюдаемых исключается, но оставшаяся часть приравнивается к «действительному числу наблюдений», по отношению к которому проводятся дальнейшие расчеты. Метод фактически предполагает дожитие до конца временного интервала 1/2 от числа выбывших больных. Именно это предположение определяет тенденцию к завышению результатов вычислений.

При расчетах по E.Kaplan-P.Meier<sup>1</sup> определяется число наблюдений в начале и в конце временного интервала [ $L_i$ ] и [ $L_{(i+1)}$ ]. Показатель выживаемости в анализируемых временных отрезках рассчитывается из соотношения:  $p = L_{(i+1)} / L_i$ ; а кумулятивная выживаемость соответствует произведению интервальных или «моментных» показателей:  $P = p_1 \times p_2 \times \dots \times p_N$ .

\*) Следует отметить, что метод E.Kaplan-P.Meier Product-Limit (PL)-Estimate известен в нескольких авторских модификациях, различаемых по срокам временных интервалов (моментов), либо – по применению «скорректированного» показателя при учете данных о выбывших и наблюдаемых больных. (The «Adjusted-Observed» [ $\lambda/2$ ] Estimate;  $\lambda = u + w$ ). Сопоставления показателей выживаемости актуаральных методов выполнены с «актуаральным тождеством» метода E.Kaplan-P.Meier («Actuarial Approximation of PL-Estimate»).

Обращает внимание, что число наблюдений в конце анализируемого отрезка соответствует начальному числу наблюдений, за вычетом умерших:  $L_{(i+1)} = L_i - \delta$  [где  $\delta=d$ ]. Иными словами, метод предполагает дожитие до конца временного отрезка всех выбывших больных. Такое предположение приводит к еще большему завышению результатов расчетов, чем гипотеза S.Cutler-F.Ederer о дожитии 1/2 от числа выбывших. Обозначения анализируемых групп в табл. 4 (1) и 4 (2) сделаны, для удобства сопоставлений, как в символах S.Cutler-F.Ederer, так и в авторских символах E.Kaplan-P.Meier.

Таблица 2. Расчеты выживаемости в примере из 1/5/10 наблюдений по А.М.Меркову (1958)

	6	7	8	9
Анализируемый интервал /годы/	Число наблюдений для расчета выживаемости	Показатели /q;p/ (смертности и выживаемости) в течение года		/P/ Выживаемость "С учетом дожития"
$i-(i+1)$	$L'=\{L+[L-(d+u+w)]\} / 2$	$q=d/L'$	$p = 1 - q$	$P=p_1 \times p_2 \times \dots \times p_{i+1}$
0 – 1	7,5	0,400	0,600	0,600
1 – 2	4,5	0,000	1,000	0,600
2 – 3	3,0	0,333	0,667	0,400
3 – 4	2,0	0,000	1,000	0,400
4 – 5	1,5	0,000	1,000	0,400 (40,0%)

Таблица 3. Расчеты выживаемости в примере из 1/5/10 наблюдений по S.Cutler-F.Ederer (1958)

	6	7	8	9
Анализируемый интервал /годы/	Число наблюдений для расчета выживаемости	Показатели /q;p/ (смертности и выживаемости) в течение года		/P/ Выживаемость "С учетом дожития"
$i-(i+1)$	$L'=L - (u+w)/2$	$Q=d/L'$	$p = 1 - q$	$P=p_1 \times p_2 \times \dots \times p_{i+1}$
0 – 1	9,0	0,333	0,667	0,667
1 – 2	4,5	0,000	1,000	0,667
2 – 3	3,5	0,286	0,714	0,476
3 – 4	6,5	0,000	1,000	0,476
4 – 5	1,5	0,000	0,000	0,476 (47,6%)

Таблица 4 (1). Расчеты выживаемости в примере из 1/5/10 наблюдений по E.Kaplan-P.Meier (1958)

(Расчет по годовым интервалам - Actuarial Approximation of the Product-Limit (PL) Estimate)

	6	7	8
Анализируемый интервал /годы/	Расчетное число наблюдений в конце интервала	Показатель выживаемости временного интервала	Показатель выживаемости "С учетом дожития"
$i-(i+1)$	$L' = L - d$	$p=L'/L$	$P=p_1 \times p_2 \times \dots \times p_{i+1}'$
0 – 1	7	0,700	0,700
1 – 2	5	1,000	0,700
2 – 3	3	0,750	0,525
3 – 4	2	1,000	0,525
4 – 5	2	1,000	0,525 (52,5%)

Таблица 4 (2) ; Расчеты выживаемости в примере из 1/5/10 наблюдений по E.Kaplan-P.Meier (1958) по интервалам-«моментам» /срокам регистрации летальных исходов/ (The Product-Limit (PL) Estimate.)

Интервалы «моменты» (месяцы) $i-(i+1)$	1	2	3-4	(5)	6	7	8
	Данные примера из 1/5/10 наблюдений				Расчетное число наблюдений в конце интервала $L' = L - d$	Показатель выживаемости интервала (момента) $p=L'/L$	Показатель выживаемости "С учетом дожития" $P=p_1 \times p_2 \times \dots \times p_{i+1}$
	L	D	u+w	(Sv)			
	(n)	(δ)	(λ=u+w)		(n'=n-δ)	(p=n'/n)	
0-3	10	1	1+0	8	9	0,900	0,900
3-6	8	1	0+0	7	7	0,875	0,788
6-9	7	1	0+1	5	6	0,857	0,675
9-12	5	0	0+0	5	5	1,000	0,675
12-24	5	0	0+1	4	5	1,000	0,675
24-30	4	1	0+1	2	3	0,750	0,506
30-36	2	0	0+0	2	2	1,000	0,506
36-48	2	0	0+0	2	2	1,000	0,506
48-60	2	0	1+0	1	2	1,000	0,506 (50,6%)
60-66	1						

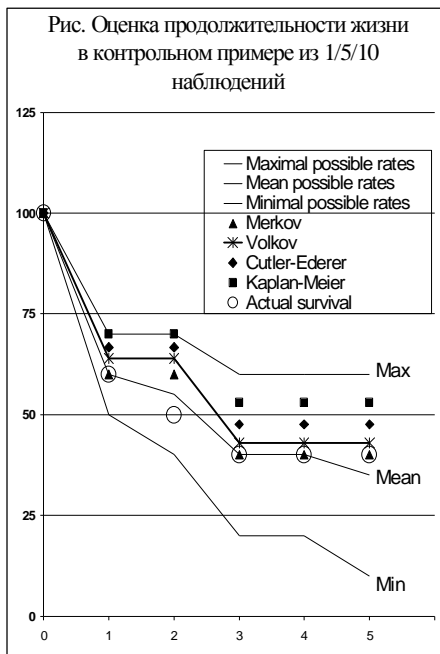
В модификации актуарияльного метода (С.М.Волков, 1985) показатель «i»-летней продолжительности жизни определен как отношение суммы переживших данный срок (Sv) и числа выбывших (u+w), как вероятно доживущих до этого срока, умноженного на вероятность такого «i»-летнего дожития, к числу наблюдений исследования.

$$\text{Показатель Выживаемости} = \frac{\text{Число Выживших} + (\text{Число Вероятно Доживущих} \times \text{Вероятность Этого Дожития})}{\text{Число Наблюдений Исследования}}$$

Начальные значения показателей выживаемости ( $P_1, P_2, \dots, P_i$ ), а также вероятности дожития до окончания временных интервалов [ $p_{(0-1)}, p_{(1-2)}, \dots, p_{(i-i+1)}$ ] определяются по имеющимся фактическим данным, с последующим их уточнением в процессе вычислений... Разработка метода позволила предложить решение, которое упростило расчеты. Показатель  $i$ -летней выживаемости ( $P_i$ ) может быть определен по формуле:

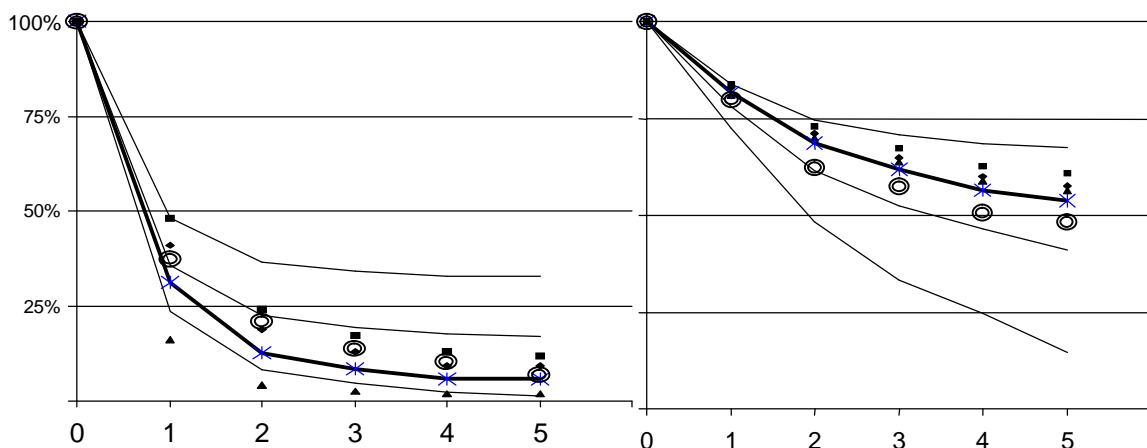
$$P_i = \prod \frac{Sv_j}{Sv_j + d_j}$$

где «П» – знак произведения, а «Sv» и «d» – число выживших и умерших на каждом из интервалов. В анализируемом примере  $P_5 = (5/5+3) (4/4+0) (2/2+1) (2/2+0) (1/1+0)$ . Соответственно, показатели 1-5-летней выживаемости составляют: 0,625; 0,625; 0,417; 0,417; 0,417 (41,7%).



Поскольку расчеты по предлагаемой методике основаны только на фактических данных, а вероятность дожития рассчитывается и уточняется в процессе корректной статистической процедуры, возможно утверждать что методическая основа разработанных вычислений превосходит обоснования традиционных методов, а методика расчетов может применяться в клинических исследованиях. Различия показателей выживаемости отражены на рис. Фактические показатели выживаемости (*actual survival*) из 1/5/10 случаев соответствовали средним значениям и определены как: 6/10 за 1 год, 5/10 за 2 года, 4/10 за 3-5 лет наблюдения. Показатели выживаемости дополнены возможными наибольшими (*maximal*) показателями (6/10 – если все 5 случаев с вероятностным прогнозом доживут до контрольного 5-летнего срока), возможными наименьшими (*minimal*) показателями (1/10 – если никто из 5 выбывших не доживет до 5 лет) а также средними (*mean*) между максимальными и минимальными величинами. Сопоставление показателей выживаемости выявляет тенденцию к завышению результатов при расчетах по S.Cutler-F.Ederer и E.Kaplan-P.Meier, их занижению при расчетах по А.М.Меркову, а также тенденцию к получению результатов ниже завышенных, но выше заниженных при дифференцированном учете дожития в соответствии с предложенной нами модификацией.

Выявленная тенденция нашла подтверждение при определении продолжительности жизни в реальных выборках из архива историй болезней РОНЦ (см диаграммы ниже; обозначения прежние) в том числе при неблагоприятном прогнозе (при вероятности дожития до контрольного 5-летнего срока менее, чем 1/2; при прогнозе, соответствующем дожитию с вероятностью 1/2; а также при благоприятном прогнозе превышающем дожитие с вероятностью 1/2 (больные *carcinomae in situ*).



Расчеты продолжительности жизни в выборке из 1/27/85 случаев рака печени при фактическом дожитии 6/85 случаев.

Расчеты продолжительности жизни в выборке из 19/69/130 случаев I-II стадии рака легкого при фактическом дожитии 63/130 случаев.



Дискуссия. Фиксированные выступления в прениях :  
ДОСТОВЕРНОСТЬ АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ СО ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ  
ПРОПОРЦИЕЙ ВЕРОЯТНОСТНЫХ ДАННЫХ к.м.н. Шестопалова И.М. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

В отделении госпитальной терапии и функциональной диагностики РОНЦ определена продолжительность жизни 500 больных злокачественными новообразованиями торако-абдоминальной локализации, страдавших сопутствующим заболеванием – ишемической болезнью сердца (ИБС). В анализируемой группе радикальное хирургическое лечение по поводу злокачественных опухолей и терапевтическое, по поводу ИБС, проведено, в 1999-2007 гг., больным раком легкого (239), легочными метастазами (27), а также больным раком пищевода (79), желудка (108), толстой кишки (47). Учитывая значительный (95%) индекс летальности (отношение числа умерших в течение года к числу больных, у которых в течение этого года установлен диагноз указанных выше опухолей) в большинстве из наблюдений, а также частоту летальных исходов, обусловленных сопутствующей ИБС (2%) и ее осложнениями (20%), число больных двумя «конкурирующими» заболеваниями, которые могли бы пережить 1-летний срок в анализируемой группе, определяется не более, чем 25 (5,0%) больных.

Возросшие возможности радикального хирургического лечения, наряду с возможностями реанимационно-анестезиологического обеспечения и терапевтической подготовки позволили существенно превзойти вышеуказанный показатель. Так, из 500 больных (при непосредственной летальности 5,8%) пережили контрольный 1-летний срок 214 больных, а еще 187 расцениваются как «выбывшие», в том числе остающиеся под наблюдением, еще не дожив до данного контрольного срока. Таким образом, без учета выбывших 1-летняя выживаемость соответствует  $214/(500-187) = 68,4\%$ ; т.е. **8-9-кратно превосходит** 5%-ную выживаемость, рассчитанную согласно индексам летальности онкологического и сопутствующего заболеваний. Однако, наличие 187 выбывших (37,4% от числа наблюдений в выборке) может быть учтено при определении продолжительности жизни для уточнения показателя 1-летней выживаемости, а также прогноза 3-5-летней продолжительности жизни. Показатель 1-летней выживаемости рассчитывается в группе из  $214/187/500$  наблюдений (табл.). По результатам расчетов **1-3-5-летняя** актуаральная выживаемость по S.Cutler-F.Ederer составила **76,2; 57,2; 51,5%**.

Таблица

Продолжительность жизни больных злокачественными новообразованиями торако-абдоминальной локализации и сопутствующей ИБС, после радикальных операций и терапевтического лечения в 1999-2007 гг. (расчеты по S.Cutler-F.Ederer, 1958)							
Расчетный интервал: месяцы (годы)	Число больных	Из них в интервале:		Число наблюдений для расчета выживаемости	Показатели «q; p» (смертности и выживаемости) в течение года		Кумулятивный показатель «P» выживаемость с учетом дожития
		умерли	выбыли		$Q=d/L'$	$p=1-q$	
$(i-i+1)$	$L(n)$	$d(\delta)$	$u+w(\lambda)$	$L'=L-(u+w)/2$	$Q=d/L'$	$p=1-q$	$P=p_1 \times p_2 \times \dots \times p_{i+1}$
0 - 1	500	29	81	459,5	0,063	0,937	0,937
1 - 3	390	09	14	378,0	0,024	0,976	0,915
3 - 6	357	18	35	339,5	0,053	0,947	0,866
6 - 9	304	22	35	286,5	0,077	0,923	0,800
9-12 (0-1)	247	11	22	236,0	0,047	0,953	0,762 (76,2%)
12-36 (1-3)	214	33	163	132,5	0,249	0,751	0,572 (57,2%)
36-60 (3-5)	18	01	016	010,0	0,100	0,900	0,515 (51,5%)
60 и > (>5)	1						
Примечания:	$\Sigma=366 (73,2\%)$						

В этой же выборке аналогичные показатели по E.Kaplan-P.Meier определены, как **45,0; 03,6; 00,2%**; расчеты по А.М.Меркову показали **75,9; 54,3; 48,6%**. Вычисления в соответствии с модификацией актуаральных расчетов (С.М.Волков, 1985) привели к следующим результатам: **74,9; 26,4; 26,4%**.

Расчитанный показатель 1-летней выживаемости соответственно 74,9-75,9-76,2% реально отражает достигнутые успехи в лечении, также как и изменение в сторону увеличения фактического показателя выживаемости (68,4%), вследствие дожития до контрольного 1-летнего срока части выбывших пациентов. Напротив, результат вычислений по E.Kaplan-P.Meier (45,0%) будучи даже меньшим, чем фактический показатель 68,4%, неадекватно отражает реальность.

Представляет интерес сопоставление актуарального прогноза 3-5-летней выживаемости с показателями, рассчитанными по фактическим данным. Фактическая 3-летняя выживаемость соответствует  $18/(500-350)$ , т.е. 12,0%; 5-летняя –  $1/(500-366)$ , т.е. 0,4%. Попытка актуарального прогноза 3-5-летней выживаемости, выполнена в группах из  $18/350/500$  и  $1/366/500$  наблюдений (несмотря на значительную пропорцию вероятностных данных – 70,0 и 73,2% соответственно).

Расчетные актуаральные показатели оказались завышенными при вычислениях по S.Cutler-F.Ederer, и А.М.Меркову; заниженными при вычислениях по E.Kaplan-P.Meier. Модификация актуаральных расчетов позволила получить результаты «выше заниженных, но ниже завышенных», что подтверждает возможность применения данной методики в определении продолжительности жизни с учетом вероятности дожития.

**ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ (НАДЕЖНОСТИ) АКТУАРИАЛЬНЫХ РАСЧЕТОВ**

к.т.н. Куликов С.М. (Гематологический научный центр, лаб. биостатистики и информационных систем)

Актуральный анализ, или анализ таблиц дожития, используется лишь при анализе больших объемов агрегированных данных, когда первичные данные недоступны. Точность его значительно ниже чем при оценке кривых дожития по первичным данным (оценка по Е.Карпан-Р.Меьер или The Product-Limit (PL) Estimate). В актуаральных методах данные о продолжительности жизни существенно огрубляются (с дней до годов), что естественно ведет к снижению точности оценки характеристик выживаемости. Стандартным путем оценки надежности (достоверности) новых методов статистического анализа является следующая последовательность шагов: вывод формулы, аналитическое исследование сравнительной эффективности, компьютерный эксперимент методом Монте-Карло, реализация метода в виде пользовательской программы, сообщение в аудитории специалистов, способных проверить правильность математических выкладок, публикация в специализированном (статистическом) журнале, пропаганда метода в аудитории потенциальных пользователей.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЕРОЯТНОСТНЫХ ОЦЕНОК** проф. Власов В.А. (Московский инженерно-физический институт)

В онкологической практике продолжительность жизни  $p$  является главным критерием эффективности лечения. Актуральный показатель 5-летней ( $t$ -летней) выживаемости (сущность этого показателя заключается в определении вероятности дожития до контрольного срока после лечения) рассчитывается по методикам, подлежащим сравнению. Актуральным является прогнозирование показателя выживаемости с применением новых или улучшенных методов лечения по данным, полученным за короткий период времени (меньше 5 лет). Сравнительная оценка методов расчета выживаемости предусматривает возможность изменения (выбывания из исследования) части пациентов  $n(t)$ . Для оценки вводится функция распределения  $F(t, \theta)$ , где  $\theta$  – неизвестный параметр, и по  $n(t)$  строится оценка  $\theta$ , точность которой возрастает с увеличением  $t$ . Расчетное значение  $p=1-F(5, \theta)$  рассматривается в качестве «эталоны» вероятностного показателя продолжительности жизни. Аналитический вид функции  $F(t, \theta)$  определяется по результатам ранее проведенных исследований. Наиболее простым вариантом является использование экспоненциального закона распределения  $F(t, \theta)=1-\exp(-t \theta)$  который наиболее точно отражает зависимость  $p$  от времени.

**ПРОВОЗВЕСТНИК**

**ЗАСЕДАНИЕ 554 состоится в четверг 29 января 2009 г.**  
в конференц-зале РОНЦ им. Н.Н.Блохина.

**Повестка дня: «ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ»**

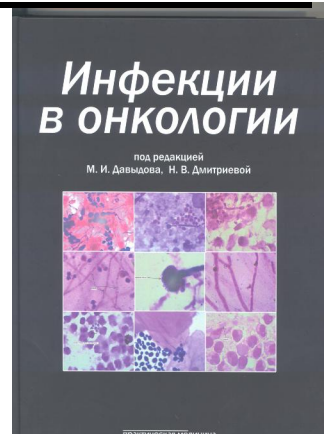
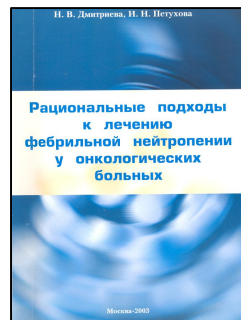
**Доклад: «ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ»** – К.Н.Мелкова, Н.В.Дмитриева с соавт. (РОНЦ им. Н.Н.Блохина)

**Представление книги:**

*Инфекции в онкологии* /под ред. М.И.Давыдова, Н.В.Дмитриевой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 472 с.

*Н.В.Дмитриева, И.Н.Петухова* «Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных».

Книга содержит информацию об этиологии и патогенезе фебрильной нейтропении, рекомендации по ее лечению и профилактике. Издание напечатано при поддержке компании «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.» в рамках программы профессионального образования врачей



**«Информирую, следовательно существую!» (лат.)**



УДК 616-006. ВЕСТНИК (ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ) МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА  
Распространяется в ведущих онкологических и медицинских учреждениях Москвы, рассылается в районные онкологические диспансеры Москвы и Московского региона; в Российские республиканские, краевые, областные и городские онкодиспансеры; в онкологические центры государств Содружества.

Высылается также всем действительным членам Общества в Российской Федерации и за ее пределами.

Зарегистрирован (№ ПИ 77-14041 от 29.11.2002) в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Ежемесячный научный журнал. Учредитель – ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

ISSN 1728-3000 	<b>Председатель Общества</b>	проф. Александр Ильич ПАЧЕС. Москва, 115478, Каширское. шоссе 24 (т./+7 495/ 324-1970)
	<b>Главный редактор</b>	Сергей Михайлович ВОЛКОВ (т./+7 495/ 324-2640; 741-9265) E-mail: <a href="mailto:volkov_sm@mail.ru">volkov_sm@mail.ru</a>
	<b>Зам. главного редактора</b>	Илья Николаевич ПУСТЫНСКИЙ т. /+7 495/324-1754 Ирина Анатольевна ГЛАДИЛИНА т. /+7 495/ 324-9714
	<b>Ответственный секретарь</b>	Давид Романович НАСХЛЕТАШВИЛИ т. /+7 495/324-9464
	<b>Секретарь-референт</b>	Ираида Ивановна БЕЛОУСОВА т. /+7 495/324-11-55
НАПЕЧАТАНО В ОТДЕЛЕ МНОЖИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ РОНЦ им. Н.Н.БЛОХИНА Декабрь 2008; Тираж 1000 экземпляров. Подписано в печать 8.12.2008; Заказ 666		