

**О.В. Шпонька**

## **ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ОНКОТРАНСФОРМАЦІЇ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ ДИСПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра акушерства та гінекології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О.Потапов)*

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки, ВПЧ, онкотрансформація, імуногістохімія, прогнозування, модель

**Key words:** cervical dysplasia, HPV, cancerogenesis, immunohistochemistry, prognosis, model

**Резюме.** Одним из направлений снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки является прогнозирование прогрессирования инфекции, обусловленной ВПЧ высокого канцерогенного риска. Была разработана математическая модель, основанная на логистической множественной регрессии, которая позволила выделить иммунофенотип с экспрессией p16, p63 и отсутствием ER, как наиболее неблагоприятный в плане дальнейшей онкотрансформации. Точность прогнозирования составила 89,5% для дисплазии I и 94% для дисплазии II степени.

**Summary.** One of the methods reducing morbidity and mortality from cervical cancer is prediction of progression of infection caused by oncogenic HPV. Mathematical model based on multiple logistic regression was developed; this allowed to distinguish immunophenotype with expression of p16, p63 and absence of ER, as the most unfavorable in terms of further cancerogenesis. The accuracy of prediction was 89.5% for dysplasia I and 94% for dysplasia II degree.

Серед напрямків зниження захворюваності і смертності від раку шийки матки (РШМ), за даними ВООЗ, у числі найбільш пріоритетних є визначення можливих методів прогнозування клінічного перебігу РШМ, і перш за все, передракових ушкоджень [1-4], до яких відносять дисплазії епітелію шийки матки (ДЕШМ).

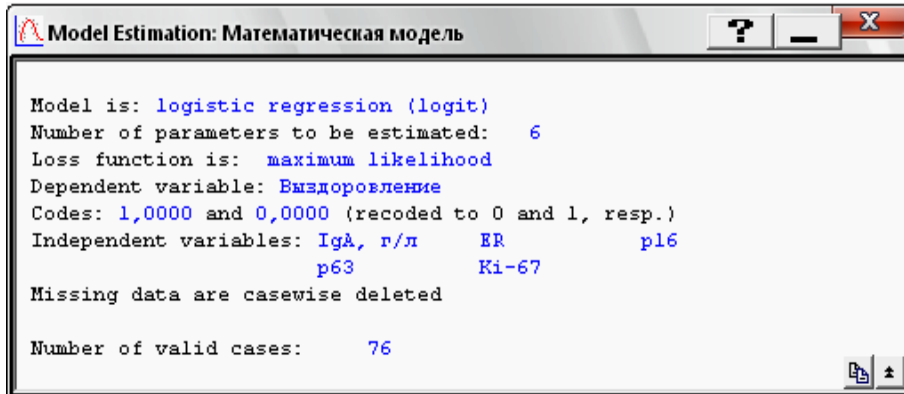
У даний час встановлено, що ДЕШМ, як і РШМ, викликає вірус папіломи людини (ВПЛ), що відкриває перспективи медикаментозної противірусної терапії цих станів, а також вакцинопрофілактики РШМ. Але на сьогодні основним методом лікування ДЕШМ ще залишається хірургічна ексцизія уражених тканин, що, по-перше, не позбавляє від ВПЛ інфекції і ризику рецидиву ДЕШМ, а по-друге, негативно впливає на репродуктивну функцію, а саме жінки репродуктивного віку складають основну частку хворих на дисплазію шийки матки [5,6,8-10]. Отже, одним із найважливіших питань лікування ДЕШМ є зниження питомої ваги оперативних методів лікування за рахунок впровадження методів прогнозування ризиків та ефективності медикаментозної терапії [7].

Метою роботи була розробка математичної моделі прогнозування одужання або прогресу захворювання у жінок із ДЕШМ I та II ступеня.

Було побудовано дві окремі моделі, засновані на логістичній множинній регресії із використанням пакету статистичних програм Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA). Моделі будувалися на даних обстеження 76 жінок із дисплазією першого ступеня (модель 1) та 50 жінок із дисплазією другого ступеня (модель 2).

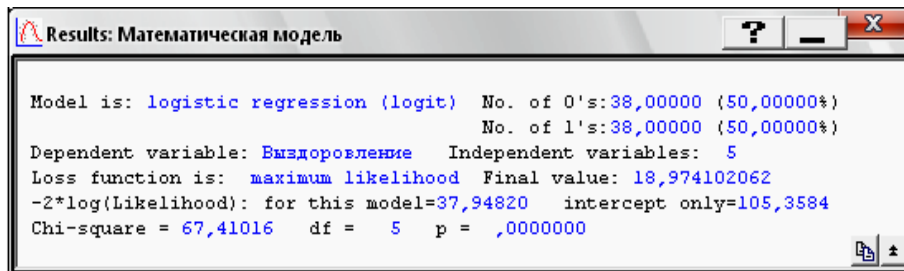
Як метод моделювання була обрана множинна бінарна логістична регресія, оскільки вона є оптимальною для прогнозування бінарних перемінних (видужання або невидужання) та дає можливість точно оцінити шанси прогресування або регресування передракових процесів епітелію шийки матки. Як залежну перемінну було обрано одужання наприкінці спостереження (1 – одужання, 0 – пролонгація хвороби). Як регресори були обрані наступні найбільш інформативні, на нашу думку, параметри: концентрація IgA, г/л у сироватці крові, експресія рецепторів естрогенів (ER), експресія p16, експресія p63, експресія Ki-67. При будівні математичних моделей був прийнятий рівень статистичної значущості  $p < 0,05$ .

На рис. 1 та 2 надані характеристики математичної моделі 1.



**Рис. 1. Первинні характеристики множинної логістичної регресії**

Як показано на рис. 2, рівень статистичної значущості  $P < 0,0001$ , що говорить про вірогідність та дієздатність математичної моделі 1.



**Рис. 2. Опис перевірки вірогідності статистичної моделі**

При інтерпретації результатів математичної моделі (рис. 3) видно, що параметри IgA, p16, ER та p63 були більш інформативними, ніж Ki-67 (найменше відношення шансів). Так, зниження концентрації IgA, зменшення експресії естрогенових рецепторів і підвищення експресії p16, p63 та Ki-67 асоційовано з підвищеним ризиком неодужання.

	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 38 1's: 38 (Математическая модель)					
	Dep. var: Выздоровление Loss: Max likelihood					
	Final loss: 18,974102062 Chi?(5)=67,410 p=,000000					
N=76	<b>Const.B0</b>	<b>IgA, p/л</b>	<b>ER</b>	<b>p16</b>	<b>p63</b>	<b>Ki-67</b>
<b>Estimate</b>	4,31316	-2,96989	-0,862428	2,59544	2,231173	0,207203
Odds ratio (unit ch)	74,67644	0,05131	0,422136	13,40246	9,310777	1,230233
Odds ratio (range)		0,00046	0,422136	13,40246	9,310777	1,230233

**Рис. 3. Інтерпретація результатів моделювання**

Отже, побудована математична модель дозволила з імовірністю 94,7% прогнозувати одужання, з імовірністю 84,2% прогнозувати пролонгацію хвороби. Загальна точність прогнозування за допомогою побудованої моделі склала 89,47% (рис. 4).

	Classification of Cases (Математическая модель)		
	Odds ratio: 96,000 Perc. correct: 89,47%		
	<b>Pred.</b>	<b>Pred.</b>	<b>Percent</b>
<b>Observed</b>	<b>1,000000</b>	<b>0,000000</b>	<b>Correct</b>
<b>1,000000</b>	36	2	94,73684
<b>0,000000</b>	6	32	84,21053

**Рис. 4. Результати прогнозування одужання за допомогою побудованої математичної моделі**

На рис. 5 та 6 надані характеристики математичної моделі 2 для ЦІН II ступеня.

Як показано на рис. 6, рівень статистичної значущості P для побудованої моделі становив

0,0017, що говорить про вірогідність та дієздатність логістичної регресії для прогнозування одужання.

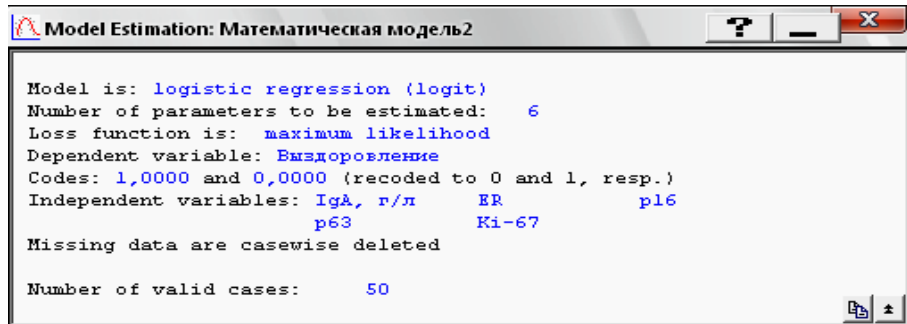


Рис. 5. Первинні характеристики множинної логістичної регресії

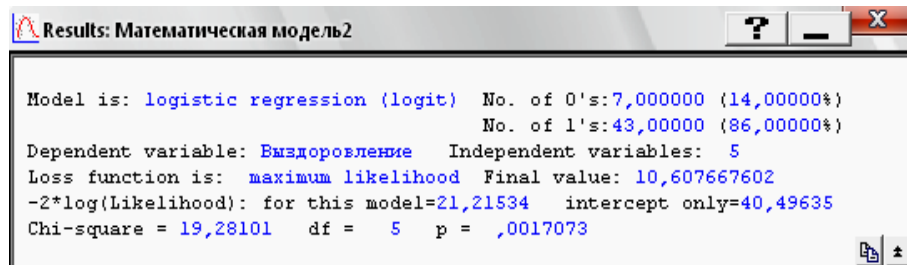


Рис. 6. Опис перевірки вірогідності статистичної моделі

При інтерпретації результатів математичної моделі (рис. 7) видно, що параметри p16, IgA, ER та p63 були більш інформативними, ніж Ki-67. Як і в математичній моделі 1, зниження кон-

центрації IgA, зменшення експресії естрогенових рецепторів і підвищення експресії p16, p63 та Ki-67 було асоційовано з підвищеним ризиком неодужання.

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 7 1's: 43 (Математическая модель2)							
Dep. var: Выздоровление Loss: Max likelihood							
Final loss: 10,607667602 Chi?( 5)=19,281 p=.00171							
N=50	Const.B0	IgA, r/л	ER	p16	p63	Ki-67	
<b>Estimate</b>	2,81899	-1,64667	-1,27171	3,73555	1,441152	0,327321	
Odds ratio (unit ch)	16,75987	0,19269	0,28035	41,91092	4,225563	1,387247	
Odds ratio (range)		0,01526	0,28035	41,91092	4,225563	1,387247	

Рис. 7. Інтерпретація результатів моделювання

Отже, побудована математична модель дозволила з імовірністю 71,4% прогнозувати одужання, з імовірністю 97,7% прогнозувати пролон-

гацію хвороби. Загальна точність прогнозування за допомогою побудованої моделі склала 94,0% (рис. 8).

Classification of Cases (Математическая модель2)			
Odds ratio: 105,00 Perc. correct: 94,00%			
	Pred.	Pred.	Percent
Observed	1,000000	0,000000	Correct
1,000000	5	2	71,42857
0,000000	1	42	97,67442

Рис. 8. Результати класифікації одужання за допомогою побудованої математичної моделі

Отже, визначення імунофенотипу тканин шийки матки при ДЕМШ дає можливість не тільки прогнозувати їх подальший перебіг, а й чітко окреслити групи ризику виникнення злоякісного перетворення, необхідний вид та обсяг лікування. У жінок із експресією p16, p63 та відсутністю ER, навіть при дисплазії I ступеня, є високий ризик подальшої онко-трансформації та неефективності медикаментозної терапії. Навпаки, у жінок з вираженою експресією ER та негативною експресією p16 та p63,

навіть при дисплазії II ступеня, очікується висока ефективність медикаментозного лікування.

### ПІДСУМОК

Таким чином, за допомогою двох побудованих моделей на основі множинної логістичної регресії для ДЕМШ першого та другого ступеня вдалося ефективно прогнозувати одужання чи неодужання в результаті медикаментозного лікування. Загальна точність прогнозування для дисплазії першого ступеня склала 89,47%, для дисплазії другого ступеня – 94,0%.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вакуленко Г.О., Захарцева Л.М., Коханевич Е.В. Етіотропне лікування хворих на початковій формі раку шийки матки в залежності від патогенетичного варіанту // Матеріали X з'їзду онкологів України.- К., 2001.- С. 219-220.
2. Волошина Н.Н., Пилипенко Э.В., Плехун Т.Г. Частота встречаемости генитальных инфекций при дисплазиях шейки матки различной степени тяжести // Матеріали X з'їзду онкологів України.- К., 2001.- С. 221-222.
3. Гуслицер Л.И. Рак шейки матки: материалы к оценке современной онкогинекологической ситуации в Украине // Злоякісні новоутворення. Збірка наукових робіт.- К., 2001.- С.16-18.
4. Купрієнко М.В. Рак шийки матки: частота захворюваності та чинники ризику його розвитку у жінок репродуктивного віку // Вестник гигиены и эпидемиологии.- 2000.- Т.5, №2.- С. 249-252.
5. Baldoni A., Toccaceli S., Gonnellini S. Treatment of intraepithelial cervical neoplasia with REP (Radio-surgical Excision Procedure) // Minerva Ginecol.- 1998.- Vol.50, N3.- P. 65-71.
6. Berumen J., Unger E.R., Casas L. Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical cancer // Hum. Pathol.- 1995.- Vol.26, N6.- P. 676-681.
7. Branca M., Giorgi C., Santini D. Survivin as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus and a predictor of virus clearance and prognosis in cervical cancer // Am. J. Clin. Pathol.- 2005.- Vol.124, N 1.- P. 113-121.
8. Hietanen S., Lain S., Krausz E. Activation of p53 in cervical carcinoma cells by small molecules // Proc. Natl. Acad. Sci U S A.- 2000.- Vol.97, N 15.- P. 8501-8506.
9. Mougou C., Bernard B., Lab M. Biology of papillomavirus II infections. Their role in the carcinogenesis of the cervix // Ann. Biol. Clin. - 1998.- Vol.56, N 1.- P. 21-28.
10. Penna C., Fallani M.G., Maggiorelli M. Radiosurgical excision in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // Minerva Ginecol.-1995.-Vol.47, N3.-P.57-61.

