

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.1.7. Dentistry, 3.1.2. Maxillofacial surgery /

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.7. Стоматология, 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Mathematical processing of primary data on the survival of patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma

D.V. Sikorsky¹, A.P. Bavrina², O.M. Shadrova¹, N.V. Kanishcheva¹, S.O. Podvyaznikov³¹FAHI NR Scientific Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia²FSBEI HE Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia³FSBEI HE Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Dmitry V. Sikorsky – e-mail: sikorski-d@mail.ru

Математическая обработка первичных данных по продолжительности жизни пациентов плоскоклеточным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта

Д.В. Сикорский¹, А.П. Баврина², О.М. Шадрова¹, Н.В. Канищева¹, С.О. Подвязников³¹ГИАУЗ НО Научно-исследовательский институт клинической онкологии «НОКОД», Нижний Новгород, Россия²ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Сикорский Дмитрий Валентинович – e-mail: sikorski-d@mail.ru

局部晚期口腔鳞状细胞癌患者生存期原始数据的数学处理

D.V. Sikorsky¹, A.P. Bavrina², O.M. Shadrova¹, N.V. Kanishcheva¹, S.O. Podvyaznikov³¹下诺夫哥罗德地区临床肿瘤防治所临床肿瘤学科学研究所 (FAHI NR), 下诺夫哥罗德, 俄罗斯²俄罗斯联邦卫生部伏尔加地区研究型医科大学 (FSBEI HE), 下诺夫哥罗德, 俄罗斯³俄罗斯联邦卫生部俄罗斯继续教育医学院 (FSBEI HE), 莫斯科, 俄罗斯

联系人: Dmitry V. Sikorsky – e-mail: sikorski-d@mail.ru

The purpose of the primary data analysis is to identify trends and general principles, study the relationships between phenomena, and describe the data structure.

Materials and methods. We conducted a prospective study based on the FAHI NR Scientific Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary (formerly, until 2024, FBHI NR NRCOD). The study included clinical observations of primary patients (230/100%) with stage III–IV locally advanced squamous cell carcinoma of the oral mucosa and recurrent oral mucosa cancer treated between 2016 and 2021.

Results. The lack of normality in the distribution is associated with the consecutive enrolment of patients in the prospective study based on the diagnosis of primary locally advanced stage III–IV oral squamous cell carcinoma or the registration of recurrences after anticancer treatment of these patients. The reason for the lack of normal distribution of this parameter in the groups of primary patients is the presence of outliers, which are primarily of interest for clinical research—a long survival period after the anticancer treatment initiation. To compare independent samples for one of the variables, which is continuous (life expectancy), the dependent variable, the estimated feature, which is a grouping categorical variable, nonparametric analysis methods were used depending on the amount of data being evaluated. The data obtained on the highest frequency of fatal outcomes in primary patients undergoing radiation and drug treatment without surgery (89/77%) confirms the need for surgical treatment of primary patients with stage III–IV locally advanced oral squamous cell carcinoma as part of combination therapy.

Discussion. The structure of the prospective study model under investigation is determined by primary data on life expectancy from the clinical observations of patients who were consecutively included in the study due to different timing of disease detection. Under this condition, the structure of the model under investigation is not specified when developing the dissertation plan. The values of the recorded life expectancy after anticancer treatment vary greatly from the median as a measure of life expectancy of all patients included in the study (n=230). Such a high variation in the extreme values of the studied characteristic of life expectancy, from a minimum of 6 months to a maximum of 79 months, indicates that it is impossible to assert the identification of a pattern in the conclusions. Life expectancy parameters were chosen as the main evaluation criterion in this study. First, factors that had a known significant impact on life expectancy were evaluated. Based on an analysis of studies on the organization of research planning, the authors obtained different results depending on the starting timepoint for calculating life expectancy—from the date of pathological confirmation of cancer diagnosis to the date of randomization. Since the study is prospective with consecutive inclusion of patients, and no randomization was performed, the start of anticancer treatment with registration was chosen as the baseline date.

Conclusions. This study is dedicated to the treatment of patients with stage III-IV squamous cell carcinoma of the oral mucosa, as well as patients who have undergone unsuccessful previous treatment and experienced recurrence of the disease. Surgery is a lifesaving measure for patients with recurrent disease, since non-surgical treatment methods have already been exhausted or are palliative in nature, especially in cases of tumor resistance to radiation therapy and chemotherapy. The goal of the math is to justify different approaches to the sequence of anticancer treatment components with statistically significant results among subgroups of primary patients (193/83.9%) and patients with relapses (37/16.1%). The correct sequence of statistical analysis of primary data using mathematically sound calculation methods is the basis for obtaining reliable results, on the basis of which conclusions are made in clinical research. An in-depth analysis of the dependence of life expectancy indicators on various factors, with the identification of dependencies, can lead to the improvement of the most variable surgical treatment in terms of a combined and comprehensive approach. Due to the statistically significant absence of normality in the distribution of the "life expectancy" characteristic in the groups, the conditions for the applicability of the parametric Student's t-test cannot be met.

Keywords: squamous cell carcinoma, oral mucosa, combination therapy, GCP, Shapiro–Wilk test, Kruskal–Wallis test, life expectancy, normal distribution

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest.

Funding. Absent.

Informed consent. Patients signed informed consent forms to participate in the study and get their data published.

For citation: Sikorsky D.V., Bavrina A.P., Shadrova O.M., Kanishcheva N.V., Podvyaznikov S.O. **Mathematical processing of primary data on the survival of patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. Head and Neck. Russian Journal. 2026;14(1):48–60**

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.48-60

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель анализа первичных – данных выявить тенденции, общие принципы, изучить взаимоотношения между феноменами, описать структуру данных.

Материал и методы. Обсуждается проспективное исследование на базе ГАУЗ Нижегородской области Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (ранее до 2024 г. – ГБУЗНО «НОКОД»). Основу исследования составляют клинические наблюдения за первичными пациентами (230/100%) плоскоклеточным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта в период 2016–2021.

Результаты. Отсутствие нормальности в распределении связано с непрерывным включением пациентов в проспективное исследование на основании выявления первичного местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта III–IV стадий или регистрация рецидивов с проведением этим пациентам противоопухолевого лечения. Причина отсутствия нормального распределения данного признака в группах первичных больных – наличие выбросов, представляющих, прежде всего, интерес клинического поиска – длительный период жизни после начала противоопухолевого лечения. Для сравнения независимых выборок одна из переменных является непрерывной (продолжительность жизни) – зависимая переменная, оцениваемый признак – группирующая категориальная переменная, использованы непараметрические методы анализа в зависимости от количества оцениваемых данных. Полученные данные о наибольшей частоте наступления летального исхода при проведении первичным больным лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии без проведения операции (89/77%) подтверждает сведения о необходимости проведения хирургического лечения первичным пациентам плоскоклеточным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта III–IV стадий в комбинированном лечении.

Обсуждение. Структура исследуемой модели проспективного исследования определяется первичными данными о продолжительности жизни на основании клинических наблюдений за пациентами, которые последовательно включаются в исследование в связи с разными сроками выявления заболевания. При этом условии структура исследуемой модели не задается при разработке плана диссертации. Значения зарегистрированной продолжительности жизни после проведенного противоопухолевого лечения имеют весьма большие разбросы относительно медианы как меры среднего в оценке продолжительности жизни всех пациентов, включенных в исследование (n=230). Такой высокий разброс крайних значений изучаемого признака продолжительность жизни от минимума 6 месяцев до максимума 79 месяцев указывает на невозможность утверждения о выявлении закономерности в выводах. Показатели продолжительности жизни

выбраны основным критерием оценки в данной работе. Прежде всего, оценивались факторы, которые оказывали известное значимое влияние на показатели продолжительности жизни. На основании анализа работ по организации планирования исследования авторы получили различные результаты в зависимости от определения исходного времени расчетов продолжительности жизни – от даты гистологического подтверждения злокачественного новообразования до даты рандомизации. Поскольку исследование является проспективным с последовательным включением пациентов, и рандомизация не проводилась, исходной датой выбрано начало противоопухолевого лечения с оформлением медицинской документации.

Выводы. Данная работа основана на лечении пациентов с плоскоклеточным первичным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта III-IV стадий, а также после неуспеха предшествующего лечения с рецидивами заболевания. Выполнение операции является для пациентов с рецидивами заболевания элементом спасения, т.к. методы нехирургического лечения к этому моменту уже исчерпаны или носят паллиативный характер, особенно в случае резистентности опухоли к лучевой терапии и химиотерапии. Задача математических расчетов – показать статистически значимую обоснованность разных подходов к последовательности компонентов противоопухолевого лечения среди подгрупп первичных пациентов (193/83,9%) и пациентов с рецидивами (37/16,1%). Корректная последовательность статистического анализа первичных данных с проведением математически обоснованных методик расчетов является основой получения достоверных результатов, на основании которых формулируются выводы в клинической исследовательской работе. Углубленный анализ зависимости показателей продолжительности жизни от различных факторов с выявлением зависимости может привести к совершенствованию наиболее изменяемого хирургического лечения в плане комбинированного и комплексного подхода. В связи с подтвержденным статистически значимым отсутствием нормальности в распределении признака «продолжительность жизни» в группах невыполнимы условия применимости параметрического Т-критерия Стьюдента.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, слизистая оболочка полости рта, комбинированное лечение, GCP, критерий Шапиро–Уилка, критерий Краскела–Уоллиса, продолжительность жизни, соответствие распределения нормальному

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Для цитирования: Сикорский Д.В., Баврина А.П., Шадрова О.М., Канищева Н.В., Подвизников С.О. Математическая обработка первичных данных по продолжительности жизни пациентов плоскоклеточным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2026;14(1):48–60

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.48-60

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

原始数据分析的目的在于识别趋势与一般规律，研究现象之间的关系，并描述数据结构。

材料与方法：我们在下诺夫哥罗德地区临床肿瘤防治所临床肿瘤学科学研究所开展前瞻性研究（该机构原名 FBHI NR NRCOD，至 2024 年更名）。研究纳入口腔黏膜 III–IV 期局部晚期鳞状细胞癌及口腔黏膜癌复发患者的临床观察资料，共 230 例（230/100%），治疗时间为 2016–2021 年。

结果：分布不符合正态性与前瞻性研究中按诊断连续入组有关：患者或因确诊为 III–IV 期局部晚期口腔鳞癌而入组，或因既往抗肿瘤治疗后出现复发而登记入组。原发患者各组该参数不呈正态分布的原因在于存在离群值，而离群值恰恰是临床研究重点关注对象——即抗肿瘤治疗开始后仍具有较长生存期的病例。针对一个连续变量（生存期/预期寿命）进行独立样本比较时，由于分组变量为分类变量（估计特征、分组因素），并结合所评估数据量，采用了非参数统计分析方法。原发患者中未手术、仅接受放疗与药物治疗者死亡结局发生频率最高（89/77%），提示在 III–IV 期局部晚期口腔鳞癌原发患者的综合治疗中，手术治疗具有必要性。

讨论：本前瞻性研究模型的结构由患者生存期的原始数据所决定，患者因疾病发现时间不同而被连续纳入研究。在此条件下，撰写学位论文计划时难以预先明确研究模型结构。记录的抗肿瘤治疗后生存期数值，与全体入组患者（n=230）的生存期中位数相比差异很大。所研究生存期指标的极端值波动范围很大（最短 6 个月，最长 79 个月），提示无法在结论中言明已识别出明确规律。本研究选择生存期参数作为主要评价标准。首先评估了对生存期具有已知显著影响的因素。研究计划组织相关文献显示：生存期计算起点不同会导致不同结果——从病理确诊日期到随机化日期不等。鉴于本研究为连续入组的前瞻性研究且未进行随机化，故选择“抗肿瘤治疗开始并登记之日”为基线日期。

结论: 本研究致力于 III–IV 期口腔黏膜鳞状细胞癌患者及既往治疗失败后出现复发患者的治疗分析。对于复发患者, 手术是挽救生命的措施, 因为非手术治疗手段多已用尽或仅具姑息性质, 尤其在肿瘤对放疗与化疗耐受的情况下更是如此。数学统计处理的目标是: 在原发患者亚组 (193/83.9%) 与复发患者 (37/16.1%) 中, 以统计学显著结果论证抗肿瘤治疗各组成部分先后顺序的不同策略。采用数学上合理的计算方法并遵循正确的原始数据统计分析顺序, 是获得可靠结果并据此形成临床研究结论的基础。深入分析生存期指标与多种因素之间的依赖关系并识别其联系, 可促进对综合与全面治疗中最具变异性的手术治疗环节的改进。由于各组“生存期”特征在统计学上显著不符合正态分布, 因此不满足参数检验 Student t 检验的适用条件。

关键词: 鳞状细胞癌; 口腔黏膜; 综合治疗; GCP; Shapiro–Wilk 检验; Kruskal–Wallis 检验; 生存期; 正态分布

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

经费来源: 本研究未获得任何经费资助。

知情同意: 患者签署了知情同意书, 同意参与本研究并发表其数据。

引用格式: **Sikorsky D.V., Bavrina A.P., Shadrova O.M., Kanishcheva N.V., Podvyaznikov S.O. Mathematical processing of primary data on the survival of patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. Head and Neck. Russian Journal. 2026;14(1):48–60**

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.48-60

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料 (表格、图示、患者照片) 的可能性负责。

Введение

Современное лечение первичного местно-распространенного III–IV стадий и рецидивного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (ПКРСОПР) основывается на использовании в комбинированном и комплексном подходе имеющихся современных возможностей хирургии, лучевой и лекарственной терапии. Научные технологии позволяют использовать в лечении ПКРСОПР достижения робототехники, фармакологии, инженерные разработки в медицинской радиологии. К основным критериям оценки противоопухолевого лечения относят показатели продолжительности жизни.

Несмотря на все успехи науки и техники по-прежнему остаются неудовлетворительными результаты противоопухолевого лечения первичного местно-распространенного рака III–IV стадий и рецидивного рака слизистой оболочки полости рта и, прежде всего, низкие показатели продолжительности жизни. По-прежнему сохраняются высокими цифры однолетней летальности при злокачественных новообразованиях слизистой оболочки полости рта в Российской Федерации (РФ) [1], высокая частота развития локального рецидивирования после завершения противоопухолевого лечения [1].

Организация исследований должна соответствовать нормативной базе, определенной в РФ законодательно [2]. Также необходимо соблюдать методологию науки для получения математически обоснованных выводов в исследовании [3–5].

Надлежащая клиническая практика GCP (Good Clinical Practice) представляет собой этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований: приказ от 29 мая 2024 г. №274н «О признании утратившим силу приказа Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики». При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты РФ. Установленные

критерии должны быть применены к клиническим исследованиям, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск. При правильно спланированном исследовании не должно быть значимых различий между большими основной и контрольной групп по демографическим, антропометрическим показателям, клиническим характеристикам, диагностическому обследованию. При несоблюдении этого правила даже при использовании современных методов статистики, позволяющих корректировать незначительные различия между группами, неизбежны неисправимые смещения. В протоколе исследования необходимо указывать первичные данные, получаемые в ходе исследования, методику получения каждого результата для определения методов статистической обработки.

Согласно методологии науки, полученные при измерениях в ходе исследования первичные данные не являются завершением исследования, а подлежат осмыслению. Завершающая стадия получения исходной информации – обобщение и обработка первичных данных.

Цель математического анализа – описание структуры первичных данных, проверка эффективности проводимого лечения при сравнении типов лечения между собой с выявлением тенденции, общих принципов, изучение взаимоотношения между изучаемыми факторами. На основании применения статистических методов формируются статистические факты, основанные на статистически значимых заключениях [6–7].

К одному из видов объясняющих оснований относят причину, которая может быть обнаружена статистическими методами – тенденцию, предрасположенность, корреляционную связь. При этом в объяснении необходимо указать совокупность причин, вызывающих событие [8]:

- Получение исходной информации об изучаемом объекте.
- Описание – представление данных в качественных терминах.
- Сравнение с описанием признака в большей или меньшей степени по сравнению с другим объектом в данной совокупности.

Измерение – способ приписывания качественных характеристик изучаемым объектам. В измерении различимы объект, метод и результат, который подлежит обсуждению. Результат измерения численный, т.е. количественный. При косвенных измерениях результат получают с помощью вычисления. Цель измерения – определить численное отношение изучаемой величины к другой, однородной с ней величине, принятой за единицу измерения. Эта цель предполагает наличие шкалы и единицы измерения. Полученные при измерении результаты не являются завершением исследования, а подлежат осмыслению.

Завершающая стадия получения первичных данных – анализ с проведением обобщения и обработки данных. Результат обобщения – совокупность качественных утверждений.

Цель анализа первичных данных – выявить тенденции, общие принципы, изучить взаимоотношения между феноменами, описать структуру данных. Методы визуализации в виде таблиц и графических объектов.

Проверка статистической гипотезы

При переходе от постановки общей задачи и дизайна исследования к расчетам, необходимо сформулировать статистическую гипотезу. Данная статистическая гипотеза служит связующим звеном между полученными первичными данными и возможностью применения статистических методов анализа. Проведение проверки статистической гипотезы необходимо, чтобы математически подтвердить правильность полученных выводов на основании полученных в расчетах результатов анализа первичных данных. Это является доказательством, что полученные результаты с большой долей вероятности не являются случайными и наблюдаемый эффект является статистически значимым.

Для расчетов по проверке статистической гипотезы проводят формулировку:

- Нулевая гипотеза – отрицание предполагаемого эффекта, статистически значимого различия нет.
- Альтернативная гипотеза – наличие предполагаемого эффекта, статистически значимое различие есть.

Далее при проведении расчетов на основании выбора изучаемого клинического фактора рассчитывается уровень значимости p (фактический уровень значимости), характеризующий с большой долей вероятности неслучайность изучаемого эффекта. После вычисления фактического уровня значимости необходимо сравнить его с критическим уровнем значимости. В медико-биологических науках принято, что критический уровень значимости принимается за $p=0,05$. После сравнения полученного фактического уровня значимости с критическим проводят формулировку вывода:

- Если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отвергается, т.е. предположение о неслучайности выводов об эффективности изучаемого явления верно.
- Если $p \geq 0,05$, то нулевая гипотеза верна, т.е. изучаемый эффект случаен.

При проведении статистической обработки данных следует оценить:

- статистическую значимость различия;
- корреляцию – силу взаимосвязи между двумя переменными;
- взаимное влияние изучаемых факторов.

Для выбора метода статистической обработки необходимо определить тип данных. Затем на основании типа данных, а также в зависимости от наличия нормальности в распределении количественных данных, определяется математический инструмент для проведения расчетов с получением корректных результатов.

Соответствие распределения нормальному

Нормальность распределения количественного признака определяют различными методами: формальными тестами: методом Шапиро-Уилка и методом Колмогорова-Смирнова, графическими методами: методом асимметрии и эксцесса, графиками квантилей. При выявлении нормального распределения дальнейший анализ первичных данных осуществляется параметрическими методами. В случае отсутствия нормальности в распределении данных дальнейший анализ проводится с помощью непараметрических тестов. U -критерий Манна-Уитни представляет непараметрический тест, используемый для двух независимых выборок при доказанном отсутствии нормального распределения признака.

Цель исследования. Увеличить продолжительность жизни пациентов первичным местно-распространенным раком (III–IV стадии) и рецидивным ПКРСОПР. Задачи исследования: осуществить корректную последовательность статистического анализа в зависимости от первичных данных в исследовании, определить достоверность зависимости продолжительности жизни от вариантов предлагаемого усовершенствованного комплексного лечения.

Материал и методы

Одноцентровое исследование проведено на базе ГАУЗ Нижегородской области Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (ранее до 2024 г. – ГБУЗНО «НОКОД»). Основу исследования составили клинические наблюдения за первичными пациентами плоскоклеточным местно-распространенным раком III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта в период 2016–2021 гг. (230/100%). Исследование было проспективным. Оценивались все этапы противоопухолевого лечения: хирургический этап, лучевая и лекарственная противоопухолевая терапия, а также их комбинации. При назначении противоопухолевой лучевой терапии и проведении лекарственной противоопухолевой терапии (схемы «платина+5-фторурацил», «таксаны+платина+5-фторурацил» и «таксаны в монорежиме», цетуксимаб, с 2020 г. – пембролизумаб) использовались общепринятые стандартизованные методики нехирургического противоопухолевого лечения. Операции как компонент комбинированного и комплексного лечения проведены во вновь созданном в Нижегородской области в 2016 г. онкологическом отделении хирургических методов лечения «опухоли головы и шеи» ГАУЗНО НИИ КО «НОКОД». Данное обстоятельство связано с необходимостью рутинного оказания высокоспециализированной онкологической хирургической помощи этим больным группой специалистов, углубленно занимающихся проблемой рака слизистой оболочки полости рта при проведении одноцентрового исследования.

Среди всех пациентов ПКРСОПР (230/100%), на лечении которых основана данная работа, выделены первичные больные местно-распространенными опухолями III–IV стадий (193/83,9%) и пациенты с рецидивами (37/16,1%).

В свою очередь первичные пациенты (193/83,9%) на основании анализа проведенных методов противораковой борьбы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа с проведением операции в ходе комбинированного и комплексного лечения (104/45,2%) и подгруппа лучевой и лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии (89/38,7%) (рис. 1).

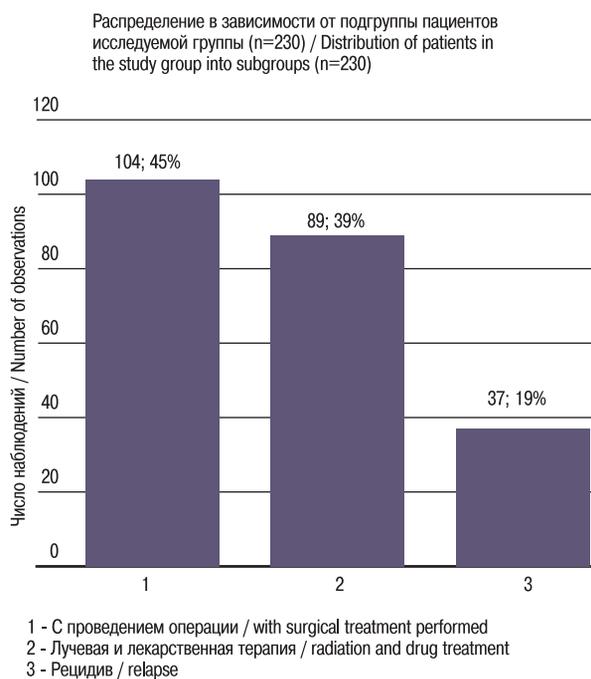


Рис. 1. Распределение на подгруппы пациентов исследуемой группы (n=230)

Fig. 1. Distribution of patients in the study group into subgroups (n=230)

Отдельно выделено клиническое обсуждение подгруппы пациентов с лечением рецидивов (37/16,1%), которые все были прооперированы.

Среди первичных пациентов (104/45,2%) с хирургическим лечением сформирована подгруппа пациентов с проведением сегментарной резекции нижней челюсти (75/32,6%). Выделены пациенты с проведением сегментарной резекции нижней челюсти в исследуемом варианте (35/15,2%) и пациенты с проведением типовых операций (40/17,4%).

Дальнейшие сравнения результатов комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения будут проводиться среди пациентов указанных подгрупп. Будут проанализированы результаты комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения и в подгруппе пациентов с проведением сегментарной резекцией нижней челюсти в исследуемых вариантах (35/15,2%, 40/17,4%).

Для подтверждения клинической допустимости такого разделения пациентов на подгруппы в зависимости от проводимого противоопухолевого лечения составлен план исследования, в рамках которого проведен математический анализ первичных данных. Вариант проводимого противоопухолевого лечения выбран группировочным. С целью клинической корректности в планировании исследования в группу исследования, согласно плану исследования, включали только потенциально курабельных пациентов с продолжительностью жизни более 6 месяцев для исключения влияния выбросов с крайне низкой продолжительностью жизни у пациентов с заведомо крайне неблагоприятным клиническим прогнозом. Поэтому не проводился анализ раннего летального исхода.

Минимизация смещения оценки при изучении операций в исследуемом варианте (n=35). Для минимизации смещения оценки в исследовании использована подгруппа сравнения

(контрольная подгруппа, n=40). Использован 1 тип контрольных подгрупп – традиционное противоопухолевое лечение. При этом подгруппа сравнения среди первичных пациентов с проведением сегментарной резекции нижней челюсти (n=40) сопоставима с основной подгруппой (n=35) по неизменяемым признакам – критерии включения пациентов в исследование.

Следует особо отметить, что формирование подгрупп по варианту противоопухолевого лечения проведено на основании решений консилиума по назначению противоопухолевого лечения с учетом волеизъявления пациента. В связи с законодательством РФ об участии пациента в выработке плана противоопухолевого лечения на консилиуме в исследовании в подгруппах по виду лечения среди пациентов не было разделения на условно «операбельных» и «неоперабельных». Особенно актуально принятие во внимание волеизъявления больных, согласно ФЗ №323, для подгруппы первичных пациентов (n=193) при рассмотрении пациентами вариантов противоопухолевого лечения с проведением операции в комбинированном и комплексном лечении или исключительно нехирургическое лечение – проведение лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии без согласия на операцию. Для пациентов подгруппы с рецидивами (37/16,1%) волеизъявление было ограничено выбором лекарственной противоопухолевой терапии и операции в связи с исчерпанными радиологическими возможностями.

Таким образом, в составлении плана исследования учтено законодательство РФ об участии пациента в выработке плана противоопухолевого лечения – соответствие 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» и приказу 915н (сменивший его приказ 116н) – порядок оказания медицинской помощи по профилю онкология.

Цель анализа – определить математически подтвержденную связь средних показателей зависимой количественной переменной – продолжительности жизни после противоопухолевого лечения от оцениваемых качественных переменных – исследуемых величин и показателей противоопухолевого лечения в подгруппах больных.

Последовательность статистического анализа зависимости продолжительности жизни от изучаемых факторов:

1. Установить зависимую количественную непрерывную интервальную переменную – продолжительность жизни; а также группирующие качественные независимые переменные – демографические показатели, проявления опухолевого роста, исследуемое противоопухолевое лечение.
2. Определить репрезентативность исследуемой группы – апостериорно в связи с невозможности расчетов мощности выборки при неизвестной продолжительности предстоящей жизни пациентов в проспективном исследовании.
3. Оценить соответствие нормальному распределению первичных данных по продолжительности жизни при помощи метода Шапиро–Уилка при исходно неизвестном значении среднего.
4. Провести выбор оценочного математического инструмента для обработки данных по продолжительности жизни. При отсутствии нормальности в распределении признака – выбор непараметрических методов

Выбор переменных

Продолжительность жизни пациентов является главным критерием в оценке результатов комплексного подхода в лечении потенциально курабельных пациентов первичным местно-распространенным ПКРСОР III стадий, а также пациентов с реци-

дивами заболевания. Предложенные особенности проведения исследуемого противоопухолевого лечения плоскоклеточного первичного местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта III–IV стадий, а также его рецидивов с крайне неблагоприятным клиническим прогнозом должны быть оценены именно в зависимости от данного критерия.

Таким образом, согласно критериям включения, факторы, характеризующие исследуемую группу пациентов по исходным параметрам опухолевого роста, являются неизменяемыми показателями.

При этом исследуемые компоненты противоопухолевого лечения плоскоклеточного первичного местно-распространенного III–IV стадий и рецидивного рака слизистой оболочки полости рта являются независимыми качественными категориальными переменными, а продолжительность жизни после проводимого лечения является зависимой количественной переменной.

Независимые переменные – исследуемые компоненты противоопухолевого лечения – в данном исследовании по типу шкалы измерений относятся к номинальным и порядковым типам. Зависимая переменная – продолжительность жизни в месяцах – соответствует интервальному типу шкалы измерений.

Математическая обработка первичных данных для выявления зависимости зарегистрированной продолжительности жизни призвана дать ответы на вопросы, поставленные в задачах для достижения цели исследования о целесообразности предложенных улучшений компонентов комплексного лечения пациентов плоскоклеточным первичным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта III–IV стадий, а также в случаях лечения рецидива заболевания после проведенного ранее противоопухолевого лечения.

Для улучшения показателей продолжительности жизни одной из самых тяжелых клинически и социально групп пациентов первичным ПКРСОР III–IV стадий и рецидивом заболевания предлагается аналитически оценить влияние на продолжительность жизни каждого из компонентов противоопухолевого лечения – операции, лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии.

Чтобы статистически значимо доказать преимущество предлагаемых вариантов противораковой борьбы, необходимо описание зависимости продолжительности жизни от варианта проводимого лечения в подгруппах. Необходимо определить величину зависимости и ее надежность. Поскольку надежность взаимосвязи зависит от репрезентативности изучаемой группы, необходимо проведение корректной последовательности математического анализа зависимой количественной интервальной переменной.

Репрезентативность изучаемой группы

Число пациентов изучаемой группы с плоскоклеточным первичным местно-распространенным раком III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта было определено апостериорно на основании проведения этим пациентам противоопухолевого лечения – лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии, хирургического лечения, поскольку в исследовании по критериям последовательного включения участвовали все пациенты Нижегородской области с населением более 3 млн. Апостериорное определение репрезентативности исследуемой группы и отказ от расчетов мощности выборки связаны с исходно неизвестным средним значением продолжительности предстоящей жизни пациентов одной из самых тяжелых клинически групп с высокой одногодичной летальностью – с плоскоклеточным первичным местно-распространенным раком III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта.

Группа исторического контроля до создания в 2016 г. в «НОКОД» отделения хирургических методов лечения «опухоли головы и шеи» не могла быть сформирована из единичных оперированных пациентов исследуемой группы больных, продолжительность жизни без операции которых минимальна, поскольку при плоскоклеточном первичном местно-распространенном раке III–IV стадий и при рецидиве в резектабельных случаях без проведения хирургического лечения показатели продолжительности жизни являются экстремально низкими.

База данных из 230 пациентов по состоянию сведений после проведения чистки данных на 19.01.2023 с удалением из таблицы сведений о пациентах согласно критериям включения и исключения. Колонка начало противоопухолевого лечения для первичных больных (n=193), или первое лечение при рецидиве (n=37). Колонка – дата смерти или дата окончания наблюдения – 02.11.2022 – дата последней выгрузки из Популяционного ракового регистра по времени жизни. Дата последнего взятия на учет 12.08.2021, пациенты, взятые на учет позже, в исследование не включались.

Поэтому именовся 2 «крайние» даты – дата начала лечения не ранее 01.01.2016 и не позднее 12.08.2021, а также дата смерти или последнего наблюдения у живых 02.11.2022 для оценки продолжительности жизни в зависимости от изучаемых факторов (табл. 1).

Оценка продолжительности жизни

При распределении пациентов в зависимости от зарегистрированной продолжительности жизни от начала противоопу-

Таблица 1. Фактически живые пациенты по состоянию на 02.11.2022 (дата выгрузки сведений из Популяционного ракового регистра)

Table 1. Patients confirmed to be alive as of November 2, 2022 (date of data extraction from the Population Cancer Registry)

Параметры Parameters	Подгруппа Subgroup			Итого Total
	С операцией Surgery	Лучевая терапия Radiation therapy	Рецидив Relapse	
Жив на 02.11.2022, n (%) Alive as of 02.11.2022, n (%)	45 (19,6)	17 (7,4)	15 (6,5)	77 (33,5)
Летальный исход, n (%) Fatal outcome, n (%)	59 (25,7)	72 (31,3)	22 (9,6)	153 (66,5)
Всего, n (%) Total, n (%)	104 (45,2)	89 (38,7)	37 (16,1)	230 (100)

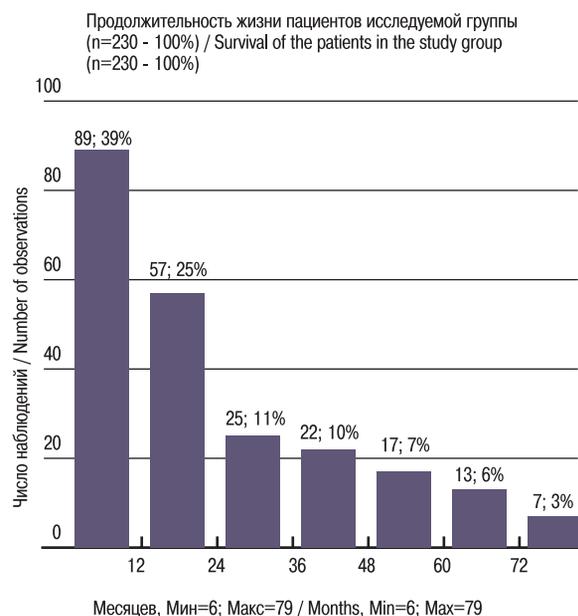


Рис. 2. Продолжительность жизни всех пациентов исследуемой группы (230/100%)

Fig. 2. Survival of all patients in the study group (230/100%)

холевого лечения получены сведения в абсолютных числах и процентном соотношении.

Среди всех пациентов исследуемой группы (230/100%), на клинических наблюдениях за которыми основана данная работа, летальный исход в первые 12 месяцев от начала лечения зарегистрирован в максимальном соотношении (89/39%), во второй год у несколько меньшего числа больных (57/25%). Всего в исследуемой группе больных (230/100%) более половины пациентов умерли в первые 2 года (146/64%). Соответственно живы более 2 лет менее половины больных (84/36%). Более 5 лет живы менее одной десятой больных от всех пациентов исследуемой группы (20/9%), живы более 6 лет несколько больных (7/3%). Полученные данные о наступлении летального исхода в первые 2 года прослеживается среди всех подгрупп пациентов вне зависимости от проводимого лечения, но в разном соотношении в сравнение с пациентами, прожившими более 2 лет (рис. 2).

Далее абсолютные данные с процентным соотношением о продолжительности жизни приведены в зависимости от подгрупп пациентов по проводимому противоопухолевому лечению.

Среди всех первичных больных летальный исход в первый год наступил также в максимальном соотношении (74/38%), во второй год несколько меньше (51/26%), что суммарно составило больше половины всех пациентов указанной подгруппы – 125 (64%). Пациентов, проживших более 2 лет – значительно меньше – 68 (36%) (рис. 3).

Наступление летального исхода в первый год и первые 2 года зарегистрированы с большей частотой и в большем процентном соотношении по сравнению с пациентами подгруппы с проведением хирургического лечения с сегментарной резекцией нижней челюсти (n=75).

Более 5 лет живы только одна десятая всех первичных больных (18/10%), более 6 лет живы менее одной двадцатой (7/4%).

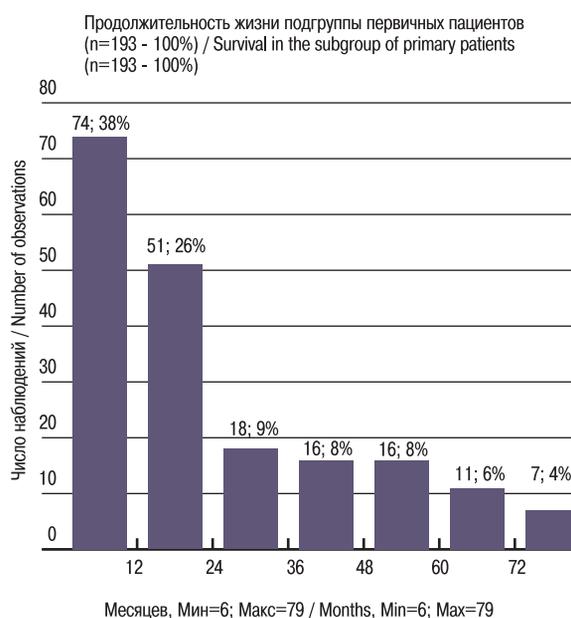


Рис. 3. Продолжительность жизни подгруппы первичных пациентов (193/100%)

Fig. 3. Survival in the subgroup of primary patients (193/100%)

В подгруппе первичных пациентов с проведением лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии (89/100%) наступление летального исхода в первые 2 года зарегистрировано практически у трех четвертей пациентов от общего числа в подгруппе (69/77%). При этом наступление летального исхода в пер-

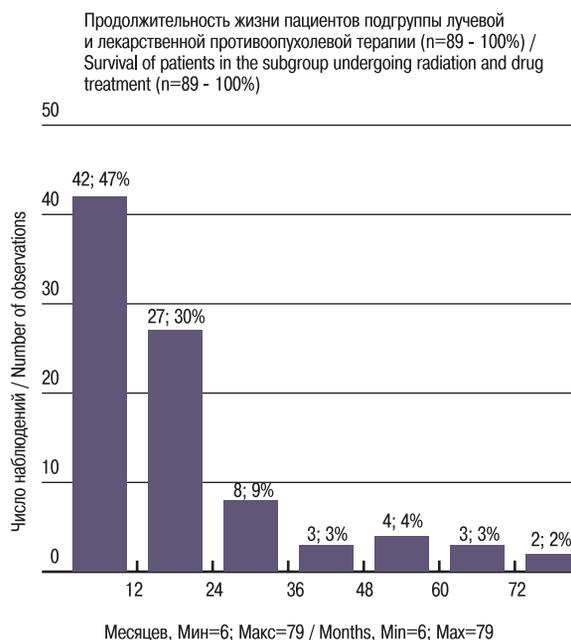


Рис. 4. Продолжительность жизни первичных пациентов подгруппы с проведением лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии (89/100%)

Fig. 4. Survival of primary patients in the subgroup undergoing radiation and drug treatment (89/100%)

Продолжительность жизни первичных пациентов подгруппы сегментарной резекции (n=75 - 100%) / Survival of patients in the subgroup undergoing segmental resection (n=75 - 100%)

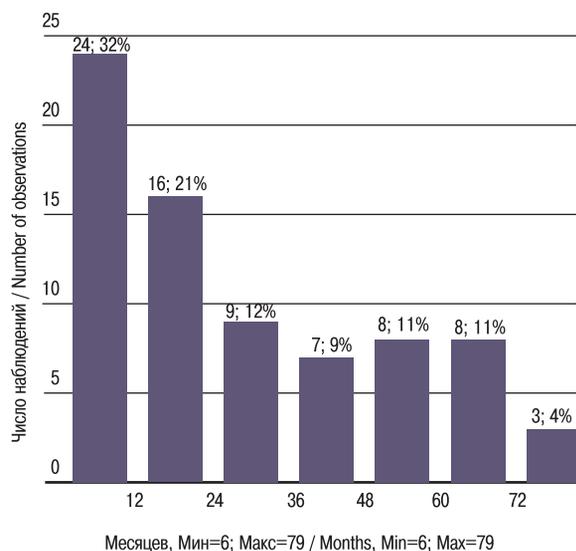


Рис. 5. Продолжительность жизни первичных больных подгруппы с проведением сегментарной резекции нижней челюсти (75/100%)
Fig. 5. Survival of primary patients in the subgroup undergoing segmental resection of the lower jaw (75/100%)

вый год зарегистрировано почти у половины всех пациентов (42/47%) подгруппы лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии. Во второй год в данной подгруппе летальный исход наступил практически у одной трети больных (27/30%) (рис. 4).

Пациентов в подгруппе первичных больных с проведением лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии с продолжительностью жизни более 2 лет – меньшинство (20/23%).

Более 5 лет прожили единичные больные (5/5%), среди пациентов данной подгруппы есть несколько пациентов, проживших более 6 лет (2/2%).

Наименьшие значения в процентном соотношении о наступлении летального исхода в первые 2 года среди первичных пациентов зарегистрированы в подгруппе больных с проведением сегментарной резекции нижней челюсти (75/100%). В первый год зарегистрировано летальных исходов только у одной трети всех пациентов данной подгруппы (24/32%). Во второй год также летальные исходы зарегистрированы у чуть более одной пятой первичных больных с проведением сегментарной резекции нижней челюсти (16/21%), что намного меньше, чем в подгруппе лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии (рис. 5).

В первые 2 года у чуть больше половины пациентов всей подгруппы первичных пациентов с проведением сегментарной резекции нижней челюсти наступил летальный исход (40/53%). Более 2 лет прожили почти половина первичных пациентов подгруппы сегментарной резекции нижней челюсти (35/47%). Продолжительность жизни более 5 лет зарегистрирована у одной шестой всех больных данной подгруппы (11/15%), есть пациенты, прожившие более 6 лет (3/4%).

Рецидивы. Летальные исходы в первые 2 года зарегистрированы у более половины пациентов всей подгруппы (21/57%). Из них в первый год у большинства – две пятых от всего числа больных подгруппы с рецидивами (15/41%).

Более 2 лет прожили менее половины больных подгруппы рецидива заболевания (16/43%). А более 5 лет – единичные

Продолжительность жизни пациентов с рецидивами (n=37 - 100%) / Survival of patients with relapses (n=37 - 100%)

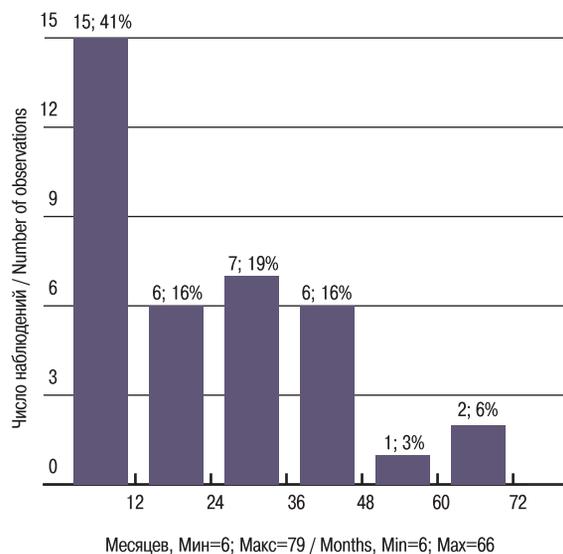


Рис. 6. Продолжительность жизни подгруппы пациентов с рецидивами (37/100%)
Fig. 6. Survival in the subgroup of patients with relapses (37/100%)

больные, только одна двадцатая всех больных данной подгруппы (2/5%). В данной подгруппе нет пациентов, проживших более 6 лет (рис. 6).

В исследуемой группе больных плоскоклеточным первичным местно-распространенным раком III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта (n=230) в большинстве случаев наступление летальных исходов зарегистрировано в первые 2 года от начала противоопухолевого лечения.

Проверка на соответствие нормальному распределению

Первым этапом, перед проведением выбора между параметрическими и непараметрическими методами расчетов осуществлен анализ соответствия вида распределения закону нормального распределения. Продолжительность жизни в месяцах относят к количественным данным. Проведена проверка статистических гипотез о виде распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка в связи с отсутствием убедительных сведений о нормальном распределении при исходно неизвестном среднем и среднем квадратичном отклонении. Границей статистической значимости традиционно для медицинских исследований установлен результат $p < 0,05$ с вероятностью ошибки не более 5%.

Расчеты проведены с использованием возможностей программы Статистика 6.0. Раздел «Анализ», далее «Основные статистики и таблицы», далее «Описательные статистики», далее «Нормальность», далее «По группам», далее определить «Группирующая» – категориальная исследуемая переменная. Далее «Переменные» – выбрали непрерывные (продолжительность жизни в месяцах). Затем выбрали окно «Гистограммы». Устанавливали критерий Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и критерий Шапиро–Уилка для проверки нормальности. На основании этих критериев получено графическое изображение для определения нормальности распределения исследуемого признака с помощью красной кривой. Нулевая гипотеза при использовании критерия Шапиро–Уилка при значении p более 0,05 указывает, что распределение исследуемой

Оценка нормальности в распределении данных продолжительности жизни (n=230 - 100%) K-C d=,18425, p<,01; Лиллиефорса p<,01 Шапиро-Уилка W=,84210, p=,00001 / Assessment of normality in the distribution of survival data (n=230 - 100%) K-C d=,18425, p<,01; Lilliefors p<,01 Shapiro-Wilk W=,84210, p=,00001

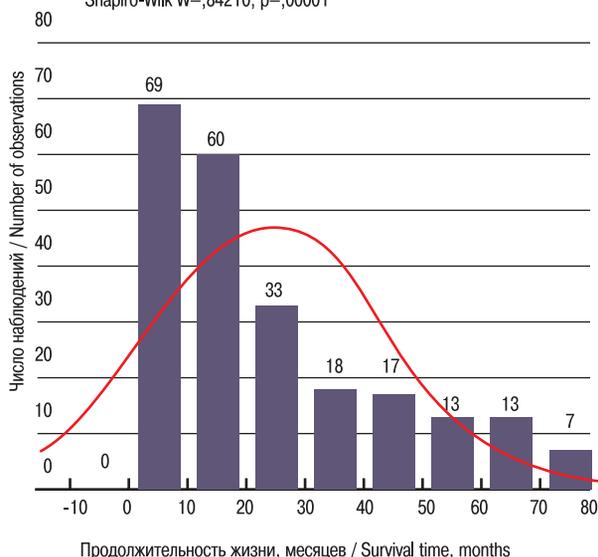


Рис. 7. По результатам графического анализа имеется графическое указание на отсутствие нормальности в распределении данных продолжительности жизни в исследуемой группе больных (230/100%) – форма кривой не соответствует Гауссову распределению

Fig. 7. Based on the results of graphical analysis, there is a graphical indication of the lack of normality in the distribution of survival data in the studied group of patients (230/100%) – the shape of the curve does not correspond to the Gaussian distribution.

переменной (продолжительность жизни после лечения) близко к нормальному распределению. В случае применения в расчетах критерия Шапиро–Уилка альтернативная гипотеза с полученным значением p менее 0,05 утверждает, что распределение признака в исследуемой переменной отлично от нормального.

На представленных гистограммах показано распределение сроков продолжительности жизни после окончания лечения в исследуемой группе больных (230/100%). Имеется различие в группировке данных данного графика по сравнению с предшествующими графиками, характеризующими продолжительность жизни пациентов – кратно не 12 месяцам, а 10 месяцам. Данное обстоятельство является программным математическим условием для расчетов (рис. 7).

Полученное значение $p=0,0001$, т.е. менее 5% – менее заданного уровня значимости, поэтому отвергается нулевая гипотеза о наличии нормальности и имеется подтверждение альтернативной гипотезы – распределение исследуемого признака не является нормальным.

Проведены расчеты для определения нормальности распределения в подгруппах пациентов в зависимости от проведенного лечения. Указанные подгруппы описаны в плане исследования с обоснованием такого разделения пациентов на данные подгруппы. Этот этап описательного анализа необходим для статистически значимого обоснования выбора математического инструмента дальнейших расчетов. Получены аналогичные данные об отсутствии нормальности при расчетах в исследуемых подгруппах пациентов (рис. 8–11).

Оценка нормальности в распределении данных продолжительности жизни (n=193 - 100%) K-C d=,19526, p<,01; Лиллиефорса p<,01 Шапиро-Уилка W=,83159, p=,0001 / Assessment of normality in the distribution of survival data (n=193 - 100%) K-C d=,19526, p<,01; Lilliefors p<,01 Shapiro-Wilk W=,83159, p=,0001

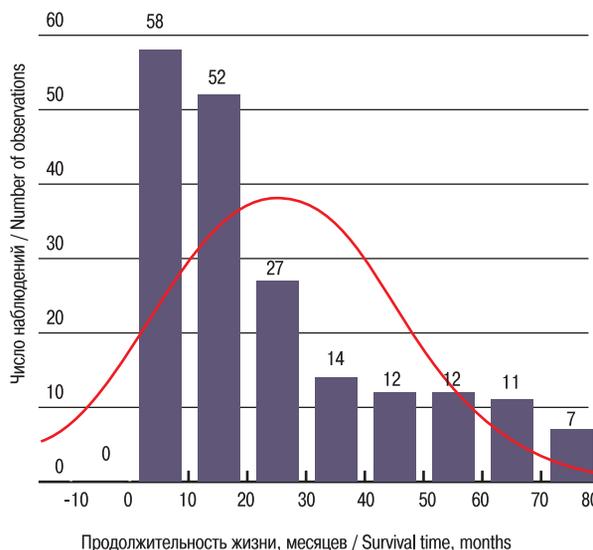


Рис. 8. Отсутствие нормальности в распределении в подгруппе первичных пациентов (193/100%), $p=0,0001$

Fig. 8. Lack of normality in the distribution in the subgroup of primary patients (193/100%), $p=0,0001$

Оценка нормальности в распределении данных продолжительности жизни (n=89 - 100%) K-C d=,21313, p<,01; Лиллиефорса p<,01 Шапиро-Уилка W=,74734, p=,0001 / Assessment of normality in the distribution of survival data (n=89 - 100%) K-C d=,21313, p<,01; Lilliefors p<,01 Shapiro-Wilk W=,74734, p=,0001

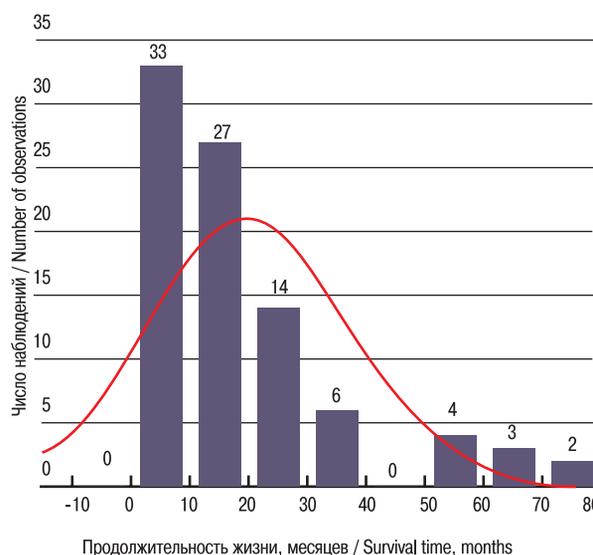


Рис. 9. Отсутствие нормальности в подгруппе первичных больных с проведением лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии (89/100%), $p=0,0001$

Fig. 9. Lack of normality in the subgroup of primary patients undergoing radiation and drug treatment (89/100%), $p=0,0001$

Оценка нормальности в распределении данных продолжительности жизни ($n=75 - 100\%$) K-C $d=,17272$, $p<,05$; Лиллиефорса $p<,01$ Шапиро-Уилка $W=,87461$, $p=,0001$ / Assessment of normality in the distribution of survival data ($n=75 - 100\%$) K-C $d=,17272$, $p<,05$; Lilliefors $p<,01$ Shapiro-Wilk $W=,87461$, $p=,0001$

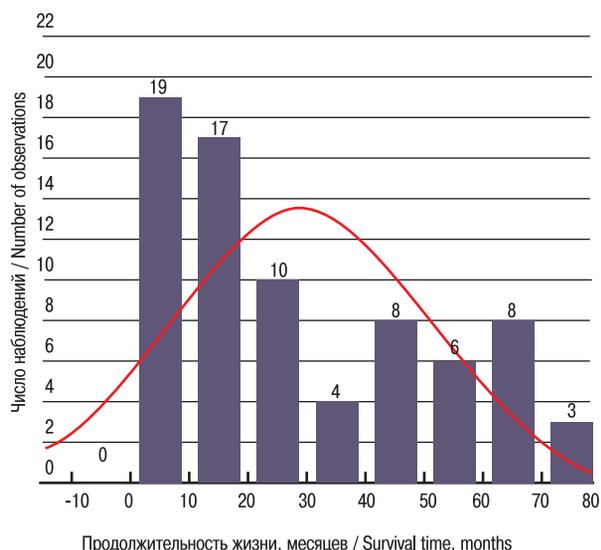


Рис. 10. Отсутствие нормальности в подгруппе первичных пациентов с проведением сегментарной резекции нижней челюсти (75/100%), $p=0,0001$

Fig. 10. Lack of normality in the subgroup of primary patients undergoing segmental resection of the mandible (75/100%), $p=0,0001$

Результаты

Отсутствие нормальности в распределении связано с непрерывным включением пациентов в проспективное исследование на основании выявления первичного местно-распространенного ПКРСОП III–IV стадий или регистрация рецидивов с проведением этим пациентам противоопухолевого лечения. Причина отсутствия нормального распределения данного признака в группах первичных больных – наличие выбросов, представляющих, прежде всего, интерес клинического поиска – длительный период жизни после начала противоопухолевого лечения.

Для сравнения независимых выборок – одна из переменных является непрерывной – продолжительность жизни – зависимая переменная, оцениваемый признак – группирующая категориальная переменная, использованы непараметрические методы анализа в зависимости от количества оцениваемых данных.

Полученные данные о наибольшей частоте наступления летального исхода при проведении первичным больным лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии без проведения операции (89/77%) подтверждает сведения о необходимости проведения хирургического лечения первичным пациентам местно-распространенным ПКРСОП III–IV стадий в комбинированном лечении.

Порядковая временная шкала с оценкой положения на ней данных по продолжительности жизни каждого пациента является изучаемым объектом в применяемом методе расчетов при наличии диапазона значений, утвержденного планом исследования – минимума продолжительности жизни пациентов (не менее 6 месяцев), и пациентов с очень высокой продолжительностью жизни до максимального времени наблюдения 79 месяцев.

Оценка нормальности в распределении данных продолжительности жизни ($n=37 - 100\%$) K-C $d=,20091$, $p<,10$; Лиллиефорса $p<,01$ Шапиро-Уилка $W=,88011$, $p=,00086$ / Assessment of normality in the distribution of survival data ($n=37 - 100\%$) K-C $d=,20091$, $p<,10$; Lilliefors $p<,01$ Shapiro-Wilk $W=,88011$, $p=,00086$

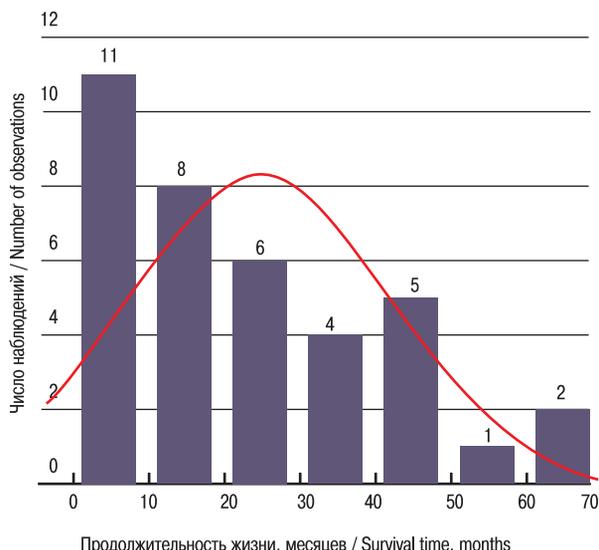


Рис. 11. Отсутствие нормальности в подгруппе пациентов с рецидивами (37/100%), $p=0,00086$

Fig. 11. Lack of normality in the subgroup of patients with relapses (37/100%), $p=0,00086$

Выбросы с высокой продолжительностью жизни у ряда пациентов в исследуемых подгруппах являются неотъемлемой частью генеральной совокупности и сформированной исследуемой группы пациентов ($n=230$) плоскоклеточным первичным местно-распространенным раком III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта. Указанные выбросы, описывающие высокую продолжительность жизни, определяют клинический поиск по выявлению предпосылок успеха противоопухолевого лечения.

Таким образом, согласно условиям плана исследования (волеизъявление пациентов и продолжительность жизни более 6 месяцев после начала противоопухолевого лечения) имеется сопоставимость подгрупп хирургического лечения, лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии по исходным клиническим характеристикам без выделения подгруппы с худшим клиническим прогнозом. Данное обстоятельство подчеркивает репрезентативность выбранной из генеральной совокупности исследуемой группы пациентов и достоверность проводимых расчетов.

Обсуждение

Структура исследуемой модели проспективного исследования определяется первичными данными о продолжительности жизни на основании клинических наблюдений за пациентами, которые последовательно включаются в исследование в связи с разными сроками выявления заболевания. При этом условии структура исследуемой модели не задается при разработке плана диссертации. Значения зарегистрированной продолжительности жизни после проведенного противоопухолевого

лечения имеет весьма большие разбросы относительно медианы как меры среднего в оценке продолжительности жизни всех пациентов, включенных в исследование ($n=230$). Такой высокий разброс крайних значений изучаемого признака продолжительности жизни от минимума 6 месяцев до максимума 79 месяцев указывает на невозможность утверждения о выявлении закономерности в выводах.

Показатели продолжительности жизни выбраны основным критерием оценки в данной работе. Прежде всего, оценивались факторы, которые оказывали известное значимое влияние на показатели продолжительности жизни. На основании анализа работ по организации планирования исследования, авторами были получены различные результаты в зависимости от определения исходного времени расчетов продолжительности жизни от даты гистологического подтверждения злокачественного новообразования до даты рандомизации. Поскольку исследование является проспективным с последовательным включением пациентов, и рандомизация не проводилась, исходной датой выбрано начало противоопухолевого лечения с оформлением медицинской документации.

Именно поэтому при анализе результатов противоопухолевого лечения основной оцениваемой переменной закономерно определена продолжительность жизни и ее показатели среди наиболее сложной группы пациентов плоскоклеточным первичным местно-распространенным III–IV стадий и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта с крайне неблагоприятным клиническим прогнозом и высокими показателями одногодичной летальности.

По результатам проверки статистических гипотез о виде распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, в связи с отсутствием убедительных сведений о нормальном распределении при исходно неизвестном среднем и среднем квадратичном отклонении, значением p менее 0,001 подтверждена именно альтернативная гипотеза об отсутствии нормальности распределения зависимого признака «продолжительность жизни», который относится к непрерывным интервальным данным. При использовании в расчетах методологии Шапиро–Уилка нулевая гипотеза указывает, что распределение исследуемой переменной (продолжительность жизни после лечения) близко к нормальному распределению, а альтернативная гипотеза утверждает, что распределение признака в исследуемой переменной отлично от нормального.

В связи с получением в расчетах доказательства альтернативной гипотезы критерия Шапиро–Уилка об отсутствии нормальности в распределении признака, характеризующего продолжительность жизни после проведенного противоопухолевого лечения, дальнейшие расчеты корректно проводить с помощью методов непараметрической оценки данных – непараметрические аналоги критерия Стьюдента.

Поэтому в описательном анализе будут использованы непараметрические аналоги критерия Стьюдента для сравнения средних значений. Таким образом, математически обосновано в данной ситуации использование медианы как меры среднего, т.к. выбросы и экстремальные значения оказывают на значение медианы меньшее воздействие, чем на среднее арифметическое. Поэтому на основании установленного отсутствия нормальности в распределении признака продолжительности жизни для дальнейших расчетов мерой среднего выбрана медиана в связи с зарегистрированными случаями выбросов с высокой продолжительностью жизни. Дальнейший анализ в поиске зависимости продолжительности жизни от факторов,

связанных с опухолью, пациентом и проводимым лечением, будет проведен с использованием непараметрических методик расчетов. Для проведения непараметрического анализа со сравнением двух независимых переменных математически корректным будет применение критерия Манна–Уитни. Следует указать, что в связи с особенностью методологии критерия Манна–Уитни имеется возможность проведения сравнения только двух независимых качественных признаков. Таким образом, в выполнении поставленной задачи по сравнению нескольких независимых переменных имеются методологические ограничения для критерия Манна–Уитни. При этих условиях применения данного критерия с значением $p=0,05$ будут получены математически некорректные результаты расчетов при одновременном или последовательном попарном сравнении нескольких независимых переменных. Для исключения указанных ограничений в расчетах оценка зависимости медианы продолжительности жизни от факторов среди подгруппы пациентов с противоопухолевой лучевой и лекарственной терапией вначале будет проведено с помощью медианного теста Краскела–Уоллиса. При данной методике расчетов подтверждение нулевой гипотезы указывает на отсутствие различий в группах в зависимости от показателей зависимого признака: для сравнения нескольких независимых переменных с значением критического уровня значимости $p<0,05$, при выявлении статистически значимого различия будет проведено попарное сравнение признаков с значимыми различиями с помощью критерия Манна–Уитни. При этом будет проведено вычисление нового значения критического уровня значимости p с учетом числа попарных сравнений.

Заключение

Данная работа основана на лечении пациентов одной из наиболее тяжелых клинически групп с первичным местно-распространенным ПКРСОПР III–IV стадий, а также после неуспеха предшествующего лечения с рецидивами заболевания.

Выполнение операции является для пациентов с рецидивами заболевания элементом спасения, т.к. методы нехирургического лечения к этому моменту уже исчерпаны или несут паллиативный характер, особенно в случае резистентности опухоли к лучевой терапии и химиотерапии. Задача математических расчетов показать статистически значимую обоснованность разных подходов в назначении последовательности компонентов противоопухолевого лечения среди подгрупп первичных пациентов (193/83,9%) и пациентов с рецидивами (37/16,1%).

Корректная последовательность статистического анализа первичных данных с проведением математически обоснованных методик расчетов является основой получения достоверных результатов, на основании которых формулируются выводы в клинической исследовательской работе.

Углубленный анализ зависимости показателей продолжительности жизни от различных факторов с выявлением зависимости, может привести к совершенствованию наиболее изменяемого хирургического лечения в плане комбинированного и комплексного подхода.

В связи с подтвержденным статистически значимым отсутствием нормальности в распределении признака «продолжительность жизни» в группах, невыполнимы условия применимости параметрического Т-критерия Стьюдента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 г. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2025. [The state of cancer care in Russia in 2024. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, and A.O. Shakhzadova. Moscow, 2025 (In Russ.).]
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М., 2000. [Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica. M., 2000].
3. Nick T.G. Descriptive statistics. *Method. Mol. Biol.* 2007;404:33–52. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-530-5_3.
4. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. М., 2019. [Petri A., Sabin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. Uchebnoe posobie. M., 2019].
5. Michel M.C., Murphy T.J., Motulsky H. J. New author guidelines for displaying data and reporting data analysis and statistical methods in experimental biology. *Mol. Pharmacol.* 2020;97(1):49–60. <https://doi.org/10.1124/mol.119.118927>.
6. Spriestersbach A., Röhrig B., du Prel J.B., et al. Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009;106(36):578–83. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0578>.
7. Martinez E.Z. Description of continuous data using bar graphs: a misleading approach. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015;48(4):494–7. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0013-2015>.
8. Ушаков Е.В. Философия и методология науки. Учебник и практикум для вузов. «Юрайт», 2024. [Ushakov, E.V. Philosophy and Methodology of Science. Textbook and Workshop for Universities. Yurayt, 2024 (In Russ.).]

Поступила 29.03.2025

Получены положительные рецензии 10.01.26

Принята в печать 14.01.26

Received 29.03.2025

Positive reviews received 10.01.26

Accepted 14.01.26

Вклад авторов. Д.В. Сикорский — проведение хирургического лечения, разработка дизайна исследования, получение, анализ данных, обзор публикаций, написание статьи. А.П. Баврина — анализ данных, написание статьи. О.М. Шадрова — работа с данными популяционного ракового регистра. Н.В. Каницева — проведение лучевой терапии, получение данных и их анализ, обзор публикаций, написание статьи. С.О. Подвязников — разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Contribution of the authors. D.V. Sikorsky — surgical treatment, study design, data collection and analysis, review of publications, writing of the manuscript. A.P. Bavrina — data analysis, writing of the manuscript. O.M. Shadrava — working with data from

the population cancer registry. N.V. Kanishcheva — performing radiation therapy, obtaining and analyzing data, reviewing publications, writing the manuscript. S.O. Podvuznikov — developing the study design, scientific editing of the manuscript.

Информация об авторах:

Сикорский Дмитрий Валентинович — к.м.н. ГАУЗ НО Научно-исследовательский институт клинической онкологии «НОКОД». Адрес: 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; тел.: +7 (910) 79-76-451; e-mail: sikorski-d@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5475-1219>

Баврина Анна Петровна — к.б.н., ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ. Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-7297>

Шадрова Ольга Михайловна — ГАУЗ НО Научно-исследовательский институт клинической онкологии «НОКОД». Адрес: 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5675-5080>.

Каницева Надежда Викторовна — к.м.н., ГАУЗ НО Научно-исследовательский институт клинической онкологии «НОКОД». Адрес: 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-1896>

Подвязников Сергей Олегович — д.м.н., ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ. Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

Information about the authors:

Dmitry V. Sikorsky — Cand.Med.Sci., FAHI NR Scientific Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. Address: 190 Rodionova St., 603093, Nizhny Novgorod; tel.: +7 (910) 79-76-451; e-mail: sikorski-d@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5475-1219>.

Anna P. Bavrina — Cand.Biol.Sci., FSBEI HE Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 10/1 Minina and Pozharsky Square, 603005, Nizhny Novgorod. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-7297>.

Olga M. Shadrava — FAHI NR Scientific Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. Address: 190 Rodionova St., 603093, Nizhny Novgorod. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5675-5080>.

Nadezhda V. Kanishcheva — Cand.Med.Sci., FAHI NR Scientific Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. Address: 190 Rodionova St., 603093, Nizhny Novgorod. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-1896>.

Sergey O. Podvuznikov — Dr.Med.Sci., FSBEI HE Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 2/1 Barrikadnaya Street, building 1, 125993, Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>.