

Ю.В. Думанский
А.Н. Заика
Ю.Е. Лях
В.Г. Гурьянов

Донецкий медицинский
университет им. Максима
Горького, Донецк, Украина

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, отдаленные результаты, прогнозирование.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ГАСТРЭКТОМИЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Цель: установить прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка (РЖ), используя методы математического моделирования. **Объект и методы:** изучены прогностические факторы отдаленных результатов гастрэктомий, выполненных у 1435 больных РЖ в Донецком областном противоопухолевом центре за 20-летний период. Для выделения факторных признаков, определяющих отдаленные результаты, и оценки степени их влияния на выживаемость пациентов использован метод построения и анализа нейросетевых математических моделей. Анализ проводили на отдаленных результатах лечения 1000 отслеженных пациентов. В качестве факторных признаков на первом этапе анализа рассматривали 125 показателей, на которых была построена и обучена линейная нейросетевая модель. После оптимизации порога «принятия/отвержения» чувствительность модели, построенной на полном наборе факторных признаков, на обучающем множестве составила 69,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 65,0–72,7%), специфичность — 68,9% (95% ДИ 63,5–74,2%). На подтверждающем множестве чувствительность модели — 61,2% (95% ДИ 49,1–72,6%), специфичность — 60,6% (95% ДИ 43,0–76,9%). **Выводы:** по данным проведенного анализа установлено, что на отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ влияют следующие факторы: возраст больного, категории T, N и наличие послеоперационных осложнений. С возрастом риск смерти статистически значимо ($p < 0,001$) повышается (отношение шансов (ОШ) = 1,02 (95% ДИ 1,01–1,03) на каждый год). Выявлено также статистически значимое ($p = 0,028$) повышение риска смерти для мужчин (ОШ = 1,18; 95% ДИ 1,02–1,37).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка (РЖ) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований во многих странах мира. Заболеваемость в Украине (грубый показатель) в 2012 г. составила 22,9 на 100 тыс., смертность — 18,4 на 100 тыс. населения [5]. Несмотря на успехи, достигнутые в онкологии, единственным методом, дающим надежду на радикальное излечение пациентов с этим заболеванием, является хирургический [8]. К сожалению, отдаленные результаты хирургического лечения при РЖ остаются неудовлетворительными. Так, по данным А. Nashimoto и соавторов [7], объединивших результаты лечения больных в 208 клиниках Японии, 5-летняя выживаемость составила 68,9%, причем у большинства пациентов это был ранний РЖ. При запущенном опухолевом процессе эти показатели составляют не более 10–15%. В этой связи мы решили изучить прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения этой категории пациентов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные о 1435 больных, которым была выполнена гастр-

эктомия в Донецком областном противоопухолевом центре. Из них мужчин — 954 ($66,5 \pm 1,3\%$), женщин — 481 ($33,5 \pm 1,3\%$). Средний возраст составил $58,6 \pm 0,3$ года. Сопутствующие заболевания имели место у 319 ($22,23 \pm 1,1\%$) пациентов, при этом наиболее часто отмечали патологию сердечно-сосудистой системы — 143 ($10,0 \pm 0,8\%$). По данным гистологических исследований, преобладали аденокарциномы — 861 ($60,0 \pm 1,3\%$). Распространенность опухолевого процесса соответствовала I стадии у 56 ($3,9 \pm 0,5\%$), II–III — у 953 ($66,4 \pm 1,3\%$) пациентов. В 426 ($29,7 \pm 1,2\%$) наблюдениях отмечена IV стадия болезни. У 220 ($15,3 \pm 1,0\%$) больных до операции имелись различные осложнения опухолевого процесса.

Для выделения факторных признаков, определяющих отдаленные результаты лечения, и оценки степени их влияния на выживаемость пациентов был использован метод построения и анализа нейросетевых математических моделей [1, 4, 6]. В качестве результирующего признака рассматривали выживаемость больных после проведенного лечения (переменная Y): в случае, когда больной пережил 5-летний период, Y = 0 (положительный исход), в случае смерти больного в течении 5 лет Y = 1 (отрицательный исход).

Анализ проводили с учетом отдаленных результатов лечения 1000 пациентов. При построении и анализе математических моделей прогнозирования все больные случайным образом (с помощью генератора случайных чисел) были разделены в 3 множества: обучающее (которое использовалось для построения модели и включало результаты лечения 850 больных), тестовое (использовалось для предупреждения переобучения математической модели, включало 50 больных) и подтверждающее (использовалось для проверки прогностической способности математической модели на новых данных, включало 100 больных) [2].

В качестве факторных признаков на первом этапе анализа рассматривали 125 показателей: возраст, пол, локализацию опухоли, категории T, N, M, стадию, наличие осложнений опухолевого процесса до операции, их количество и вид (стенозы, перфорации, абсцессы, свищи, анемия и др.); наличие сопутствующей патологии, количество сопутствующих заболеваний, их вид, ишемическую болезнь сердца, нарушение ритма сердца, общий атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз, аортокоронарокардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз, стенокардию, гипертоническую болезнь, прочие заболевания сердечно-сосудистой системы, недостаточность кровообращения 0–IIА степени, сахарный диабет, ожирение, наличие варикозного расширения вен нижних конечностей, наличие посттромбофлебитического синдрома, ревматизм, патологию печени и поджелудочной железы, хронический бронхит, бронхиальную астму, силикоз, антракоз, очаговый туберкулез легких, пневмосклероз, эмфизему легких, прочие заболевания легочной системы; мочекаменную болезнь, хронический пиелонефрит, аденому предстательной железы, цистит, прочие заболевания мочеполовой системы, язвенную болезнь (желудка и двенадцатиперстной кишки), хронический гастрит, неспецифический язвенный колит, хронический спастический колит, полипоз толстой кишки, дивертикулез ободочной кишки, долихосигма, прочие заболевания желудочно-кишечного тракта, фибромиома матки, киста яичника, прочие патологии женских половых органов; вид операции, объем операции, количество резецированных органов и/или анатомических структур, их вид (резекция семенных пузырьков, резекция мочевого пузыря, экстирпация матки, экстирпация матки с придатками, удаление придатков матки, резекция тонкой кишки, аппендэктомия, иссечение брюшной стенки, резекция тела матки, надвлагалищная ампутация матки, экстирпация культи шейки матки, резекция влагалища, резекция капсулы предстательной железы, холецистэктомия, спленэктомия, удаление фиброматозного узла матки и др.), характер операции, причину паллиативного характера операции; группу крови, резус крови, форму роста опухоли, гистологическую структуру опухоли; наличие интраоперационных осложнений,

их количество и вид (травма селезенки, десерозированная тонкая или толстая кишка, повреждение вен крестцового сплетения, кровотечение из сосудов влагалища, вскрытие абсцесса, вскрытие просвета толстой или тонкой кишки, перфорация опухоли, повреждение мочеоточника, мочевого пузыря и др.); наличие послеоперационных осложнений, их количество и вид (тромбоэмболия легочной артерии, флегмона забрюшинного пространства, тромбоз мезентериальных сосудов, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганная недостаточность, острый цистит, спаечная кишечная непроходимость, тонкокишечный наружный свищ, отек легких, анемия, несостоятельность швов анастомоза или культи двенадцатиперстной кишки, абсцесс, перитонит, нагноение раны, анастомозит, инфаркт миокарда, легочно-сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, острая сердечная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, плеврит, пневмония, пиелонефрит, орхоэпидидимит, острый орхит, печеночно-почечная недостаточность, почечно-печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, панкреатит, внутрибрюшное кровотечение и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На наборе 125 факторных признаков была построена и обучена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска для пациента не пережить 5-летний период после проведенного лечения. После оптимизации порога «принятия/отвержения» чувствительность модели, построенной на полном наборе факторных признаков, на обучающем множестве составила 69,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 65,0–72,7%), специфичность — 68,9% (95% ДИ 63,5–74,2%). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 61,2% (95% ДИ 49,1–72,6%), специфичность — 60,6% (95% ДИ 43,0–76,9%). Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различались ($p = 0,25$ и $p = 0,44$ соответственно при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском не пережить 5-летний период, был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода генетического алгоритма отбора [3]. В результате было отобрано 7 факторных признаков: Возраст (X1), Категория T (X4), Категория N (X5), Категория M (X6), Наличие осложнений до операции (прочие) (X16), Причина паллиативного характера операции (X80), Наличие послеоперационных осложнений (X120).

На этом наборе факторных признаков была построена и обучена 7-факторная линейная нейросетевая модель. После оптимизации порога «принятия/отвержения» чувствительность линейной

модели, построенной на этом наборе факторных признаков, на обучающем множестве составила 64,3% (95% ДИ 60,2–68,2%), специфичность — 62,8% (95% ДИ 57,3–68,2%). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 56,7% (95% ДИ 39,9–68,5%), специфичность — 57,6% (95% ДИ 39,9–74,3%). Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различались ($p = 0,28$ и $p = 0,69$ соответственно при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности данной модели.

Для учета наличия нелинейных связей факторных признаков с результирующим на том же наборе 7-факторных признаков была построена нелинейная нейросетевая модель (типа многослойного персептрона) с одним скрытым слоем (два нейрона в скрытом слое) прогнозирования риска для пациента не пережить 5-летний период после проведения лечения (архитектура модели представлена на рис. 1).

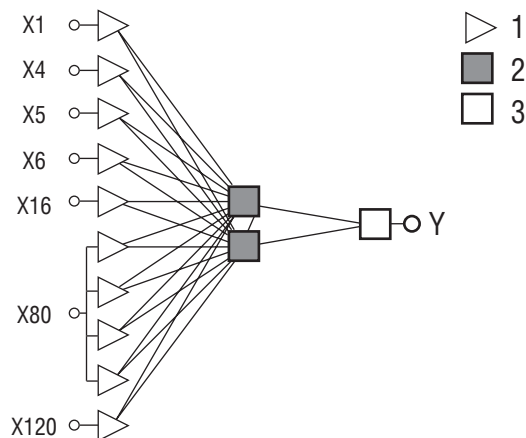


Рис. 1. Архитектура 7-факторной нейросетевой модели прогнозирования риска не пережить 5-летний период (1 — нейроны входного слоя; 2 — нейроны скрытого слоя; 3 — нейрон выходного слоя)

После оптимизации порога «принятия/отвержения» чувствительность модели составила 65,5% (95% ДИ 61,5–69,4%), специфичность — 64,2% (95% ДИ 58,6–69,5%), на подтверждающем множестве чувствительность модели составила 59,7% (95% ДИ 47,6–71,3%), специфичность — 63,6% (95% ДИ 46,1–79,5%). Чувствительность и специфичность на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различались ($p = 0,42$ и $p = 0,90$ соответственно при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для оценки значимости выделенных факторных признаков и сравнения прогностических характеристик трех моделей использовали метод построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых — receiver operating characteristic curve) моделей (рис. 2).

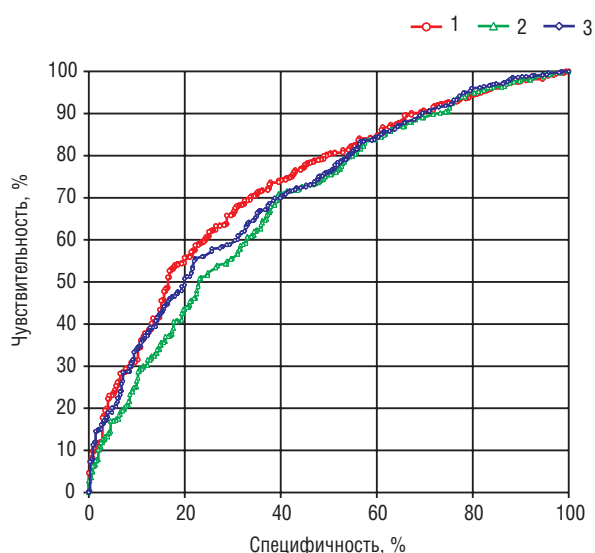


Рис. 2. ROC-кривые моделей прогнозирования риска не пережить 5-летний период: 1 — линейная нейросетевая модель, построенная на 125 факторных признаках; 2 — линейная нейросетевая модель, построенная на 7 выделенных факторных признаках; 3 — нелинейная нейросетевая модель, построенная на 7 выделенных факторных признаках

При сравнении ROC-кривых отмечено незначительное, но статистически значимое уменьшение площади под кривой для линейной нейросетевой модели, построенной на 7 выделенных факторных признаках ($AUC2 = 0,69 \pm 0,02$), по сравнению с линейной нейросетевой моделью, построенной на всех 125 факторных признаках ($AUC1 = 0,73 \pm 0,02$; $p = 0,007$). Также незначительно уменьшается площадь под кривой для нелинейной нейросетевой модели, построенной на 7 выделенных факторных признаках ($AUC3 = 0,72 \pm 0,01$), по сравнению с линейной нейросетевой моделью, построенной на всех 125 факторных признаках ($p = 0,004$). Таким образом, при уменьшении количества факторных признаков с 125 до 7 прогностические качества модели практически не изменяются, что указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (**Возраст (X1), Категория Т (X4), Категория N (X5), Категория М (X6), Наличие осложнений до операции (прочие) (X16), Причина паллиативного характера операции (X80), Наличие послеоперационных осложнений (X120)**) для прогнозирования риска не пережить 5-летний период.

Для выявления силы и направленности влияния 7 выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии прогнозирования риска не пережить 5-летний период. Модель адекватна ($\chi^2 = 110,7$ при 9 степенях свободы, $p < 0,001$); результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск не пережить 5-летний период статистически значимо ($p = 0,002$) повышается с возрастом больного (отношение шансов

(ОШ) = 1,02 (95% ДИ 1,01–1,04) на каждый год). Установлено также повышение ($p < 0,001$) риска не пережить 5-летний период при повышении категории Т (ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,3–2,0) на каждую единицу) и категории N ($p < 0,001$; ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,3–1,7) на каждую единицу). Выявлено также повышение ($p = 0,001$) риска не пережить 5-летний период при наличии послеоперационных осложнений (ОШ = 2,2 (95% ДИ 1,4–3,5)).

Таблица

Коэффициенты 7-факторной модели прогнозирования риска не пережить 5-летний период (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от коэффициента регрессии 0	ОШ (95% ДИ)
X1	0,022 ± 0,007	0,002*	1,02 (1,01–1,04)
X4	0,47 ± 0,12	<0,001*	1,6 (1,3–2,0)
X5	0,38 ± 0,07	<0,001*	1,5 (1,3–1,7)
X6	-4,9 ± 100	>0,999	–
X16	-0,014 ± 0,203	0,941	–
X80	0,47 ± 0,45	0,299	–
X120	0,79 ± 0,24	0,001*	2,2 (1,4–3,5)

Таким образом, на отдаленные результаты гастрэктомии влияют 3 группы факторов. Первая группа связана с распространенностью опухолевого процесса (категории Т, N): чем выше данный показатель, тем больше вероятность прогрессирования болезни в виде локального рецидива или развития отдаленных метастазов.

Вторая группа представлена факторами, описывающими физическое состояние больного, а именно его возраст и связанную с ним степень износа организма. Необходимо отметить, что краткосрочность предоперационной подготовки в ряде случаев не позволяет объективно оценить всю гамму сопутствующих заболеваний, которые могут возникать у лиц пожилого и старческого возраста. В этой ситуации возраст пациента выступает в качестве самостоятельного прогностического фактора, хотя под ним понимают возраст и связанную с ним труднооцениваемую степень износа организма.

Третья группа факторов связана с наличием послеоперационных осложнений, возникновение которых может, с одной стороны, привести к летальному исходу в послеоперационный период, с другой — к такому изменению гомеостаза, которое в последующем вызовет развитие других заболеваний, нередко приводящих к смерти. Так, например, развитие тяжело-го панкреатита может спровоцировать возникновение сахарного диабета в последующем.

ВЫВОДЫ

1. На отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ влияют следующие факторы: возраст больного, категории Т, N и наличие послеоперационных осложнений.

2. С возрастом риск не пережить 5-летний период статистически значимо ($p = 0,002$) повышается (ОШ = 1,02 (95% ДИ 1,01–1,04) на каждый год).

3. Установлено возрастание ($p < 0,001$) риска не пережить 5-летний период при повышении категории Т (ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,3–2,0) на каждую единицу) и категории N ($p < 0,001$; ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,3–1,7) на каждую единицу).

4. Выявлено повышение ($p = 0,001$) риска не пережить 5-летний период при наличии послеоперационных осложнений (ОШ = 2,2 (95% ДИ 1,4–3,5)).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999. 459 с.
2. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ, Хоменко ВН и др. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица ЕК, 2006. 214 с.
3. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. Укр журн телемед мед телематики 2012; 2 (10): 69–76.
4. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. ВП Леонова. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с.
5. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України, 2013; (14): 28.
6. Altman DG, Machin D, Bryant TN, et al. Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines. 2nd ed. Bristol: BMJ Books, 2003. 240 p.
7. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer 2013; 16 (1): 1–27.
8. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. Gastric Cancer 2012; 15 (1): 60–9.

PROGNOSIS OF LONG-TERM RESULTS OF GASTRECTOMIES IN STOMACH CANCER

Y.V. Dumansky, A.N. Zaika, J.E. Lyakh,
V.G. Guryanov

Summary. Objective: to set predictive factors affecting the remote results of surgical treatment of patients with gastric cancer (GC) using methods of mathematical modeling. **Object and methods:** we studied prognostic factors remote results gastrectomies made in 1435 patient with GC in the Donetsk regional antitumor center for the 20-year period. To highlight factors of determinants of remote results, and assess the degree of their influence on the survival of patients method for the construction and analysis of mathematical models of neural network was used. Analysis was performed on the remote results of treatment 1000 tracked patients. As of factor signs at the first stage of the analysis 125 indicators were considered on which was built and trained linear neural network model. After optimization threshold of «acceptance/rejection» sensitivity of the model, built on the complete set of factor signs, at a training set was 69.0% (95% CI 65.0–72.7%), specificity — 68.9% (95% CI 63.5–74.2%). On confirming set the sensitivity of

the model — 61.2% (95% CI 49.1–72.6%), specificity — 60.6% (95% CI 43.0–76.9%). **Conclusions:** the results of analysis established that the remote results of surgical treatment of patients with GC were influenced by the following factors: the age of the patient, category T, N, and the presence of postoperative complications. With age, the risk of death statistically significantly ($p < 0.001$) increased, HR = 1.02 (95% CI 1.01–1.03) for each year. There was also a statistically significant ($p = 0,028$) increased risk of death for men, HR = 1.18 (95% CI 1.02–1.37).

Key Words: gastric cancer, gastrectomy, remote results, prognosis.

Адрес для переписки:

Заика А.Н.

83092, Донецк, ул. Полоцкая, 2А

ККЛПУ «Донецкий областной

противоопухолевый центр»

Тел.: +38(050) 478-75-68

E-mail: aleksandr.zaika.1973@mail.ru

Получено: 25.03.2014