

4. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review // The Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9855. – P. 1778–1786.

5. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review // The Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9855. – P. 1778–1786.

6. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force / H. D. Nelson, K. Tyne, A. Naik [et al.]. // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 151, № 10. – P. 727–737.

УДК 616.19-006.6-08-037

Е. В. Зайцева, Н. В. Жукова

*Научные руководители: к.м.н., доцент Э. А. Надыров,
ассистент кафедры онкологии В. С. Волчек*

*Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь*

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место после рака легкого в мировой статистике заболеваемости злокачественными новообразованиями – 2,3 млн случаев (11,6 %). По данным о структуре смертности от онкологических заболеваний, данный вид рака занимает четвертое место [1].

РМЖ может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего он встречается в возрасте от 45 до 65 лет и реже у женщин моложе 40 лет. Рост заболеваемости особенно заметен в промышленно развитых странах и в районах с плохой экологической обстановкой [2].

Установлено, что молодой возраст пациента с РМЖ сопровождается значительно более низкой выживаемостью и более высокой частотой развития местного и отдаленного рецидива заболевания. Чем больше опухоль в размере, тем чаще в отдаленном периоде появляются метастазы и прогрессия заболевания. Опухоли, диаметр которых составляет менее 1,5 см, прогрессируют медленнее, чем более крупные новообразования молочной железы. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах значительно ухудшает прогноз заболевания и снижает выживаемость пациентов. Обнаружение метастазов в трех и более регионарных лимфатических узлах еще больше ухудшает прогноз в сравнении с поражением одиночных лимфатических узлов. Также на сегодняшний день для назначения лечения используют рецепторный статус РМЖ, а именно наличие или отсутствие рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR). В ряде работ показана возможная корреляция рецепторного статуса и клинического прогноза. Однако некоторые исследования показали, что не существует прямой взаимосвязи рецепторного статуса и клинического прогноза течения РМЖ [3].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения РМЖ, также большое значение имеет адъювантная химиотерапия. До 40% пациентов с I–II стадиями имеют рецидив заболевания после хирургического вмешательства. Этот факт, а также развитие персонализированной медицины ставят вопрос о более точном прогнозировании течения заболевания, объеме необходимого хирургического вмешательства и выборе таргетной терапии для пациентов с РМЖ [4, 5].

Цель

Разработать логистическую модель прогнозирования клинических исходов РМЖ I–III стадии и провести оценку ее эффективности.

Материал и методы исследования

Материал для исследования был выбран из архивов отделений патологической анатомии учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Объектом исследования явились 199 женщин с инфильтрирующим РМЖ I–III стадии. Были выделены 2 группы: без прогрессирования заболевания к окончанию срока наблюдения и с ранним (в течение 5–ти лет) прогрессированием РМЖ. Прогрессией заболевания считалось возникновение рецидива или смерть по причине основного заболевания. Первую группу составили 95 пациентов, вторую – 104 пациента.

Обработка и статистический анализ исследуемых данных проводилась с использованием электронных таблиц «Microsoft Office Excel» и пакета статистических программ «Statistica 12.0».

Для определения исходов заболевания использовался метод логистической регрессии. Он позволяет строить модель для прогнозирования вероятности наступления события. Логистическая регрессия используется для предсказания вероятности возникновения определенного события по значениям ряда признаков. Для этого вводится так называемая зависимая переменная, принимающая лишь одно из двух значений – как правило, это числа 0 (благоприятный исход заболевания) и 1 (неблагоприятный исход заболевания), и множество независимых переменных (также называемых признаками, предикторами или регрессорами) – вещественных, на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Вероятность наступления события рассчитывалась по формуле:

$$y = \frac{f}{1+f}, \text{ где } f = \exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^4 b_i x_i\right), \text{ где}$$

x_i – коэффициенты параметров;

x_i – значения параметров, $i = 1, \dots, 4$;

b_0 – свободный член уравнения.

Критерием прогноза развития неблагоприятного исхода заболевания служило пороговое значение y более 0,5, рассчитанное с помощью логистической функции.

В качестве прогностических факторов были использованы: количество опухолевых эмболов, гистологический тип опухоли, инфильтрация, возраст, характер роста опухоли, количество лимфатических узлов с метастатическим поражением, степень злокачественности опухоли (G), размер опухоли (pT), вид оперативного вмешательства, локализация опухоли по квадрантам, наличие или отсутствие рецепторов ER/PR и наличие менструации.

Результаты исследования и их обсуждение

Предикторы прогноза заболевания были определены с помощью функции нелинейного оценивания. Только 8 переменных внесли весомый вклад в прогнозирование риска развития неблагоприятного исхода РМЖ. К таковым относились: количество опухолевых эмболов, количество лимфатических узлов с метастатическим поражением, G, pT, вид оперативного вмешательства, локализация опухоли по квадрантам, наличие или отсутствие рецепторов ER/PR. Данные представлены в таблице 1.

При этом гистологический тип, инфильтрация, возраст, характер роста опухоли и наличие менструации не имели статистической значимости, что позволило не использовать их в качестве предикторов прогноза клинического течения заболевания.

Таблица 1 – Константа и коэффициенты логистической регрессии у пациентов с РМЖ

Показатель	b0	Эмболы	Л/У	G	Вид операции	Квадранты	pT	ER SCORE	PR SCORE
Оценка	-3,745	-1,89	-1,029	-2,76	1,20	4,4	-2,462	1,03	1,08
Wald's c	122,86	8,35	54,706	6,958	5,178	56,893	25,846	4,19	6,65
P	>0,0001	0,00385	>0,0001	0,008	0,02	>0,0001	>0,0001	0,04	0,0099

Полученные коэффициенты были поставлены в формулу логистической функции. По результатам расчетов, из 78 пациентов с неблагоприятным исходом РМЖ были определены корректно 72. Из 71 пациента с благоприятным исходом заболевания, корректно были определены 55. Чувствительность составила 92,3%, специфичность – 77,5%. Диагностическая точность модели в обучающей выборке составила 84,9%. На основании высоких показателей диагностической эффективности, качество предложенной модели можно оценить как удовлетворительное.

На следующем этапе была проведена процедура валидации, то есть проверка работоспособности полученной модели. В модель были включены 50 пациентов с РМЖ, не вошедших в обучающую выборку. По результатам расчетов из 26 пациентов с неблагоприятным исходом РМЖ были определены корректно 21. Из 24 пациентов с благоприятным исходом заболевания корректно были определены 20. Чувствительность составила 80,8%, специфичность – 83,3%. Диагностическая точность модели в контрольной выборке составила 82,1%.

Выводы

В качестве альтернативного метода оценки исходов заболевания использовался логистический регрессионный анализ. Логистическая регрессия позволила выявить 8 переменных, которые определяли прогноз заболевания. К таковым были отнесены: количество эмболов, количество лимфатических узлов с метастазами, степень злокачественности (G), pT, вид оперативного вмешательства, локализация опухоли по квадрантам, ER SCORE, PR SCORE. Диагностическая точность разработанной логистической модели в обучающей выборке составила 84,9%. При проверке эффективности работы модели с использованием контрольной выборки пациенток точность определения прогноза составила 82,1%, что позволило отнести качество разработанной модели как хорошее.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services: [web]. – Lyon, France; Geneva, Switzerland: World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services> (date of access: 01.03.2025).
2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Л. Г. Жукова, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина [и др.]. // Современная онкология. – 2021. – № 23 (1). – С. 5–40.
3. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы / Н. Р. Молодикова, М. И. Нечушкин, В. А. Уйманов [и др.]. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 16–20.
4. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы / К. А. Гришина, Т. А. Музаффарова, В. А. Хайленко [и др.]. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – № 3. – С. 36–42.
5. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.]. // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.