

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Введение

Рак прямой кишки (РПК), являющийся подтипом колоректального рака, представляет собой серьезную онкологическую проблему. Он входит в десятку наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире и в 2022 году составил 13,3% от общего числа зарегистрированных случаев впервые выявленных онкологических заболеваний.

Международное агентство по изучению рака приводит данные о стандартизованном уровне заболеваемости РПК в европейских странах – 10,9 случаев на 100 000 населения. В Беларуси же этот показатель выше – 13,1 случаев на 100 000, что свидетельствует о более высокой распространенности заболевания по сравнению со среднеевропейскими значениями. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении смертности: стандартизованный уровень смертности от РПК в Европе составляет 4,3 случая на 100 000, тогда как в Беларуси этот показатель достигает 6,4 случая на 100 000 [1].

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики, ранней диагностики и методов лечения рака прямой кишки, заболеваемость и смертность остаются на достаточно высоком уровне. Это обусловлено рядом факторов, включая позднюю диагностику, ограниченный доступ к современным методам лечения в некоторых регионах, а также недостаточную информированность населения о факторах риска и профилактических мерах.

Повторное возникновение болезни также является значительной проблемой: у 80% пациентов рецидив наблюдается в течение первых двух лет после хирургического удаления опухоли, в среднем через 16–22 месяца. Это означает, что даже после успешной операции существует значительный риск рецидивов, что подчеркивает необходимость долгосрочного наблюдения и мониторинга состояния пациентов [2].

Известные факторы, оказывающие влияние на рецидив и выживаемость при РПК, включают стадию заболевания, размер опухоли, наличие метастазов (как в регионарных лимфоузлах, так и отдаленных), пол, возраст пациента, степень злокачественности новообразования и молекулярные маркеры [3, 4].

Цель

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

Материал и методы исследования

Материал для исследования был выбран из архивов УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Объектом исследования явились медицинские карты, парафиновые блоки и стекла 154 пациентов с раком прямой кишки I–III стадии. Пациентам с хирургическим лечением проводили хирургическое удаление опухоли с последующей химиотерапией согласно протоколам лечения. Пациентам с комбинирован-

ным лечением проводилась предоперационная лучевая терапия с последующим хирургическим лечением и химиотерапией. Следует отметить, что набор материала проводился в период с 2008 по 2018 год.

Все пациенты находились в возрасте от 33 до 70 лет. Для целей прогнозирования течения заболевания было выделено 2 группы пациентов: без прогрессирования заболевания (55 пациентов) и с ранним (в течение 5-и лет) прогрессированием РПК (99 пациентов). Под прогрессированием заболевания понимался рецидив или смерть от основного заболевания.

Обработка и статистический анализ исследуемых данных проводилась с использованием электронных таблиц «Microsoft Office Excel», пакетов статистических программ «Statistica 12.0» и «MedCalc 19.0»

С целью установления результатов заболевания применялся алгоритм логистического регрессионного анализа. Данный подход дает возможность разработать модель, предсказывающую вероятность развития определенного исхода. Вероятность наступления события рассчитывалась по формуле, представленной на рисунке 1.

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

Рисунок 1 – Формула

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 менее 0,5, рассчитанное с помощью логистической функции.

Основными факторами прогноза были отобраны: пол, возраст, вид лечения, размер опухоли, клиническая стадия развития опухоли, степень прорастания опухоли в стенку (Т), число метастатических лимфоузлов (N), степень злокачественности опухоли (G), маркеры противоопухолевого иммунитета (CD20, CD3, S100, IgA, CD68), маркер ангиогенеза CD34, маркер нейроэндокринной дифференцировки хромагранин А (ChrgA), маркеры пролиферации и апоптоза (ki67, bcl2, p53)

Результаты исследования и их обсуждение

Непрерывные числовые переменные были определены при помощи ROC-анализа. Основным критерием отбора являлось значение поля под ROC-кривой более 0,7. В соответствии с данным критерием были отобраны следующие показатели: маркеры противоопухолевого иммунитета CD20 (AUC=0,873), CD3 (AUC=0,748), S100 (AUC=0,818); маркер нейроэндокринной дифференцировки хромагранин А (AUC=0,731); маркер пролиферации и апоптоза p53 (AUC=0,715).

В свою очередь категориальные переменные были отобраны методом Log-регрессии (нелинейное выравнивание). Только 2 предиктора оказали существенное влияние для определения прогноза неблагоприятного течения РПК. Ими явились: размер опухоли (Chi-square=39,167; $p < 0,0001$) и клиническая стадия течения заболевания (Chi-square=23,462; $p < 0,0001$). При этом пол, возраст, вид лечения, степень прорастания опухоли в стенку (Т), число метастатических лимфоузлов (N), степень злокачественности опухоли (G) не имели статистической значимости, ввиду чего не были использованы в качестве основных факторов прогноза клинического течения РПК. Данные представлены в таблице 1.

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

Показатель	b0	Размер опухоли	Клиническая стадия	CD20	CD3	S100	ChrgA	P53
b0	–53,119	–0,918	–1,220	1,963	0,825	2,820	–0,518	–1,155
Wald's c		39,167	23,462	67,455	17,236	56,325	22,923	22,398
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Полученные коэффициенты были поставлены в формулу логистической функции. По результатам расчетов, из 51 пациента с неблагоприятным исходом РПК (обучающая выборка) были определены корректно 44. Из 62 пациентов с благоприятным исходом заболевания, правильно были определены 58. Чувствительность составила 86,3%, специфичность – 93,5%. Диагностическая точность модели в обучающей выборке составила 90,3%. Показатели эффективности данной модели позволяют оценить её как очень хорошую.

Далее была проведена валидизация с целью проверки корректной работы данной модели. В модель были включены 41 пациент с РПК, которые не попали в обучающую выборку. По результатам расчетов из 20 пациентов с неблагоприятным исходом РПК были определены корректно 16. Из 21 пациентов с благоприятным исходом заболевания корректно были определены 19. Чувствительность составила 90,5%, специфичность – 80,0%. Диагностическая точность модели в контрольной выборке составила 85,4%.

Выводы

Использование логистического регрессионного анализа позволило выделить 7 основных предикторов, которые стали определяющими для оценки прогноза заболевания. К ним были отнесены: размер опухоли, клиническая стадия течения заболевания, маркеры противоопухолевого иммунитета CD20, CD3, S100; маркер нейроэндокринной дифференцировки хромагранин А; маркер пролиферации и апоптоза p53.

Диагностическая точность разработанной логистической модели в обучающей выборке составила 90,3%. При проверке эффективности работы модели с использованием контрольной выборки пациентов точность определения прогноза составила 85,4%, что позволило отнести качество разработанной модели как хорошее.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Международное агентство по исследованию рака : [сайт]. –URL : <https://gco.iarc.fr/en>. (дата обращения: 15.03.2025).
2. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study : [web] // PubMed, National Library of Medicine. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17139459/>. (date of access : 15.03.2025).
3. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 6 июля 2018 г., № 60 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL : <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p>. (дата обращения : 15.03.2025).
4. Analysis of Prognostic Factors of Rectal Cancer and Construction of a Prognostic Prediction Model Based on Bayesian Network / Li Ruikai [et al.]. // Front. Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 2.