

УДК 618.19+616-006:575

© Коллектив авторов, 2011.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕДРАКОВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ФАКТОРОВ РИСКА

Г.С. Нор, В.М. Соркин, Б.Д. Сеферов, Ф.В. Киселев

Кафедра онкологии (зав. кафедрой - проф. В.М. Соркин) ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь; ТМО №1, г. Керчь, АР Крым, Украина

PROGNOSTICATION OF DEVELOPMENT OF PRE-CANCER PATHOLOGY OF BREAST FOR WOMEN ON FOUNDATION OF ANALYSIS OF RISK FACTORS

G.S. Nor, V.M. Sorkin, B.D. Seferov, F.V. Kiselev

SUMMARY

570 women are inspected (399 slavs, 97 Crimean Tatars, 74 Armenians). Morbidity of breast cancer (BC) was most high for Armenians - 114,25 on 100 thousands ($p < 0,001$). As a result of construction of mathematical model of prognostication of pre-cancer pathology 2 signs, for ($r < 0,03$) certain step-up a risk diseases of BC, are set (violations of menstrual cycle ($RC=2,4$; 95% CI 1,3-4,1); and also age of the first births more senior 28 years ($RC=2,1$; 95% CI 1,4-3,1). Mathematical model built on the selected signs with a sensitiveness 65,0% (95% CI 41,9% - 84,9%) and by specificity - 76,7% (CI 59,4% - 90,3%) can be applied for the selection of groups of patients, subject the prophylaxis of shrine of breast.

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРЕДРАКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ЖІНОК НА ПІДСТАВІ АНАЛІЗУ ЧИННИКІВ РИЗИКУ

Г.С. Нор, В.М. Соркін, Б.Д. Сеферов, Ф.В. Кисельов

РЕЗЮМЕ

Обстежено 570 жінок (399 слов'янок, 97 кримських татарок, 74 вірменки). Захворюваність раком молочної залози (РМЗ) була найбільш високою у вірменок - 114,25 на 100 тис. ($p < 0,001$). В результаті побудови математичної моделі прогнозування передракової патології встановлено 2 ознаки, захворювання РМЗ, що достовірно ($p < 0,03$) підвищують ризик (порушення менструального циклу ($ОШ=2,4$; 95% ДІ 1,3-4,1); а також вік перших пологів старше 28 років ($ОШ=2,1$; 95% ДІ 1,4-3,1). Побудована на виділених ознаках математична модель з чутливістю 65,0% (95% ДІ 41,9% - 84,9%) і специфічністю - 76,7% (ДІ 59,4% - 90,3%) може бути застосована для виділення груп пацієнток, що підлягають профілактиці раки молочної залози.

Ключевые слова: рак молочной железы, предраковые заболевания молочной железы, прогнозирование риска заболевания.

Несмотря на длительное и активное изучение причин развития рака молочной железы (РМЖ), до настоящего времени не установлены ведущие этиологические факторы развития заболевания [1,2,3].

Это не позволяет на практике осуществлять первичную и вторичную профилактику РМЖ, с чем и может быть связан постоянный рост заболеваемости РМЖ [1,2].

Цель работы – на основании многофакторного анализа установить наиболее значимые факторы риска развития РМЖ у женщин из различных этнических популяций, компактно проживающих на территории АР Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 570 женщин из трех этнических групп (399 славянок, 97 крымских татарок, и 74 армянки), обратившихся для обследо-

вания с различными жалобами со стороны молочных желез.

По данным ультразвуковой маммографии (УЗМ) выделяли несколько групп: 1) здоровая молочная железа; 2) фиброаденома (ФА); 3) простая киста; 4) атипичная киста; 5) диффузная фиброзно-кистозная болезнь (ДФКБ); 6) узловая фиброзно-кистозная болезнь (УФКБ); 7) прочие патологические процессы (липома, абсцесс, мастит и пр.); 9) рак молочной железы [4].

С целью выполнения многофакторного анализа методом анкетирования у всех женщин определяли наличие 36 основных факторов риска РМЖ: X1–национальность; X2–возраст женщины; X3–место проживания (город, село); X4–возраст наступления менархе; X5–возраст наступления менопаузы; X6–нарушения менструального цикла; X7–нарушения менструального цикла; X8–нерегулярные менструации;

X9-аменорея; X10-скудные менструации; X11- метрорагии; X12-возраст начала половой жизни; X13-возраст окончания половой жизни; X14-число беременностей; X15-возраст первых родов; X16-число родов; X17-исход родов; X18-число аборт; X19-кормление грудью; X20-длительность кормления грудью; X21-патология молочных желез в анамнезе; X22-операции на молочной железе в анамнезе; X23-наличие жалоб со стороны молочных желез; X24-гинекологическая патология; X25- индекс массы тела (ИМТ); X-26-диабет; X27-гипертоническая болезнь; X28-патология щитовидной железы; X29-патология печени; X30-патология желудка; X31-патология кишечника; X32-прочие заболевания; X33-онкологическая патология у пациентки (исключая молочную железу); X34- онкологическая патология у родственников; X35-число родственников с онкологической патологией; X36-доброкачественная патология молочных желез у родственников.

Для установления связей между факторными признаками (X1...X36) и риском развития заболева-

ния были использованы методы дискриминантного анализа, основанные на построении математических моделей [5].

Для дальнейшей количественной оценки степени влияния факторных признаков (в их совокупности) на риск развития заболевания использовали метод построения логистических регрессионных моделей. В качестве меры влияния рассчитывали отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ [6-7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами ранее было установлено, что в зависимости от показателя заболеваемости РМЖ изучаемые популяции можно условно разделить на три этнические группы (табл. 1):

с наиболее высокой заболеваемостью (армянки - 114,25 на 100 тыс. армянского женского населения), с высокой заболеваемостью (славянки - 65,21 на 100 тыс.), а также с относительно низкой заболеваемостью РМЖ (крымские татарки - 41,99 на 100 тыс. соответствующего женского населения ($p < 0,001$)).

Таблица 1

Рак молочной железы в различных этнических популяциях АР Крым (2008 г.)

Этнические группы	Абс. число женского населения в АР Крым, N	Абс. число заболевших в АР Крым, n	Заболеваемость (на 100 тыс.)
Славянки	878 699	573	65,21
Татарки	142 891	60	41,99
Армянки	4 376	5	114,25

Из 570 обратившихся с жалобами со стороны молочных желез женщин у 32 больных был выявлен РМЖ, у 388 пациенток была обнаружена другая патология молочных желез, а у остальных 91 женщины патологии выявлено не было, и они образовали контрольную группу (табл. 2).

Наиболее частой патологией являлась ДФКБ (38,2%), несколько реже выявляли УФКБ (13,2%), затем простые и атипичные кисты молочных желез (11,9%), а реже всего у обследованных пациенток обнаруживали ФА (4,9%), что соответствует данным литературы [8].

Причем ДФКМ и ФА, выявленные у 237 женщин, чаще всего (39,9% и 5,3% соответственно) обнаруживали у пациенток славянской этнической группы (см. табл. 2), несколько реже эти заболевания встречались у крымских татарок (34,0% и 2,1%), и еще более редко у женщин армянской этнической группы (27,0% ДФКМ и 2,7% ФА).

УФКБ и кисты, обнаруженные у 141 из 388 пациенток, напротив, чаще всего (20,6% и 19,0% соответственно) обнаруживали в армянской популяции. В славянской и крымско-татарской этнических группах с относительно низкой заболеваемостью РМЖ эта

патология встречалась реже - у 13,0% и у 7,2% пациенток соответственно (различия достоверны при $p=0,033$).

Причем, обнаружена взаимосвязь (рис.) между показателями заболеваемости РМЖ и частотой УФКБ и кистами (коэффициент линейной корреляции Пирсона $R=0,997$; $p=0,046$). В то же время, такой взаимосвязи между частотой встречаемости ДФКМ и ФА с уровнями заболеваемости РМЖ не прослеживается (корреляция отсутствует; $R=1,367$; $p=0,0832$).

Для построения и оценки адекватности модели все случаи с использованием генератора случайных чисел были разделены на 3 множества: обучающее, контрольное и тестовое [5].

Обучающее множество случаев использовалось для расчета параметров и построения модели (включало результаты обследования 324 пациенток), контрольное множество предназначалось для контроля переобучения модели и оптимизации порога ROC-методом (включало результаты исследования 30 пациенток), тестовое множество использовалось для проверки прогностической способности (адекватности) модели на новых данных и включало результаты обследования 50 пациенток.

Распределение патологии молочных желез в обследованных группах

Вид патологии молочной железы	Этнические группы			ВСЕГО, N (%)
	Славянки, N (%)	Татарки, N (%)	Армянки, N (%)	
Общее число женщин, из них:	399 (100,0)	97 (100,0)	74 (100,0)	570 (100,0)
РМЖ	24 (6,0)	3 (3,1)*	5 (6,8)*	32 (5,6)
Фиброаденома	21 (5,3)	2 (2,1)	2 (2,7)	25 (4,4)
Киста	47 (11,8)	5 (5,2)*	14 (18,9)*	66 (11,6)
ДФКБ	159 (39,9)	33 (34,0)	20 (27,0)	212 (37,2)
УФКБ	52 (13,0)	8 (8,2)*	15 (20,3)*	75 (13,2)
Прочие	28 (7,0)	29 (29,9)	12 (16,2)	69 (12,1)
Без патологии	68 (17,0)	17 (17,5)*	6 (8,1)*	91 (15,9)

Примечание: * - различия достоверны при $P < 0,05$.

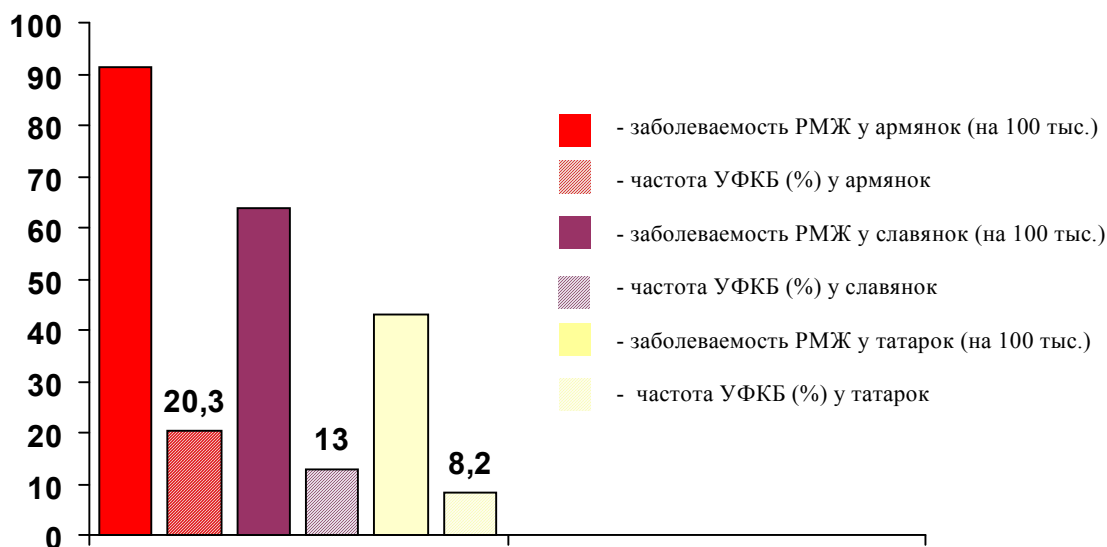


Рис. Взаимосвязь между частотой выявления УФКБ и кист (%) с показателями заболеваемости РМЖ (на 100 тыс. соответствующей популяции).

Для проведения анализа были поставлены следующие задачи:

1. Выявить признаки, являющиеся наиболее значимыми факторами риска развития предраковой патологии молочных желез;

2. Оценить степень вклада каждого из значимых факторов риска;

3. На основании выявленных признаков построить математическую модель прогнозирования заболевания предраковой патологией молочных желез.

В случае диагноза «Предраковая патология»

(УФКБ и кисты молочных желез) прогнозируемая переменная Y принимала значение единицы ($Y=1$), при диагнозе «Доброкачественная патология» (ДФКМ и ФА) переменная Y равнялась нулю ($Y=0$).

На первом этапе создания модели прогнозирования в качестве входных факторных использовали полный набор из всех 36 признаков. После расчета весовых коэффициентов модели были получены следующие результаты: чувствительность модели для обучающего множества составила 68,8% (95% ДИ 59,7%–77,2%), а специфичность – 67,4% (95% ДИ

61,0%–73,5%) [5]. На тестовом множестве, чувствительность модели составила 65,0% (95% ДИ 41,9%–84,9%), специфичность – 66,7% (95% ДИ 48,3%–82,7%). Прогностические качества модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не различаются ($p > 0,9$ по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели. На втором этапе методом построения моделей с пошаговым исключением и применением «генетических алгоритмов» были выявлены наиболее значимые факторные признаки, связанные с риском развития РМЖ [7].

В результате были выделены 4 признака: Национальность (X1), Нарушения менструального цикла (X7); Возраст первых родов (X15); ИМТ (X25). Данная линейная модель была выражена уравнением [5]:

$$Y = (0,099 * X1) + (0,205 * X7) + (0,141 * X15) + (0,115 * X25) - 0,270, \text{ где:}$$

X1=1 у армянок с наиболее высокой заболеваемостью РМЖ, и X1=0 в других популяциях с более низкой заболеваемостью;

X7=1 при нарушениях менструального цикла, X7=0 при отсутствии нарушений менструального цикла;

X15=1 при возрасте первых родов старше 28 лет, X15=0 при первых родах в возрасте до 28 лет;

X25=1 при недостатке массы тела, X25=0 при отсутствии недостатка массы тела.

После расчета весовых коэффициентов модели на обучающем множестве была проведена оптимизация порога принятия-отвержения решения модели с применением ROC-процедуры [5,7]. Полученное значение составило $Y_{crit} = 0,329$. Следовательно в случае, когда значение Y было больше или равно Y_{crit} ($Y \geq Y_{crit}$) можно прогнозировать развитие предраковой патологии в отличие от $Y < Y_{crit}$.

Чувствительность этой модели (табл. 3) на обучающем множестве составила 56,5% (95% ДИ 47,4%–66,1%), специфичность – 60,5% (95% ДИ 53,9%–66,9%).

На тестовом множестве чувствительность модели составила 65,0% (95% ДИ 41,9%–84,9%), специфичность – 76,7% (ДИ 59,4%–90,3%).

Таблица 3

Результаты прогнозирования предраковой патологии (модель, построенная на 4-х признаках)

Результат	Обучающее множество, 324 пациентки		Тестовое множество, 50 пациенток	
	Нет патологии	Патология	Нет патологии	Патология
Всего случаев	215	109	30	20
Верный прогноз	130	62	23	13
Ошибочный прогноз	85	47	7	7

Таким образом, уменьшение числа анализируемых переменных с 36 до 4 признаков не привело к существенному снижению качества прогнозирования на обучающем множестве ($p < 0,05$ по критерию χ^2), что указывает на значимость отобранных факторов риска.

Для оценки вклада каждого из выделенных признаков на риск развития предраковой патологии молочных желез была построена логистическая регрессионная модель прогнозирования (табл. 4), которая оказалась адекватной ($\chi^2=31,7$, $p < 0,001$).

Как можно видеть из табл. 4, несмотря на значимость факторного признака «Национальность» (X1), статистически значимого его влияния нами не выявлено ($p=0,103$). Следовательно, принадлежность женщины к армянской популяции с наиболее высокой заболеваемостью РМЖ само по себе не увеличивает риск развития предраковой патологии (ОШ=0).

В то же время, нарушения менструального цикла (фактор X7) статистически значимо ($p=0,003$) связаны с риском заболевания УФКБ и кистами молочных желез, повышая этот риск в 2,4 раза (ОШ=2,4;

Таблица 4.

Анализ влияния факторных признаков на риск развития предраковой патологии (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Коэффициенты модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0	ОШ (95% ДИ)
Национальность	0,55±0,34	0,103	–
Месячные	0,86±0,28	0,003	2,4 (1,3–4,1)
Возраст первых родов	0,75±0,19	<0,001	2,1 (1,4–3,1)
Ожирение	–0,58±0,22	0,009	0,6 (0,4–0,9)

Примечание: ОШ – отношение шансов на ед. измерения признака; ДИ – доверительный интервал.

95% ДИ 1,3–4,1), а «Возраст первых родов старше 28 лет» (X15) в 2,1 раза повышают риск предраковой патологии (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,4–3,1).

ВЫВОДЫ

1. Использованная математическая модель прогнозирования заболевания предраковой патологией молочных желез позволяет с 36 до 3 признаков сократить число анализируемых факторов риска.

2. В результате построения модели установлены 2 признака, достоверно повышающие риск заболевания (нарушения менструального цикла с ОШ=2,4; а также возраст первых родов старше 28 лет (с ОШ=2,1).

3. Построенная на выделенных признаках математическая модель с чувствительностью 65,0% (95% ДИ 41,9% – 84,9%) и специфичностью – 76,7% (ДИ 59,4% – 90,3%) может быть применена для выделения групп пациенток, подлежащих профилактике рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening // *Cancer J. Clin.* – 1999. – Vol. 40. – P.33-64.

2. Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. и др. / Бюл. національного канцер-реєстру України. №9. – К., 2010. - №11. – 108 с.

3. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / [Под ред. В.И.Тарутинова] / К.: Изд-во Полиграфист, 2006. - 415 с.

4. Харченко В.П. Лучевая синдромная диагностика заболеваний молочной железы. М: Стром, 2000. -166 с.

5. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы “Депрессии” / [Казаков В. Н., Лях Ю. Е., Кутько И. И. и др.] – Донецк: ДонГМУ, 2001. – 160 с. – (Серия “Очерки биологической и медицинской информатики”).

6. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика / Гланц С. А. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

7. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД. 2003. – 144с.

8. Стариков В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия // *Междунар. Мед. Журн.* – 2002. - №1. – С. 144-148.