

МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ I-III СТАДИИ

*У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Беларусь*

На основании совокупности клинико-морфологических и иммуногистохимических параметров был апробирован диагностический алгоритм, позволяющий определять вероятность неблагоприятного исхода рака прямой кишки после проведенного лечения у пациентов с I-III стадией заболевания. Результаты проведенного исследования обеспечивают отнесение пациентов к группе риска по прогрессии заболевания с достаточно высокой чувствительностью (95,83%) и специфичностью (92,0%). Полученные результаты позволяют рекомендовать более углубленное обследование и диспансеризацию таких больных на этапах послеоперационного наблюдения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, клинические исходы, математическое моделирование

Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одной из актуальных проблем онкологической патологии с общей тенденцией к возрастанию заболеваемости. По данным канцер-регистра, в Республике Беларусь с 1990 по 2006 годы заболеваемость РПК увеличилась в 1,4 раза (с 13,0 до 17,9 на 100 000 населения). Заболеваемость РПК населения в Беларуси в 2009 г. составила 19,2 на 100 000 населения [1, 2].

Важной задачей в лечении онкологических заболеваний является определение индивидуального прогноза, что определяет тактику послеоперационного наблюдения, терапии, и, в свою очередь, позволит значительно улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов. В настоящее время в литературе описано много вариантов прогнозирования течения РПК с использованием тех или иных факторов. Показана прогностическая значимость таких факторов, как размер опухоли, степень злокачественности, гистологический тип карциномы, лимфоидная инфильтрация окружающих тканей, количество пораженных метастазами лимфатических узлов, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, экспрессия в ткани опухоли онкопротеинов p53 и bcl2, связанных с апоптозом, маркера пролифера-

ции Ki-67, c-erbB-2, CD44, laminin, collagen IV, VEGF и других [3, 4]. Однако до настоящего времени отсутствует математическое обоснование прогнозирования клинических исходов заболевания при различных сочетаниях клинических, морфологических, иммуногистохимических маркеров РПК.

Для математического моделирования в настоящее время используется пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. В пакете программ реализуются модули с использованием методик выживаемости по Каплану-Мейеру, регрессивные модели и дискриминантный анализ. Для целей нашего исследования наиболее оптимальным явилось применение дискриминантного анализа. Цель дискриминантного анализа состоит в том, чтобы на основе измерения различных характеристик (признаков, параметров) объекта классифицировать его, то есть отнести к одной из нескольких групп (классов) некоторым оптимальным способом. Этот вид анализа является многомерным, так как измеряется несколько параметров объекта, по крайней мере, больше одного [5].

Цель исследования

Провести математическое моделирование исходов радикального лечения пациентов, страдающих операбельным РПК с ис-

пользованием клинико-морфологических и иммуногистохимических параметров.

Материал и методы исследования

Для исследований и построения математической модели прогноза течения заболевания была определена выборка из 105 пациентов, страдавших РПК в возрасте от 40 до 70 лет (обучающая выборка). Пациенты были разделены на 2 основные группы: с выживаемостью до 3-х лет и с выживаемостью более 3-х лет. Первую группу составили 44 пациента, вторую – 60. Для проверки работоспособности модели была сформирована контрольная (экзаменационная) группа, включающая 49 пациентов с РПК, не включенных в математическую модель. В данную группу были включены 24 пациента с выживаемостью менее 3-х лет, 25 – с выживаемостью более 3-х лет.

Все пациенты проживали на территории Гомельской области и проходили лечение в период с 1996 г. по 2002 г. в Учреждении «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение РПК проводилось согласно стандартным протоколам, принятым в Республике Беларусь.

Для гистологического исследования срезы с парафиновых блоков толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Иммуногистохимическое исследование срезов тканей опухоли проводилось с использованием моноклональных и поликлональных антител производства корпорации «DAKO Cytomation» (Дания), применялся иммунопероксидазный метод. В качестве системы визуализации применялся набор LSAB+, в качестве хромогена – диаминобензидин (DAB+).

В качестве факторов-признаков, используемых для математического моделирования, рассматривался 21 параметр. Клинические – пол, вид лечения (хирургический и сочетание предоперационной лучевой терапии с радикальной операцией), локализация опухоли в прямой кишке (в

верхней трети, в средней трети, в нижней трети), статус лимфатических узлов (отсутствие метастазов или наличие метастазов); диагностические (морфологические) – степень злокачественности (G 1,2,3), степень прорастания опухолью стенки прямой кишки (T 0,1,2,3,4), размеры опухоли (до 4-х см или более 4-х см); иммуногистохимические – экспрессия маркеров клеточного и гуморального иммунитета (CD20, и CD3, IgA, CD68, S100) маркеров пролиферации и апоптоза (Ki67, p53, bcl2, Cyclin D1), маркера нейроэндокринной дифференцировки Chromogranin A (количество позитивно окрашенных клеток на единицу площади) и маркера ангиогенеза CD34 (площадь кровеносных сосудов в мкм²), также определялась площадь стромы опухоли, площадь паренхимы, площадь некрозов в ткани опухоли (мкм²). Математическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Каждому фактору-признаку присваивалось числовое значение, причем количественные признаки сохраняли свои исходные значения, а качественные признаки получали значения 0,1,2, и т.д.

Результаты исследования

В качестве основы для моделирования прогноза заболевания был выбран дискриминантный анализ. Задачи классификации выполнялись по решающим правилам, представляющим собой линейные классификационные функции в виде линейных уравнений, выработанных методами дискриминантного анализа на основе обучающей информации. Обучающая информация формировалась по результатам обследования объектов, характеризующихся множеством признаков и достоверно установленным фактом принадлежности к 3-х летней выживаемости пациентов. В исследование вошли клинико-морфологические и иммуногистохимические параметры 105 пациентов с РПК с выживаемостью до и более 3-х лет, которые составили обучающую выборку.

Отнесение объекта к определенному классу выполнялось по набору его признаков на основе расчета линейных дискриминантных функций (ЛДФ). Число признаков в матрице наблюдений не ограничивалось. Для решения диагностической задачи по программе дискриминантного анализа автоматически отбиралось ограниченное число наиболее информативных признаков.

Медицинская диагностика с применением дискриминантного анализа выполнялась в четыре этапа. На первом этапе формировалась обучающая информация. На втором этапе вырабатывались решающие правила с оценкой их информативности. Модуль Discriminant analysis STATISTICA обеспечивал пошаговый отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ). На третьем этапе непосредственно решалась задача медицинской диагностики по выработанным решающим правилам. Определялись количественные значения признаков, включенных в ЛКФ или КЛДФ, и по их величинам принималось решение об отнесении пациента к той или иной группе по показателю 3-х летней выживаемости [6]. На четвертом этапе с использованием полученной модели проводилась проверка работоспособности модели на выборке пациентов, не вошедших в модель (экзаменационная выборка – 49 пациентов). Уровни значимости факторов-признаков в обучающей выборке представлены в таблице 1.

Из 21 фактора-признака 15 вошли в категорию, которая определяет исход заболевания (выживаемость до 3-х лет или более). В то же время были определены параметры, не имеющие значимого влияния на течение заболевания. К таковым относились: пол пациента, локализация опухоли, вид лечения, локализация опухоли, T, G, p53, CD34.

Полученная регрессионная модель характеризовалась высоким общим уровнем значимости ($p < 0,001$). Результаты оценки прогностической значимости разработан-

Таблица 1 – Уровни значимости факторов-признаков при проведении линейного дискриминантного анализа в обучающей выборке

Категория признаков	Фактор-признак	Уровень p
Признаки, вошедшие в классификацию	Экспрессия CD20	<0,001
	Площадь паренхимы	<0,001
	Экспрессия S100	0,005
	Размер опухоли	<0,001
	Экспрессия Cyclin D1	0,002
	Chrmogranin A	0,035
	Экспрессия CD68	0,007
	Экспрессия IgA	0,017
	Экспрессия Ki67	0,054
	Экспрессия bcl2	0,031
	Площадь стромы	0,07
	Вид лечения	0,045
	Экспрессия CD3	0,122
	Метастазы в л/узлах	0,195
Площадь некрозов	0,30	
Признаки, не вошедшие в классификацию	Экспрессия p53	0,524
	T	1,0
	G	0,873
	Пол	0,483
	Локализация опухоли	0,543
Экспрессия CD34	0,910	

Таблица 2 – Показатели оценки качества дискриминантной модели у пациентов с различными исходами РПК (обучающая выборка)

Выживаемость	Классификационная матрица		
	%	G1 (n)	G2 (n)
До 3-х лет (G1)	100,0	31	0
Более 3-х лет (G2)	100,0	0	74
Итого	100,0	31	74

ной дискриминантной модели представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, полученная регрессионная модель на основе обучающей выборки обладает высокой прогностической ценностью, обусловленной 100% точностью классификации объектов исследования. Следует отметить, что в работе модели имеются некоторые ограничения. Так, в монографии В.Боровикова, 2003, указывается, что оптимальные параметры работы модели достигаются в случаях умеренных отклонений факторов-признаков от нормального распределения. Как правило, в большинстве клинических

исследований подобного распределения не наблюдается. При этом, в той же монографии отмечено, что основным критерием оценки работы дискриминантной линейной модели является практика. И если окажется, что в результате построен классификатор, «работающий» на практике, то полученные результаты можно считать достоверными [5].

Исходя из вышеизложенного, на следующем этапе исследования была проведена процедура валидации, т.е. проверка работоспособности полученной модели. С этой целью в модель были включены 49 случаев РПК с различными исходами заболевания, не вошедшие в обучающую выборку. Результаты оценки качества дискриминантной модели у пациентов с различными исходами РПК в экзаменационной выборке представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели оценки качества дискриминантной модели у пациентов с различными исходами РПК (экзаменационная выборка)

Выживаемость	Классификационная матрица		
	%	G1 (n)	G2 (n)
До 3-х лет (G1)	95,83	23	1
Более 3-х лет (G2)	92,0	2	23
Итого	93,87	26	23

Как видно из таблицы, результаты классификации объектов исследования, полученные в экзаменационной выборке при использовании разработанной модели, показали достаточно хорошую информативность. При оценке качества работы модели методами доказательной медицины было установлено, что ее чувствительность составляет 95,83%, специфичность – 92,0%, точность – 93,87%.

Заключение

Таким образом, на основании совокупности клинико-морфологических и иммуногистохимических параметров был апробирован диагностический алгоритм, позволяющий определять вероятность неблагоприятного исхода РПК после проведенного

лечения у пациентов с I-III стадией заболевания. Результаты проведенного исследования обеспечивают отнесение пациентов к группе риска по прогрессии заболевания с достаточно высокой чувствительностью (95,83%) и специфичностью (92,0%). Полученные результаты позволяют рекомендовать более углубленное обследование и диспансеризацию таких больных на этапах послеоперационного наблюдения.

Библиографический список

1. Курбыко, Т.И. Эпидемиологический анализ заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки / Т.И. Курбыко, Н.Е. Порада // Сахаровские чтения 2008 года: экологические проблемы XXI века: Материалы 8-й междунар. науч. конф., 22-23 мая 2008 г., г. Минск, Республика Беларусь / под ред. С.П. Кундаса, С.Б. Мельнова, С.С. Позняка. – Минск: МГЭУ им А.Д. Сахарова 2008. – С. 70-71.

2. Злокачественные заболевания в Беларуси 2000-2009 / С.М. Поляков [и др.]; под ред. М.М. Сачек, А.И. Ларионова. – Минск: РНПЦ МТ, 2010. – 205 с.

3. Колоректальный рак: опухолевые маркеры и молекулярно-генетические методы диагностики / Н.Е. Кушлинский [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2004. – Т.10-11. – №2-3. – С. 134-148.

4. Immunohistochemical expression of bcl-2 in UICC stage I and III colorectal carcinoma patients: correlation with c-erbB-2, p53, Ki-67, CD44, laminin and collagen IV in evaluating prognostic significance / Н. Zavrides [et al.] // Pol. J. Pathol. – 2006. – Vol.57. – P. 149-159.

5. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

6. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

S.L. Achinovich

MODELING OF CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECTUM CANCER OF I-III STAGES

On the basis of set of clinical, morphological and immunohistochemical parameters the diagnostic algorithm has been approved, allowing to define probability of a failure of a cancer of a rectum after the spent treatment at patients with I-III a disease stage. Results of the conducted research provide reference of patients to risk group on a progression of disease with enough high sensitivity (95,83%) and specificity (92,0%). The received results allow to recommend more profound inspection and prophylactic medical examination of such patients at stages of postoperative supervision.

Key words: *a rectum cancer, clinical outcomes, mathematical modeling*

Поступила 20.09.10