Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2016, т. 15, №3, с. 34–39
Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology, 2016, volume 15, No 3, p. 34–39
DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-34-39

Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом

А.С.Слинин[1], О.И.Быданов[1,2], А.И.Карачунский[1,3]

[1]Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[2]Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;
[3]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В клинической практике для анализа результатов терапии пациентов с онкологическими заболеваниями применяют следующие, различающиеся между собой, типы выживаемости: бессобытийную (event-free survival – EFS), общую (overall survival – OS) и безрецидивную выживаемость (relapse-free survival – RFS). На сегодняшний день в случае построения кривых EFS или OSметод Каплана–Майера является классическим методом анализа неполных наблюдений. Однако он имеет серьезные ограничения как метод анализа RFS. В статье показано, что для корректного анализа вероятности наступления тех или иных конкурирующих друг с другом событий необходимо использовать метод конкурирующих рисков (competing risks). Также в статье описаны применяемые на сегодняшний день методы анализа выживаемости с указанием соответствующих определений, формул.
Ключевые слова: острый лейкоз, выживаемость, кумулятивная частота событий, метод Каплана–Майера, метод конкурирующих рисков

Для цитирования: Слинин А.С., Быданов О.И., Карачунский А.И. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(3): 34–39. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-34-39

Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis

A.S.Slinin[1], O.I.Bydanov[1,2], A.I.Karachunskiy[1,3]

[1]Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;
[2]Republican Research and Practical Centre of Paediatric Oncology, Haematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;
[3]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

In clinical practice, the following different types of survival are used to analyze the outcomes of therapy in patients with oncological diseases: event-free survival – EFS, overall survival – OS, and relapse-free survival – RFS. At present, in case of EFS or OS curve construction the Kaplan-Meier method is a classical method for analyzing incomplete observations. But it has serious limitations as a method of RFS analysis. The article demonstrates that for correct analysis of the possibility of some of the competing events competing risks analysis should be used. The article also describes methods of survival analysis that are currently employed with indication of related definitions and formulas.
Key words: survival, cumulative incidence of events, Kaplan-Meier method, competing risk method, acute leucosis

For citation: Slinin A.S., Bydanov O.I., Karachunskiy A.I. Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology). 2016; 15(3): 34–39. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-34-39

Для корреспонденции:

Слинин Алексей Сергеевич, научный сотрудник отдела оптимизации лечения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5590
E-mail: alekseislinin@gmail.com

Статья поступила 20.03.02.2015 г., принята к печати 20.09.2016 г.

For correspondence:

Aleksey S. Slinin, research fellow at the department of therapy optimization, Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5590
E-mail: alekseislinin@gmail.com

The article was received 20.03.02.2015, accepted for publication 20.09.2016

Анализ выживаемости

Анализ выживаемости является разделом статистики и применяется для оценки результатов лечения в онкологии. Свое название раздел получил в связи с широким применением в медицинских исследованиях для оценки продолжительности жизни при изучении эффективности методов лечения. Также методы анализа выживаемости применяют в страховой сфере и в социальных науках [1].

Говоря математическим языком, анализ выживаемости моделирует процесс наступления терминального (критического) состояния, или события, для элементов той или иной совокупности. В медицинском понимании элементы совокупности – это группа пациентов, или исследуемая группа, а элемент совокупности – это пациент. Следует понимать, что клинические исследования, основанные на анализе выживаемости, возможны только тогда, когда такие события четко определены – смерть, рецидив, отсутствие ответа на терапию, вторичная опухоль и т.д.

В медицинских исследованиях анализ выживаемости может ответить на вопросы о доле выживших пациентов через некоторое время после применения специального лечения и о том, какие факторы влияют на увеличение или уменьшение шансов на выживание.

Основные понятия

Прежде чем переходить к примерам, необходимо ввести основные понятия, применяемые в анализе выживаемости.

Состояния, которые могут произойти с пациентом, бинарны по своей природе: либо с пациентом ничего не произошло (пациент жив и продолжает наблюдаться), либо событие произошло (пациент умер и закончил наблюдаться). При этом событие – это собственно и есть наступление терминального события.

Продолжительность наблюдения зависит от программы лечения и наблюдения за больными и представляет собой время от начала лечения и до окончания наблюдения за пациентом.

Если окончание наблюдения обусловлено наступлением события, то наблюдение будет полным, и продолжительность наблюдения для конкретного больного не может измениться.

Если до конца наблюдения событие не произошло, то такое наблюдение является неполным, или цензурируемым, так как в момент окончания исследования неизвестно, произойдет ли событие в будущем или нет. Для оценки вероятности наступления события до определенного момента времени используется анализ выживаемости по методу Каплана–Майера.

Метод Каплана–Майера

В клинической практике на сегодняшний день наиболее распространенным методом анализа выживаемости для описания цензурированных наблюдений является метод Каплана–Майера. Этот метод позволяет оценить долю пациентов, у которых не произошло терминальное событие, и оценить вероятность отсутствия события (остаться в живых) к определенному моменту времени от начала наблюдения. Такую вероятность называют выживаемостью, функцию зависимости выживаемости от времени – функцией выживаемости.

Графическим представлением метода Каплана–Майера являются кривые выживаемости: по оси ординат откладывают вероятность наступления событий, а по оси абсцисс – время.

Кривая выживаемости представляет собой серию горизонтальных, снижающихся ступеней, величина снижения которых отражает кумулятивную долю пациентов, у которых к конкретному моменту времени событие не произошло (рис. 1). Каждая ступень представляет собой тот момент времени, в который произошло терминальное событие.

Впервые метод Каплана–Майера был описан в статье, опубликованной в июне 1958 г. в Journal of the American Statistical Association [2]. E.Kaplan и P.Meier [2] предложили новый метод для оценки выживаемости пациентов, в котором учитывался тот факт, что некоторые пациенты могли умереть в течение исследования, а некоторые пациенты жили после его окончания.

Функцию выживаемости можно рассчитать по формуле:

$$KM(t) = \prod_{i=1}^{t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) \qquad (1),$$

где $KM(t)$ – функция выживаемости к моменту времени t; i – порядковый (хронологический) номер события (времени окончания наблюдения); n_i – число пациентов, которые наблюдаются в момент времени i; d_i – число неблагоприятных исходов (смертей) в момент времени i; $П$ – произведение (результат операции умножения) по всем наблюдениям i, завершившимся к моменту времени t.

Метод Каплана–Майера часто называют множительной оценкой Каплана–Майера, так как значение функции выживаемости в некоторый момент времени представляет собой произведение вероятностей дожития для всех предшествующих моментов времени, т.е. для момента наступления анализируемого события производится вычисление доли наблюдаемых пациентов, у которых данное событие еще не произошло. Эта вычисленная доля пациентов – есть вероят-

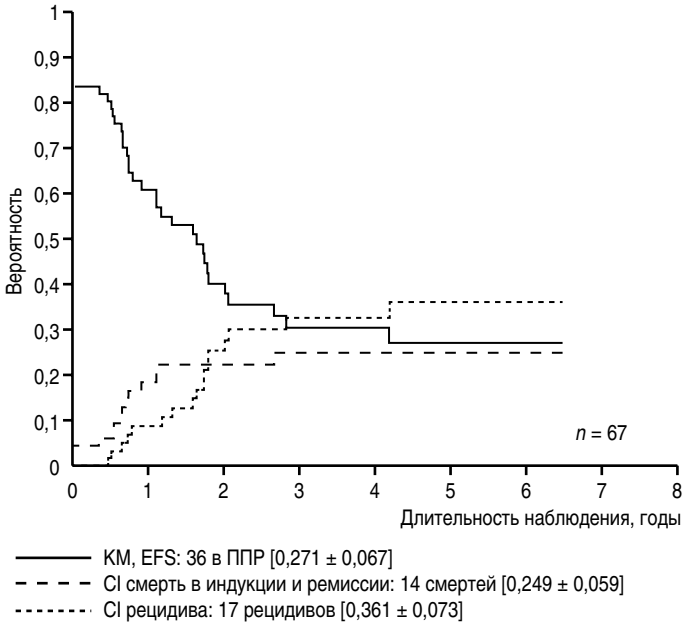

Рис. 1. **Бессобытийная выживаемость и кумулятивные частоты возникновения рецидива и смерти, связанной с лечением.** Риск-адаптированное представление результатов лечения пациентов группы высокого риска.

ность пережить момент наступления события *i* для пациентов, наблюдающихся в момент наступления события. В соответствии с правилом умножения вероятностей, перемножая эти вероятности, получаем кумулятивную вероятность дожить до момента наступления события *i* для всей исследуемой группы пациентов.

Общая выживаемость

В зависимости от вида терминального события в клинической практике используют несколько типов выживаемости.

Для любых онкологических заболеваний можно построить кривую общей выживаемости (overall survival – OS). При этом типе выживаемости в качестве события рассматривают только одно терминальное событие – смерть. В этом случае время наблюдения для живых пациентов определяют как время от момента постановки диагноза до даты последнего наблюдения за пациентом, а для умерших пациентов – как время от момента постановки диагноза до даты смерти пациента.

Бессобытийная и безрецидивная выживаемость

В онкогематологии, кроме OS, при изучении острых лейкозов рассчитывают и бессобытийную выживаемость (event-free survival – EFS). OS и EFS – это принципиально разные типы выживаемости, поскольку при их расчетах за события принимают разные клинические ситуации и используют разную длительность наблюдения. Если при анализе EFS событие уже произошло, то при анализе OS этот же больной часто бывает цензурирован, поскольку в случае возникновения рецидива или отсутствия ответа на терапию пациент не только живет некоторое время, но и может быть излечен во 2-й линии терапии или в результате трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эту специфику необходимо учитывать уже на этапе создания базы данных исследования.

Следует отметить, что при расчете EFS длительность наблюдения для таких событий, как «отсутствие ответа на терапию» и «смерть в индукции ремиссии», преднамеренно принимается равной нулю, поэтому кривая выживаемости начинается ниже 1, таким образом, можно увидеть долю пациентов, у которых ремиссия не достигнута (рис. 1).

В табл. 1 приведены клинические ситуации, определяемые при острых лейкозах. Под «нет» понимают те состояния, которые не приводят к возникновению терминального события, а под «да» – состояния, которые приводят к возникновению события, при этом концом наблюдения считают дату наступления первого события.

В ряде случаев для врачей и исследователей важна вероятность наступления определенных событий, прежде всего, рецидива (табл. 1). Многие исследователи используют ошибочный, с нашей точки зрения, метод определения безрецидивной выживаемости (relapse-free survival RFS). Они думают, что оценивают вероятность возникновения рецидива к некоторому моменту времени у пациентов, у которых достигнута ремиссия. При этом часто представляют результат в виде 1-*KM*, что многими воспринимается как графическое представление конкурирующего риска (competing risk – CR). На самом деле эта математическая операция является искусственной, так как в этом случае допускается неправильное предположение о том, что у каждого пациента может произойти только одно событие – рецидив. Остальные состояния цензурируются. Полученный таким образом результат является неверным.

Конкурирующие риски

В ситуациях, когда терминальное событие может быть вызвано состояниями различных типов, необходимо рассчитывать кумулятивную частоту этих состояний. Идея метода конкурирующих рисков заключается в том, что различные клинические состояния конкурируют между собой за возникновение терминального события. J.Kalbfleisch и R.Prentice [3] предложили свой подход к анализу конкуренции состояний, вызывающих терминальное событие. Вероятность наступления состояний, которые конкурируют между собой за возникновение терминального события, называется конкурирующим риском или кумулятивной частотой возникновения терминального события.

На рис. 2 представлена парадигма терминального события, анализируемого с помощью метода Каплана–Майера и метода конкурирующих рисков. В методе конкурирующих рисков рассчитывают кумулятивную частоту (cumulative incidence – *CI*). При использовании этого метода вероятность терминального события разделена на вероятности каждого состояния, способного вызвать это событие.

Этот метод разрабатывался разными авторами, описывавшими разные аспекты возникновения конкурирующих рисков.

J.Kalbfleisch и R.Prentice [3] впервые описали конкурирующие риски, когда терминальное событие может быть вызва-

Таблица 1. **Определение события и времени наблюдения при расчете различных типов выживаемости**

Состояние	EFS			RFS		
	приводит к событию	начало наблюдения	конец наблюдения	приводит к событию	начало наблюдения	конец наблюдения
Пациент жив в ремиссии или потерян из-под наблюдения	Нет	Дата постановки диагноза	Дата последнего осмотра пациента	Нет	Дата диагноза	Дата последнего осмотра пациента
Смерть в ремиссии	Да	Дата постановки диагноза	Дата смерти	Нет	Дата постановки диагноза	Дата смерти
Вторая опухоль	Да	Дата постановки диагноза	Дата постановки диагноза второй опухоли	Нет	Дата диагноза	Дата постановки диагноза второй опухоли
Рецидив	Да	Дата постановки диагноза	Дата рецидива	Да	Дата диагноза	Дата рецидива
Отсутствие ответа на терапию	Да	Дата постановки диагноза	Дата постановки диагноза	Нет	Исключается из анализа	
Смерть в индукции ремиссии	Да	Дата постановки диагноза	Дата постановки диагноза	Нет	Исключается из анализа	

Рис. 2. **Парадигма терминального события, анализируемого с помощью метода Каплана–Майера и метода конкурирующих рисков.**

но различными причинами. R.Gelmanu и соавт. [4] и R.Caplan и соавт. [5] объясняют это как неудачу обеспечения независимости между временем до события и механизмом цензурирования. И наконец, T.Gooley и соавт. [6] определили метод конкурирующего риска как ситуацию, при которой один вид события или устраняет возникновение другого исследуемого события, или существенно изменяет вероятность возникновения этого другого события. Эти подходы хорошо отражают проблему, с которой столкнулись исследователи или прикладные статистики: возможность существования многих вариантов неблагоприятных исходов, которые конкурируют друг с другом за возможность быть зарегистрированными. R.Gray разработал метод оценки статистической значимости конкурирующих рисков в сравниваемых группах [7].

Кумулятивную частоту события по причине *k* можно рассчитать по формуле [2]:

$$CI_k(t) = \sum_{i=1}^{t} \frac{d_{ki}}{n_i} KM(t_{i-1}) \quad (2),$$

где $CI_k(t)$ – кумулятивная частота события (смерти) по причине *k* к моменту времени *t*; *i* – порядковый (хронологический) номер события (времени окончания наблюдения); n_i – количество пациентов, находящихся под наблюдением в момент времени *i*; d_{ki} – число терминальных событий (смертей) от причины *k* в момент времени i; $KM(t_{i-1})$ – функция выживаемости, предшествующей времени *i*; Σ – сумма по всем наблюдениям *i*, завершившимся к моменту времени *t*. Таким образом, данная формула представляет собой сумму частот (в момент времени *i*) всех терминальных событий с поправкой на функцию выживаемости в предыдущий момент времени.

Таблица 2. **Набор гипотетических данных**

Время до наступления события, мес	Причина, вызвавшая событие
0,74	Смерть, связанная с лечением
1,19	Смерть, связанная с лечением
1,65	Рецидив
2,34	Смерть, связанная с лечением
2,92	Рецидив
3,15	Рецидив
3,57	Смерть, связанная с лечением
4,00	Смерть, связанная с лечением
4,01	Рецидив
4,19	Смерть, связанная с лечением
4,98	Окончание наблюдения
5,18	Смерть, связанная с лечением
6,15	Рецидив
6,21	Смерть, связанная с лечением
7,25	Рецидив
7,39	Рецидив
7,60	Рецидив
7,83	Окончание наблюдения
7,84	Окончание наблюдения
7,92	Окончание наблюдения

Важным свойством метода конкурирующих рисков, в отличие от искусственного понятия RFS, стало то, что кумулятивная частота рецидива, рассчитанного этим методом, учитывает влияние остальных видов состояний, тем самым обеспечивается действительно точный анализ вероятности наступления события.

Организация базы данных

Для проведения анализа выживаемости необходимо организовать определенным образом подготовленную базу данных. Для расчета любого типа выживаемости необходимы следующие поля: поле видов события и даты события, которые, в свою очередь зависят от того, какой тип выживаемости планируется анализировать для ответа на поставленные клинические или научные вопросы. Как отмечено выше, уже на этапе создания базы данных исследования необходимо учитывать специфику определения событий и их времен для разных типов выживаемости. Так, для расчета OS должны быть предусмотрены поля «исход» (жив пациент или умер) и «дата смерти», для расчета EFS – поля «событие» (с указанием типа события) и «дата события».

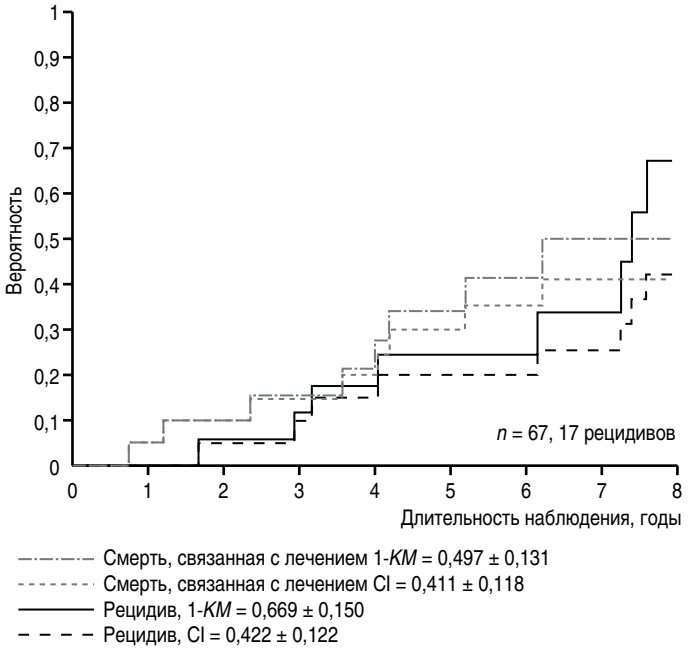

Рис. 3. **Кумулятивная частота неблагоприятных событий, рассчитанных по методу Каплана–Майера (1-*KM*) и кумулятивного риска для гипотетической группы пациентов.**

Таблица 3. **Расчет кумулятивной частоты неблагоприятных событий методами Каплана–Майера (1-КМ) и конкурирующих рисков для гипотетической группы пациентов**

t	i	n_i	d_i		$KM(t)$	Неблагоприятное событие – смерть, связанная с лечением (k = 1)				Неблагоприятное событие – рецидив (k = 2)			
						d_{1i}		$1\text{-}KM_1(t)$	$CI_1(t)$	d_{2i}		$1\text{-}KM_2(t)$	$CI_2(t)$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0,74	1	20	1	0,950	0,950	1	0,950	0,050	0,050	0	1,000	0,000	0,000
1,19	2	19	1	0,947	0,900	1	0,947	0,100	0,100	0	1,000	0,000	0,000
1,65	3	18	1	0,944	0,850	0	1,000	0,100	0,100	1	0,944	0,056	0,050
2,34	4	17	1	0,941	0,800	1	0,941	0,153	0,150	0	1,000	0,056	0,050
2,92	5	16	1	0,938	0,750	0	1,000	0,153	0,150	1	0,938	0,115	0,100
3,15	6	15	1	0,933	0,700	0	1,000	0,153	0,150	1	0,933	0,174	0,150
3,57	7	14	1	0,929	0,650	1	0,929	0,213	0,200	0	1,000	0,174	0,150
4,00	8	13	1	0,923	0,600	1	0,923	0,274	0,250	0	1,000	0,174	0,150
4,01	9	12	1	0,917	0,550	0	1,000	0,274	0,250	1	0,917	0,242	0,200
4,19	10	11	1	0,909	0,500	1	0,909	0,340	0,300	0	1,000	0,242	0,200
4,98	11	10	0	1,000	0,500	0	1,000	0,340	0,300	0	1,000	0,242	0,200
5,18	12	9	1	0,889	0,444	1	0,889	0,413	0,356	0	1,000	0,242	0,200
6,15	13	8	1	0,875	0,389	0	1,000	0,413	0,356	1	0,875	0,337	0,256
6,21	14	7	1	0,857	0,333	1	0,857	0,497	0,411	0	1,000	0,337	0,256
7,25	15	6	1	0,833	0,278	0	1,000	0,497	0,411	1	0,833	0,448	0,311
7,39	16	5	1	0,800	0,222	0	1,000	0,497	0,411	1	0,800	0,558	0,367
7,60	17	4	1	0,750	0,167	0	1,000	0,497	0,411	1	0,750	0,669	0,422
7,83	18	3	0	1,000	0,167	0	1,000	0,497	0,411	0	1,000	0,669	0,422
7,84	19	2	0	1,000	0,167	0	1,000	0,497	0,411	0	1,000	0,669	0,422
7,92	20	1	0	1,000	0,167	0	1,000	0,497	0,411	0	1,000	0,669	0,422

Гипотетический пример

Несмотря на кажущуюся сложность формул 1 и 2, реализация обоих методов является довольно простой задачей. Воспользуемся набором сгенерированных данных о 20 пациентах, приведенных в табл. 2. В первом столбце указано время от начала лечения в месяцах, во втором столбце – причина терминального события.

В табл. 3 представлена реализация метода Каплана–Майера в виде 1-*КМ* и метода конкурирующих рисков с применением формул 1 и 2. В столбцах 9, 13 представлена выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана–Майера, а в столбцах 10, 14 – с помощью метода конкурирующих рисков.

На рис. 3 представлено графическое изображение результатов расчета кумулятивных частот двумя способами (для гипотетической группы пациентов).

Как видно из табл. 3 и рис. 3, значение кумулятивных частот неблагоприятных событий, рассчитанных по методу Каплана–Майера и по методу конкурирующих рисков для рецидива и смерти, связанной с лечением, значительно различается, что обусловлено спецификой определения события в рамках методов.

Пример расчета конкурирующих рисков на реальных данных

Для иллюстрации метода конкурирующих рисков были взяты данные 67 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), у которых к 36-му дню терапии по протоколу ALL-MB-2008 не была достигнута ремиссия (группа высокого риска). В табл. 4 представлены кумулятивные частоты (CI) терминальных событий, вызванных различными причинами, рассчитанные методом конкурирующих рисков и методом Каплана–Майера. Вероятность наступления терминальных событий, рассчитанных методом Каплана–Майера, определена функцией 1-*КМ*, так как сам метод Каплана–Майера представляет выживаемость. 1-*КМ* может интерпретироваться как вероятность интересующего события в идеальном мире, где другие типы событий не существуют. По всем событиям, кроме смерти в индукции и отсутствие ответа на терапию (non responder – NR), получены различия в значениях вероятностей. Особенно значительны различия в вероятности возникновения рецидива, рассчитанной методом конкурирующих рисков (*CI*) и методом Каплана–Майера (1-*КМ*). В связи с тем, что NR и смерть в индукции являются событиями, которые имеют уникальные времена наступления событий, отличные от всех прочих видов событий, и не конкурируют с рецидивом и смертью в ремиссии, при расчете 1-*КМ* и кумулятивной частоты методом конкурирующих рисков получены одинаковые результаты.

На рис. 4 видно, что вероятность возникновения рецидива при расчете с помощью метода Каплана–Майера в виде 1-*КМ* больше. Мы считаем неприемлемым вычисление кумулятивной частоты конкурирующих событий этим методом: чем больше количество рецидивов, тем больше разница между 1-*КМ* и кумулятивной частотой, рассчитанной методом конкурирующих рисков.

При наличии конкурирующих между собой событий оценки по методу Каплана–Майера (для расчета долей вклада различных причин возникновения события) не могут интерпретироваться как вероятности [2].

Таблица 4. **Кумулятивная частота неблагоприятных событий у пациентов с ОЛЛ группы высокого риска, рассчитанная методом конкурирующих рисков и методом Каплана–Майера в виде 1-*КМ***

Событие	Число пациентов		1-*КМ*	CI
	абс.	%		
Жив в ремиссии	28	41,8	–	–
Смерть в ремиссии	11	16,4	0,285 ± 0,080	0,204 ± 0,057
Рецидив	17	25,4	0,546 ± 0,098	0,361 ± 0,073
Отсутствие ответа на терапию	8	11,9	0,119 ± 0,039	0,119 ± 0,039
Смерть в индукции	3	4,5	0,045 ± 0,025	0,045 ± 0,025
Всего	67	100	–	–

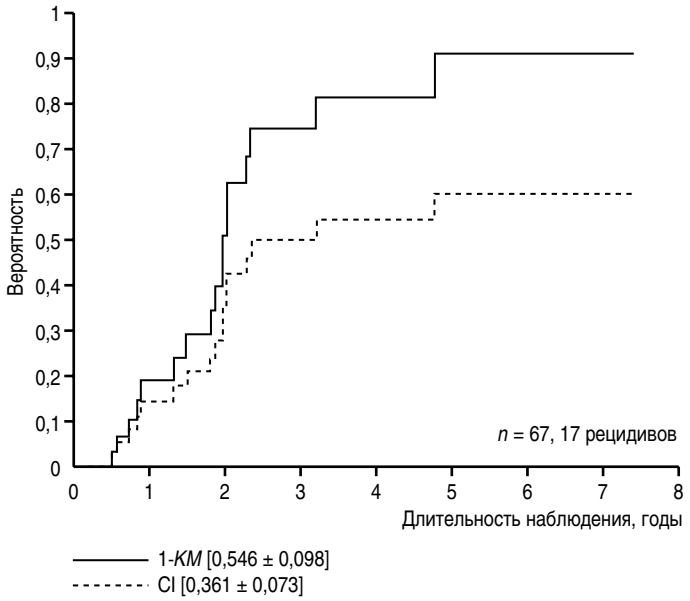

Рис. 4. **Вероятность возникновения рецидива, рассчитанная методом конкурирующих рисков и методом Каплана–Майера в виде 1-*KM*.**

Для иллюстрации риск-адаптированного представления данных для анализируемой группы высокого риска протокола ALL-MB-2008 (67 пациентов) построили график, на котором представлены EFS, кумулятивная частота рецидивов, кумулятивная частота смертей в индукции и ремиссии. Результаты расчета представлены на рис. 1. Именно такое представление данных является наиболее информативным.

Заключение

Расчет кумулятивных частот конкурирующих событий методом 1-*KM* и его графическое представление оказываются ошибочными, во многих случаях давая завышенные значения. Кумулятивная частота событий, в частности рецидивов, должна рассчитываться только методом конкурирующих рисков.

Расчет RFS методом Каплана–Майера в клинических исследованиях неприемлем, так как RFS дает ошибочную оценку вероятности возникновения рецидивов.

Результаты метода конкурирующих рисков несложно интерпретировать, не возникает проблем и с визуализацией данных. Однако этот метод плохо представлен в разнообразных статистических пакетах. На сегодняшний день в подавляющем большинстве статистических пакетов отсутствует возможность расчета кумулятивной частоты методом конкурирующих рисков. На сегодняшний день существует статистический пакет R, являющийся основной программной средой, в которой работают статистики большинства международных исследований.

R является свободно распространяемой программной средой с открытым кодом, интерфейсом командной строки и более 2000 дополнительных пакетов, многократно расширяющих стандартный. Один из этих пакетов «survival» применяется для расчета выживаемости с помощью метода Каплана–Майера, а пакет «cmprsk» позволяет осуществлять анализ выживаемости в рамках метода CR. Необходимо подчеркнуть, что выполнение задач в R осуществляется путем реализации скриптов, выполняемых из командной строки. Это, безусловно, потребует определенного знакомства с языком R и навыков программирования.

Мы считаем, что в клинических исследованиях необходимо обязательное участие специалистов-математиков, владеющих современными методами анализа данных.

Литература/References

1. Beard RE. Some further experiments in the use of the incomplete gamma function for the calculation of actuarial functions. J of the Institute of Actuaries.1952;78:341-53.
2. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53(282):457-81.
3. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The Statistical Analysis of FailureTime Data. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2002;247-77.
4. Gelman R, Gelber R, Henderson IC, Coleman CN, Harris JR. Improved methodology for analyzing local and distantrecurrence. J Clin Oncol. 1990;8(3):548-55.
5. Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. Analysis of probability andrisk of cause-specific failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;29(5):1183-6.
6. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: newrepresentations of old estimators. Stat Med. 1999;18(6):695-706.
7. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat. 1988;16:1140-54.

Информация о соавторах:

Быданов Олег Иванович, заведующий отделом планирования клинических исследований Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, инженер-программист отдела автоматизированных систем управления Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: (375 17) 265-4863
E-mail: budanov@oncology.by

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5507
E-mail: aikarat@mail.ru

Information about co-authors:

Oleg I. Bydanov, head of the department of clinical research planning, Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, engineer-programmer at the department of automatic control systems, Republican Research and Practical Centre of Paediatric Oncology, Haematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus
Address: 43, ul. Frunzenskaya, d. Borovlyany, Minskii raion, Minskaya oblast', 223053, Respublika Belarus'
Phone: (375 17) 265-4863
E-mail: budanov@oncology.by

Aleksandr I. Karachunskiy, DSc in medicine, professor, deputy general director of the Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, professor at the chair of oncology, haematology and radiation therapy, paediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 1, ul. Samory Mashela, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, dob. 5507
E-mail: aikarat@mail.ru