

Г.В. Бондарь^{1,2}, А.И. Ладур², И.Е. Седаков^{1,2}, Ю.Е. Лях¹, В.Г. Гурьянов¹,
Н.В. Бондаренко², В.Н. Кравцова^{1,2}

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ

1 - Донецкий национальный медицинский университет им. Горького, Украина

2 - Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

Реферат. В Донецком противоопухолевом центре за период с 1986 по 2005 годы прооперировано 1014 больных, которым выполнены мультिवисцеральные резекции (комбинированные операции, симультанные операции, комбинированные симультанные операции) по поводу рака толстой кишки. Послеоперационные осложнения составили 17,9±1,2%, летальность — 5,3±0,7%. Анализ результатов исследования проводился с использованием методов биостатистики и математического моделирования. На основании выделенных признаков создана многофакторная математическая модель прогнозирования непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: рак толстой кишки, хирургическое лечение, непосредственные результаты, отдаленные результаты, выживаемость, многофакторная модель прогнозирования результатов лечения

В Украине и во многих странах мира заболеваемость раком толстой кишки (РТК) остается высокой и имеет тенденцию к повышению. Так, заболеваемость раком толстой кишки в Украине в 2000 году составила 16,6, ободочной кишки — 17,9, в 2010 году — 18,9 случаев на 100 тыс. населения, и 21,3 случаев на 100 тыс. населения, соответственно [6, 7]. Основным методом лечения больных РТК является хирургический. Оперативные вмешательства при РТК, особенно комбинированные операции (КО), симультанные операции (СО) и комбинированные симультанные операции (КСО), являются травматичными для больных и технически сложными для хирургов, часто сопровождаются послеоперационными осложнениями и летальностью. Общая трехлетняя выживаемость у больных РТК колеблется в пределах 33,0–81,6% [1, 17, 18], пятилетняя выживаемость — 15,4–76,6% [1-3, 9-21, 23].

Для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения РТК важным условием является прогнозирование послеоперационных осложнений, летальных исходов и выживаемости.

Целью данного исследования является создание прогностических моделей риска послеоперационных осложнений и летальности, выживаемости больных РТК, подвергнутых КО, СО и КСО.

Материал и методы

За период с 1986 по 2005 годы в Донецком областном противоопухолевом центре было прооперировано 1014 больных РТК, которым были выполнены КО, СО и КСО. Из 1014 больных РТК у 769 (75,8±1,3%) пациентов были выполнены КО, у 221 (21,8±1,3%) больных — СО, у 24 (2,4±0,5%) — КСО.

При выполнении КО, СО и КСО у 1014 больных интраоперационные и послеоперационные осложнения отмечены у 148 (14,6±1,1%) и

182 (17,9±1,2%) пациентов, соответственно. Летальность составила, соответственно — 5,3±0,7% (54 больных).

Пятилетняя выживаемость больных после комбинированной первично-восстановительной операции (КПВО) составила 54,8±2,1%, после комбинированной двухэтапной операции (КДЭО) — 44,8±6,7%. Средняя продолжительность жизни после КО составила 76,5±5,4 мес, после КПВО и КДЭО — 77,0±5,6 мес и 71,6±19,9 мес, соответственно. Пятилетняя выживаемость больных после симультанно-первичной восстановительной операции (СПВО) составила 70,8±3,4%. Средняя продолжительность жизни больных после СО составила 92,5±11,6 мес, в том числе после первичной восстановительной операции (ПВО) — 95,4±11,8 мес.

Анализ результатов исследования проводился с использованием методов биостатистики [4, 5, 8, 22] и методов математического моделирования [5]. Для оценки качества прогнозирования модели использовались стандартные критерии: чувствительность и специфичность модели [4, 5, 8], при этом рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ) параметров [22]. Для верификации модели использовался метод анализа кривых операционных характеристик (ROC — Receiver Operating Characteristic curve analysis) [8], при этом рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC — Area under the ROC curve) и ее 95% ДИ [8, 22]. Модель считается адекватной при статистически значимом отличии величины AUC от 0,5. Для выявления значимых факторов риска в работе использовался генетический алгоритм отбора наиболее значимых переменных (ГА), что связано с большим количеством ($n > 50$) анализируемых входных признаков в исходных моделях [8]. Для количественной оценки степени влияния факторных признаков в работе использовался метод построения и анализа логистических моделей регрессии [5]. В таких моделях степень влияния факторов риска оценивается показателем отношения шансов (ОШ) [4, 5], рассчитывался также 95% ОШ [22]. Построение и анализ нейросетевых моделей проводился в пакете "Statistica Neural Networks 4.0 C" (StatSoft Inc., 1999-2009). Статистический анализ, построение логистических моделей проводились в пакете "MedCalc 11.6" (MedCalc Software, 1993-2011).

Результаты и обсуждение

Прогнозирование послеоперационных осложнений

При анализе риска развития послеоперационных осложнений были поставлены две задачи: 1)

Таблица 1. Результаты прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений в нейросетевой модели на основании полного набора факторных признаков (МодОслОбщ)

Результаты	Обучающее множество		Тестовое множество	
	Негативный результат	Позитивный результат	Негативный результат	Позитивный результат
Всего случаев	151	663	22	128
Верный прогноз	121	405	13	69
Неверный прогноз	30	258	9	59

выявление сочетания факторных признаков, которые определяют риск развития послеоперационных осложнений больных РТК, которым были выполнены КО и СО; 2) построение, на основании выявленных факторных признаков, экспертной системы прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений этих больных. Для построения и анализа нейросетевых моделей все больные были разделены на 3 множества: обучающее (814 больных), контрольное (50 больных) и тестовое (150 больных). При проведении анализа в качестве факторных признаков рассматривались 59 признаков: возраст и пол больного, характеристики опухолевого процесса, осложнения опухолевого процесса, наличие и количество сопутствующих заболеваний, характеристики оперативного вмешательства, группа и резус крови. В качестве результирующего признака прогнозировался риск развития послеоперационных осложнений. В случае развития послеоперационного осложнения (негативный результат) прогнозируемая переменная Z принимала значение 1 (182 случая), в противном случае (позитивный результат) — $Z=0$ (832 случая).

На первом этапе проведения анализа была построена нейросетевая многофакторная модель прогнозирования осложнений, построенная на общих признаках (МодОслОбщ), включающая в качестве факторных все 59 признаков. После оптимизации параметров модели на обучающем множестве был проведен выбор порога принятия/отвержения. Результаты прогнозирования для этой модели приведены в таблице 1.

Таким образом, на обучающем множестве чувствительность модели составила 80,1% (95% ДИ 73,4%-86,1%), специфичность — 61,1% (95% ДИ 57,3%-64,8%), на тестовом множестве чувствительность модели — 59,1% (95% ДИ 37,1%-79,3%), специфичность — 53,9% (95% ДИ 45,2%-62,5%). Невысокое значение чувствительности и специфичности этой модели на тестовом множестве, по-видимому, связано с избыточностью факторных признаков, учтенных в модели.

Для выявления наиболее значимых факторных признаков, связанных с риском развития послеоперационных осложнений, был использо-

ван генетический алгоритм отбора значимых признаков. В результате проведенного отбора были выделены 11 факторных признаков: локализация опухолевого процесса (X1), наличие осложнений до операции (X2), наличие сопутствующей патологии (X3), количество сопутствующих заболеваний (X4), вид (X5) и объем операции (X6), продолжительность операции (X7), наличие интраоперационных осложнений (X8), резекция мочевого пузыря (X9), резекция влагалища (X10), холецистэктомия (X11). На основании выделенных признаков была построена многофакторная модель прогнозирования осложнений, построенная на значимых признаках (МодОслЗнач).

После оптимизации порога принятия/отвержения модели с использованием метода построения ROC-кривых было получено критическое значение МодОслЗнач $Z_{crit}=0,2095$. Если при прогнозировании риска развития послеоперационных осложнений больного РТК в модели МодОслЗнач получено значение $Z < Z_{crit}$, то прогнозируется позитивный результат, в противном случае — результат негативный.

Результаты прогнозирования для модели МодОслЗнач приведены в таблице 2.

Таким образом, на обучающем множестве чувствительность модели составила 68,2% (95% ДИ 60,6%-75,4%), специфичность — 67,7% (95% ДИ 64,1%-71,2%), на тестовом множестве чувствительность модели — 63,6% (95% ДИ 41,7%-83,0%), специфичность — 64,1% (95% ДИ 55,5%-72,2%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p=0,86$ и $p=0,48$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

Верификация модели проводилась с использованием метода анализа ROC-кривой. На рисунке 1 приведена полученная кривая для модели МодОслЗнач, модель адекватна, $AUC=0,73$ (95% ДИ 0,70-0,76), полученное значение статистически значимо отличается от 0,5 на уровне значимости, $p < 0,001$.

Анализируя модель МодОслЗнач, следует отметить, что факторами, повышающими риск развития послеоперационных осложнений боль-

Таблица 2. Результаты прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений в нейросетевой модели на основании набора 11-и значимых факторных признаков (МодОслЗнач)

Результаты	Обучающее множество		Тестовое множество	
	Негативный результат	Позитивный результат	Негативный результат	Позитивный результат
Всего случаев	151	663	22	128
Верный прогноз	103	449	14	82
Неверный прогноз	48	214	8	46

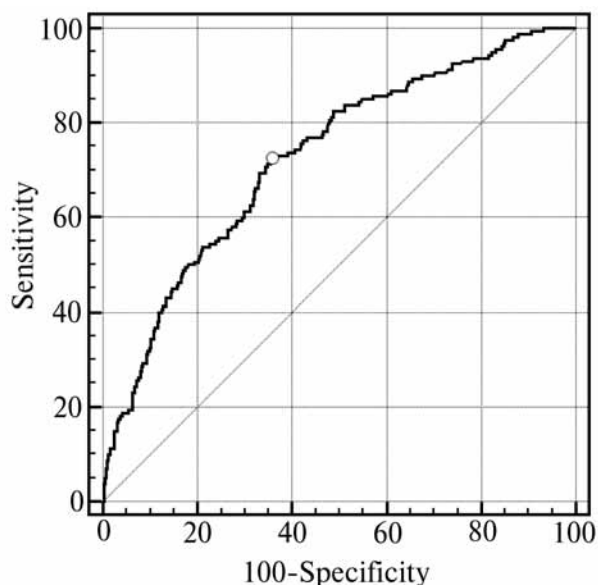


Рис. 1. ROC-кривая для одиннадцатифакторной модели прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений больных РТК, которым были выполнены КО и СО

ных РТК, которым были выполнены КО и СО, являются следующие локализации: селезеночный угол ободочной кишки, верхнеампулярный отдел прямой кишки (ПК), среднеампулярный отдел ПК, нижнеампулярный отдел ПК, анальный канал. Также повышают риск развития послеоперационных осложнений наличие осложнений до операции, наличие сопутствующей

патологии, наличие интраоперационных осложнений и увеличение длительности операции. Как следует из модели, риск развития послеоперационных осложнений также повышается при проведении резекции поперечной ободочной кишки (РП), субтотальной колэктомии (СКЭ), гемиколэктомии справа (ГКЭп) и гемиколэктомии слева (ГКЭл), резекции типа Дюамеля (РтД), двухэтапной операции (ДЭО), меньший риск при резекции сигмовидной кишки (РС) и проведении чрезбрюшной резекции (ЧБР). Повышается риск развития послеоперационных осложнений для КО и СО.

С целью проведения количественной оценки степени влияния факторных признаков на риск развития послеоперационных осложнений на одиннадцати выделенных факторных признаках была построена логистическая модель (модель адекватна, $\chi^2=81,1$, $p<0,001$). При анализе коэффициентов логистической модели регрессии было подтверждено статистическая значимость отличия от 0 ($p<0,05$) коэффициентов при факторных признаках: локализация, наличие сопутствующей патологии, увеличение длительности операции, объем операции, наличие интраоперационных осложнений, резекция мочевого пузыря. Так, из анализа логистической модели регрессии следует, что при локализациях в селезеночном углу ободочной кишки, верхнеампулярном отделе ПК, среднеампулярном отделе ПК, нижнеампулярном отделе ПК, анальном канале риск развития послеоперационных осложнений статисти-

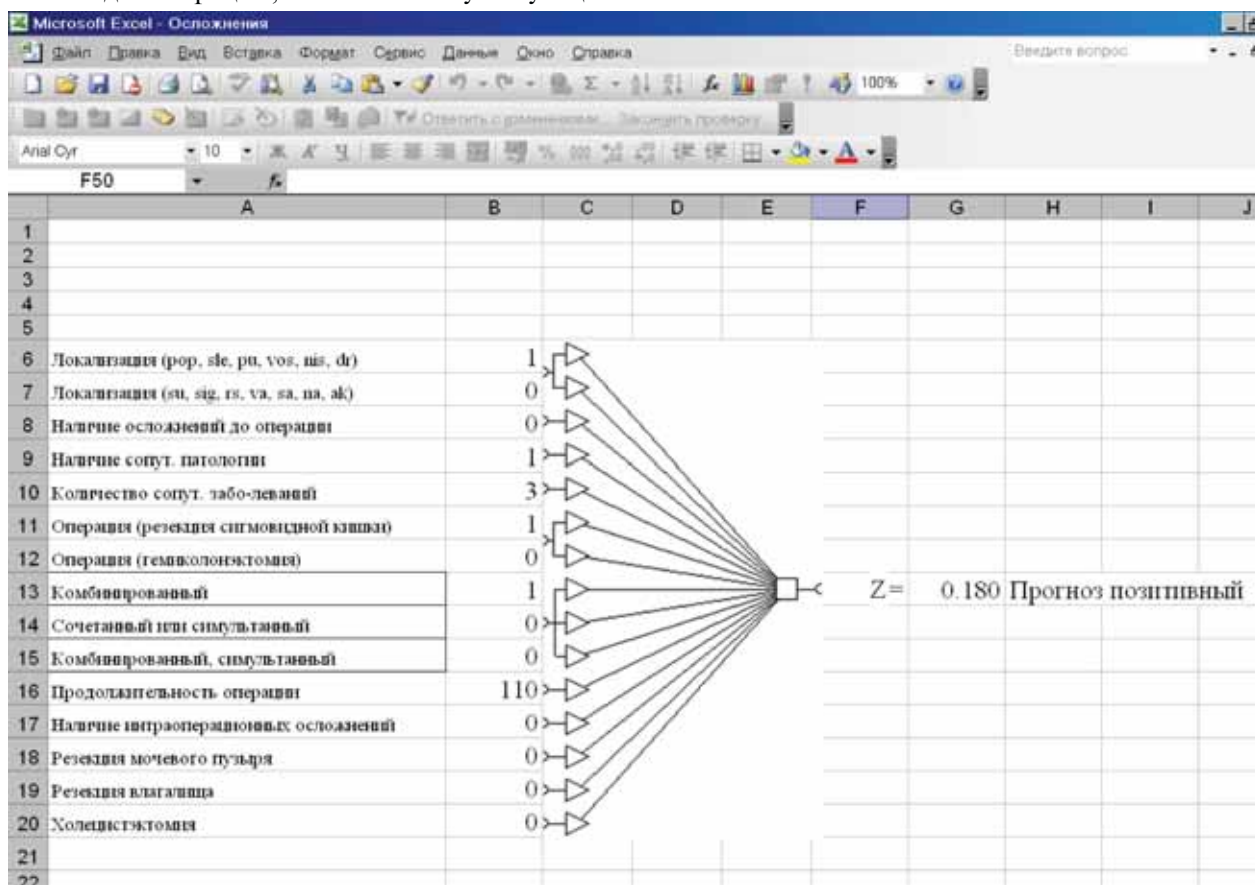


Рис. 2. Интерфейс экспертной системы прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений больных РТК, которым были выполнены КО и СО

Таблица 3. Результаты прогнозирования риска послеоперационной летальности в нейросетевой модели на основании полного набора факторных признаков (МодИсхОбщ)

Результаты	Обучающее множество		Тестовое множество	
	Негативный результат	Позитивный результат	Негативный результат	Позитивный результат
Всего случаев	44	770	5	125
Верный прогноз	38	594	4	96
Неверный прогноз	6	176	1	29

стически значимо ($p=0,002$) повышается, $OШ=2,3$ (95% ДИ 1,4-3,8) по сравнению с другими локализациями. Наличие у больного сопутствующей патологии повышает ($p<0,001$) риск развития послеоперационных осложнений, $OШ=2,1$ (95% ДИ 1,5-3,1). Приводит к повышению риска развития послеоперационных осложнений ($p<0,001$) и увеличение длительности операции, $OШ=1,01$ (95% ДИ 1,01-1,02) на каждую дополнительную минуту проведения операции. Проведение КО ($p=0,005$) либо КСО ($p=0,02$) также приводит к повышению риска развития послеоперационных осложнений, $OШ=2,1$ (95% ДИ 1,2-3,5) или $OШ=3,9$ (95% ДИ 1,3-11,6), соответственно, в сравнении с сочетанной или симультанной операцией. Повышение риска развития послеоперационных осложнений ($p=0,003$) связано с наличием интраоперационных осложнений, $OШ=2,0$ (95% ДИ 1,3-3,2). При резекции же мочевого пузыря риск развития послеоперационных осложнений ниже ($p=0,01$), $OШ=0,5$ (95% ДИ 0,3-0,9).

Для практического использования модели в среде табличного процессора Excel реализована экспертная система прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений больных РТК, которым были выполнены КО и СО. На рисунке 2 приведен интерфейс этой экспертной системы.

Прогнозирование послеоперационной летальности

Анализ риска послеоперационной летальности проводился на основании результатов наблюдений больных РТК, которым были выполнены КО и СО за период с 1986 по 2005 годы в Донецком областном противоопухолевом центре. Исходя из полученных результатов проведенного исследования для выявления факторных признаков, связанных с риском послеоперационной летальности, были поставлены задачи: 1) выявление сочетания факторных признаков, которые в наибольшей степени определяют риск послеоперационной летальности больных РТК, которым были выполнены КО и СО; 2) построение на основании выявленных факторных признаков, экспертной системы прогнозирования риска послеоперационной летальности этих больных. Для

решения указанных задач были использованы методы нейросетевого моделирования. Для проведения анализа все случаи также были разделены на три множества: обучающее (814 больных), контрольное (70 больных) и тестовое (130 больных).

При проведении анализа в качестве факторных признаков рассматривались те же 59 признаков. В качестве результирующего признака прогнозировался риск послеоперационной летальности. В случае летального исхода (негативный результат) прогнозируемая переменная Y принимает значение 1 (54 случая), в противном случае (позитивный результат) — $Y=0$ (960 случаев).

На первом этапе проведения анализа была построена нейросетевая многофакторная модель прогнозирования исходов, построенная на общих признаках (МодИсхОбщ), включающая в качестве факторных все 59 признаков. После оптимизации параметров модели на обучающем множестве был проведен выбор порога принятия/отвержения (с использованием обучающего и контрольного множества случаев). Результаты прогнозирования для этой модели приведены в таблице 3.

Таким образом, на обучающем множестве чувствительность модели составила 86,4% (95% ДИ 74,4%-95,0%), специфичность — 77,1% (95% ДИ 74,1%-80,0%), на тестовом множестве чувствительность модели — 80,0% (95% ДИ 21,8%-100%), специфичность — 76,8% (95% ДИ 68,9%-83,8%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p=0,77$ и $p=0,98$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

Для выявления значимых факторных признаков, связанных с риском послеоперационной летальности, был использован ГА. В результате проведенного отбора были выделены 7 факторных признаков: пол (X_1), категория М (X_2), частичная кишечная непроходимость (X_3), характер операции (X_4), причина паллиативного характера операции (X_5), наличие интраоперационных осложнений (X_6), удаление придатков матки (X_7). На основании выделенных признаков была построена многофакторная модель

Таблица 4. Результаты прогнозирования риска послеоперационной летальности в нейросетевой модели на основании набора наиболее значимых факторных признаков (МодИсхЗнач)

Результаты	Обучающее множество		Тестовое множество	
	Негативный результат	Позитивный результат	Негативный результат	Позитивный результат
Всего случаев	44	770	5	125
Верный прогноз	25	508	5	84
Неверный прогноз	19	262	0	41

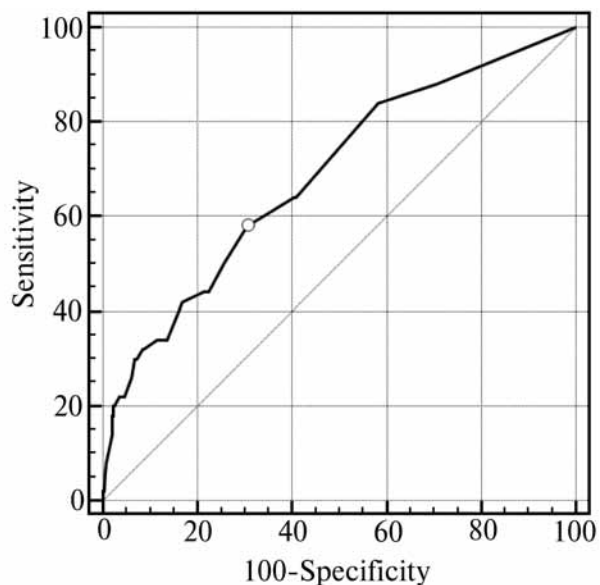


Рис. 3. ROC-кривая для семифакторной модели прогнозирования риска послеоперационной летальности больных РТК, которым были выполнены КО и СО

прогнозирования исходов, построенная на значимых признаках (МодИсхЗнач). Модель может быть описана уравнением (1):

$Y = -0,53 - 0,011 X_1 + 0,15 X_2 + 0,12 X_3 + 0,41 X_4 + X_5 + 0,22 X_6 + 0,010 X_7$ (1), где $X_1=0$ для мужчин и $X_1=1$ для женщин, $X_2=0$ при отсутствии и $X_2=1$ при наличии отдаленных метастазов, $X_3=0$ при отсутствии и $X_3=1$ при наличии

частичной кишечной непроходимости, $X_4=0$ для радикальной и $X_4=1$ для паллиативной операции, $X_5=-0,56$ в случае, если проведена радикальная операция либо причина ее паллиативности заключается в наличии местных метастазов, $X_5=-0,86$ при отдаленных метастазах, $X_6=0$ при отсутствии и $X_6=1$ при наличии интраоперационных осложнений, $X_7=1$ при удалении придатков матки и $X_7=0$ в противном случае.

После оптимизации порога принятия/отвержения модели с использованием метода построения ROC-кривых было получено критическое значение МодИсхЗнач $Y_{crit}=0,085$. Если при прогнозировании риска послеоперационной летальности больного РТК в модели (1) получено значение $Y < Y_{crit}$, то прогнозируется позитивный результат, в противном случае — результат негативный.

Результаты прогнозирования для модели МодИсхЗнач приведены в табл. 4.

На обучающем множестве чувствительность модели составила 56,8% (95% ДИ 41,7%-71,3%), специфичность — 66,0% (95% ДИ 62,6%-69,3%), на тестовом множестве чувствительность модели составила 100% (95% ДИ 65,6%-100%), специфичность — 67,2% (95% ДИ 58,7%-75,2%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p=0,16$ и $p=0,87$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

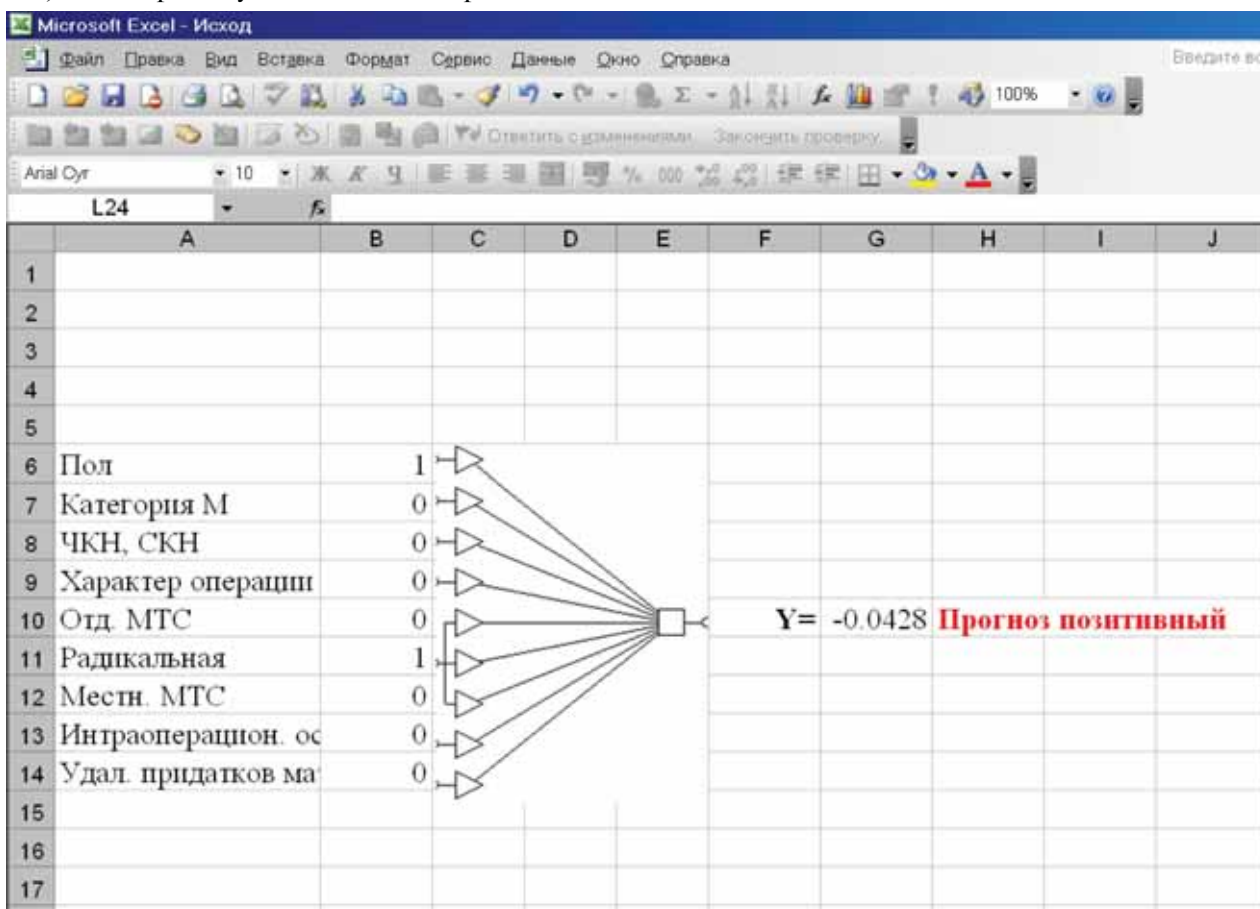


Рис. 4. Интерфейс экспертной системы прогнозирования риска послеоперационной летальности больных РТК, которым были выполнены КО и СО

Таблица 5. Результаты прогнозирования риска смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции в нейросетевой модели на основании полного набора факторных признаков (МодВыжОбщ)

Результаты	Обучающее множество		Тестовое множество	
	Негативный результат	Позитивный результат	Негативный результат	Позитивный результат
Всего случаев	106	596	11	89
Верный прогноз	74	412	6	62
Неверный прогноз	32	184	5	27

На рисунке 3 приведена ROC-кривая для модели МодИсхЗнач, модель адекватна, AUC=0,69 (95% ДИ 0,66-0,72), полученное значение статистически значимо отличается от 0,5 на уровне значимости, $p < 0,001$).

Из анализа уравнения (1) следует, что факторами, повышающими риск послеоперационной летальности больных РТК, которым были выполнены КО и СО, являются наличие у больного отдаленных метастазов, наличие частичной кишечной непроходимости, паллиативная, а не радикальная операция, особенно если ее причиной является наличие местнораспространенного опухолевого процесса, а также наличие интраоперационных осложнений. Несколько повышают риск послеоперационной летальности мужской пол больного либо удаление придатков матки при проведении операции.

Для количественной оценки степени влияния факторных признаков на риск послеоперационной летальности на семи выделенных факторных признаках была построена логистическая модель (модель адекватна, $\chi^2=39,5$ $p < 0,001$). При анализе коэффициентов логистической модели регрессии была подтверждена статистическая значимость отличия от 0 ($p < 0,05$) коэффициентов при факторных признаках: пол больного, наличие частичной кишечной непроходимости и характер операции. Так, установлено, что принадлежность больного к женскому полу статистически значимо ($p=0,03$) снижает риск послеоперационной летальности, ОШ=0,55 (95% ДИ 0,32-0,96). Наличие у больного частичной кишечной непроходимости повышает ($p=0,05$) риск послеоперационной летальности, ОШ=1,8 (95% ДИ 1,0-3,2). Риск послеоперационной летальности также статистически значимо ($p < 0,0001$) повышается, ОШ=3,1 (95% ДИ 1,7-5,6) при проведении паллиативной операции.

Для практического использования модели в среде табличного процессора Excel реализована экспертная система прогнозирования риска послеоперационной летальности больных РТК, которым были выполнены КО и СО. На рис. 4 приведен интерфейс этой экспертной системы.

Таблица 6. Результаты прогнозирования риска смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции в нейросетевой модели на основании набора наиболее значимых факторных признаков (МодВыжЗнач)

Результаты	Обучающее множество		Тестовое множество	
	Негативный результат	Позитивный результат	Негативный результат	Позитивный результат
Всего случаев	596	106	89	11
Верный прогноз	413	71	67	10
Неверный прогноз	183	35	22	1

Для работы в программе необходимо ввести значения показателей для исследуемого случая в соответствующие ячейки табличного процессора. В экспертной системе будет выдан прогноз риска послеоперационной летальности больного.

Прогнозирование выживаемости

При анализе выживаемости больных РТК, которым были выполнены КО и СО, были поставлены те же задачи, что и при анализе послеоперационной летальности. Для построения и анализа нейросетевых моделей все больные были разделены на 3 множества: обучающее (702 больных), контрольное (50 больных) и тестовое (100 больных). При проведении анализа в качестве факторных признаков рассматривались те же 59 признаков, что и для прогнозирования риска послеоперационной летальности. В качестве результирующего признака прогнозировался риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции. В случае смерти пациента в течение 1 года и менее (негативный результат) прогнозируемая переменная S принимала значение 1 (125 случаев), в противном случае (позитивный результат) — S=0 (727 случаев).

На первом этапе проведения анализа была построена нейросетевая многофакторная модель прогнозирования выживаемости, построенная на общих признаках (МодВыжОбщ), включающая в качестве факторных все 59 признаков. После оптимизации параметров модели на обучающем множестве был проведен выбор порога принятия/отвержения. Результаты прогнозирования для этой модели приведены в таблице 5.

На обучающем множестве чувствительность модели составила 69,8% (95% ДИ 60,7%-78,2%), специфичность — 69,1% (95% ДИ 65,4%-72,8%), на тестовом множестве чувствительность модели — 54,5% (95% ДИ 22,6%-84,6%), специфичность — 69,7% (95% ДИ 59,6%-78,8%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p=0,49$ и $p=0,98$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

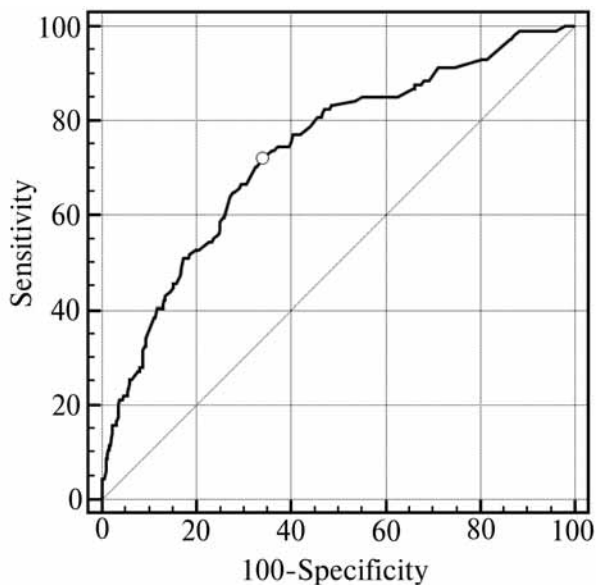


Рис. 5. ROC-кривая для semifакторной модели прогнозирования риска смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции

Для выявления значимых факторных признаков, связанных с риском смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции, был использован генетический алгоритм отбора значимых признаков. В результате проведенного отбора были выделены семь факторных признаков: категория М (X1), стадия (X2), наличие сопутствующей патологии (X3), название (X4) и характер операции (X5), причина палли-

ативного характера операции (X6), гистологическая структура опухоли (X7). На основании выделенных признаков была построена многофакторная модель прогнозирования выживания, построенная на значимых признаках (МодВыжЗнач).

После оптимизации порога принятия/отвержения модели с использованием метода построения ROC-кривых было получено критическое значение МодВыжЗнач $Scrit=0,1764$. Если при прогнозировании риска смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции в модели МодВыжЗнач получено значение $S < Scrit$, то прогнозируется позитивный результат, в противном случае — результат негативный.

Результаты прогнозирования для модели МодВыжЗнач приведены в таблице 6.

На обучающем множестве чувствительность модели составила 67,0% (95% ДИ 57,7%-75,7%), специфичность — 69,3% (95% ДИ 65,5%-72,9%), на тестовом множестве чувствительность модели — 90,9% (95% ДИ 64,1%-100%), специфичность — 75,3% (95% ДИ 65,7%-83,7%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не отличаются ($p=0,20$ и $p=0,31$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что подтверждает адекватность построенной модели.

При этом уменьшение количества прогнозирующих признаков от 59 до 7 не привело к статистически значимому снижению качества прогнозирования ($p=0,77$ и $p>0,9$ при сравнении чувствительности и специфичности, соответственно), что является основанием считать, что выделенные факторные признаки, в основном, и

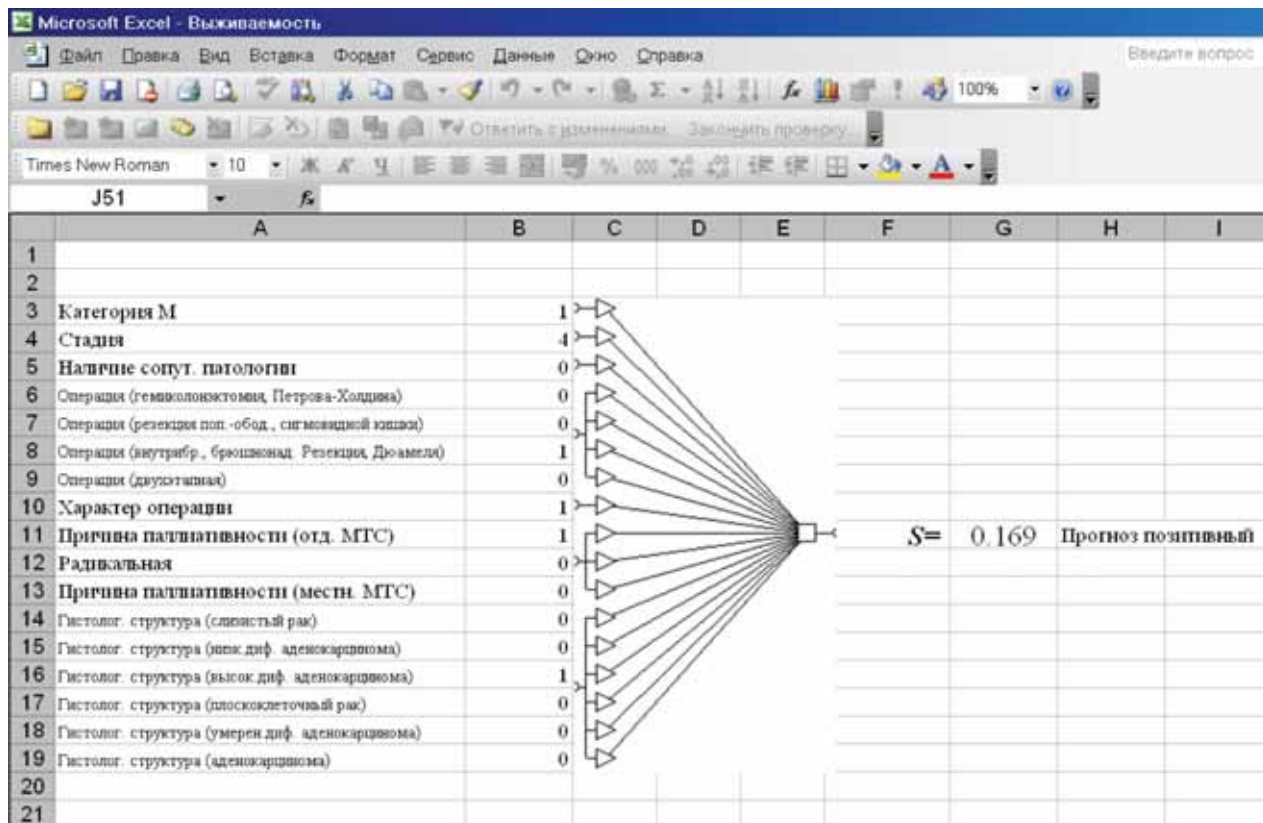


Рис. 6. Интерфейс экспертной системы прогнозирования риска смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции

определяют риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции.

На рисунке 5 приведена ROC-кривая для модели МодВыжЗнач, модель адекватна, площадь под ROC-кривой $AUC=0,74$ (95% ДИ 0,70-0,77), полученное значение статистически значимо отличается от 0,5 на уровне значимости, $p<0,001$).

Анализируя модель МодВыжЗнач следует отметить, что наличие у больного отдаленных метастазов, поздняя стадия процесса, наличие у больного сопутствующей патологии являются факторами, повышающими риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции. Как следует из модели, риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции также выше при проведении субтотальной колэктомии, гемиколэктомии слева, двухэтапной операции, по сравнению с проведением чрезбрюшной резекции, резекции типа Дюамеля, брюшно-наданальной резекции. Повышается риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции в случае, когда паллиативность операции обусловлена метастазами и опухолевыми неудаляемыми инфильтратами. Риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции выше в случае слизистого рака, низкодифференцированной аденокарциномы, чем для высокодифференцированной аденокарциномы и плоскоклеточного рака.

Для проведения количественной оценки степени влияния факторных признаков на риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции на 7-и выделенных факторных признаках была построена логистическая модель (модель адекватна, $\chi^2=81,6$ $p<0,001$).

При анализе коэффициентов логистической модели регрессии была подтверждена статистически значимая разница от 0 ($p<0,05$) коэффициентов при факторных признаках: стадия, наличие сопутствующей патологии, название операции, причина паллиативного характера операции, гистологическая структура опухоли. Из анализа логистической модели регрессии следует, что с повышением стадии риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции статистически значимо ($p=0,007$) повышается, $OШ=1,9$ (95% ДИ 1,2-3,0). Наличие у больного сопутствующей патологии повышает ($p=0,005$) риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции, $OШ=1,8$ (95% ДИ 1,2-2,7). Риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции выше при проведении ГКЭл, РП, СКЭ ($p=0,004$), $OШ=2,8$ (95% ДИ 1,4-5,7), чем при проведении ЧБР, РтД, БНР. Выше также риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции при проведении ДЭО ($p<0,001$), $OШ=7,2$ (95% ДИ 2,9-17,8), чем при проведении ЧБР, РтД, БНР. Риск смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции ниже ($p=0,002$) для высокодифференцированной аденокарциномы и плоскоклеточного рака, чем в случае слизистого рака, низкодифференцированной аденокарциномы, $OШ=0,5$ (95% ДИ 0,3-0,8).

Для практического использования модели в среде табличного процессора Excel (файл

"Выживаемость.xls") реализована экспертная система прогнозирования риска смерти больного в течение 1 года и менее после проведения операции. На рисунке 6 приведен интерфейс этой экспертной системы.

Таким образом, выявлено одиннадцать наиболее значимых факторных признаков: локализация, наличие осложнений до операции, наличие сопутствующей патологии, количество сопутствующих заболеваний, название и объем операции, продолжительность операции, наличие интраоперационных осложнений, резекция мочевого пузыря, резекция влагалища, холецистэктомия, — определяющих риск развития послеоперационных осложнений больных РТК, которым были выполнены КО и СО.

На основании одиннадцати выделенных признаков построена модель прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений, которая с чувствительностью 68,2% (95% ДИ 60,6%-75,4%) и специфичностью 67,7% (95% ДИ 64,1%-71,2%) позволяет прогнозировать этот риск.

В рамках анализа многофакторной модели прогнозирования установлено, что при стандартизации по другим факторам риск развития послеоперационных осложнений статистически значимо ($p<0,0001$) повышается при увеличении длительности операции, $OШ=1,01$ (95% ДИ 1,01-1,02) на каждую дополнительную минуту проведения операции. Установлено, что проведение КО ($p=0,005$) либо КСО ($p=0,02$) операций также приводит к повышению риска развития послеоперационных осложнений, $OШ=2,1$ (95% ДИ 1,2-3,5) или $OШ=3,9$ (95% ДИ 1,3-11,6), соответственно, в сравнении с СО.

Выявлено семь наиболее значимых факторных признаков: пол, категория М, наличие частичной кишечной непроходимости, характер операции, причина паллиативного характера операции, наличие интраоперационных осложнений, удаление придатков матки, — определяющих риск послеоперационной летальности больных РТК, которым были выполнены КО и СО.

На основании семи выделенных признаков построена модель прогнозирования риска послеоперационной летальности, которая с чувствительностью 56,8% (95% ДИ 41,7%-71,3%) и специфичностью 66,0% (95% ДИ 62,6%-69,3%) позволяет спрогнозировать этот риск.

В рамках анализа многофакторной модели прогнозирования установлено, что при стандартизации по другим факторам риск послеоперационной летальности статистически значимо ($p<0,0001$) повышается, $OШ=3,1$ (95% ДИ 1,7-5,6) при проведении паллиативной операции.

Выявлено семь наиболее значимых факторных признаков: категория М, стадия, наличие сопутствующей патологии, название и характер операции, причина паллиативного характера операции, гистологическая структура опухоли, — определяющих риск развития послеоперационных осложнений больных РТК, которым были выполнены КО и СО.

На основании семи выделенных признаков построена модель прогнозирования риска смерти больного в течение 1 года и менее после прове-

дення операції, яка з чутливістю 67,0% (95% ДІ 57,7%-75,7%) і специфічністю 69,3% (95% ДІ 65,5%-72,9%) дозволяє прогнозувати цей ризик.

В межах аналізу багаточинної моделі прогнозування встановлено, що при стандартизації по другим факторам ризик смерті хворого в течение 1 року і менше після проведення операції вище при проведенні ГКЭл, РП, СКЭ ($p=0,004$), ОШ=2,8 (95% ДІ 1,4-5,7), ніж при проведенні ЧБР, РтД, БНР. Вище також ризик смерті хворого в течение 1 року і менше при проведенні ДЭО ($p<0,001$), ОШ=7,2 (95% ДІ 2,9-17,8), ніж при проведенні ЧБР, РтД, БНР.

G.V. Bondar, A.I. Ladur, I.E. Sedakov, Yu.E. Lyakh, V.G. Guryanov, N.V. Bondarenko, V.N. Kravtsova

Forecasting of the Direct and Remote Results of Treatment of Patients with Cancer of the Thick Gut After the Multivisceral Resections

In Donetsk regional oncology center period from 1986 to 2005 year 1014 patients with colorectal cancer multivisceral resection (combined surgeries, simultaneous surgeries, combined and simultaneous surgeries) were performed. Post surgery complications were 17,9±1,2%, lethality were 5,3±0,7%. Analysis of the results of the study was conducted using methods of the biostatistics and mathematical modeling. Mathematical models predicting the immediate and long-term results of treatment were created (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №2. — P.228-236).

Key words: colorectal cancer, surgical treatment, immediate results, long-term results, survival, multivariable model predicting treatment outcomes

Г.В. Бондарь, А.І. Ладур, І.Є. Седаков, Ю.Є. Лях, В.Г. Гурьянов, Н.В. Бондаренко, В.Н. Кравцова

Прогнозування безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на рак товстої кишки після мультівісцеральних резекцій

У Донецькому протипухлинному центрі за період з 1986 по 2005 роки прооперовано 1014 хворих, яким були виконані мультівісцеральні резекції (комбіновані операції, симультантні операції, комбіновані симультантні операції) з приводу раку товстої кишки. Післяопераційні ускладнення склали 17,9±1,2%, летальність - 5,3±0,7%. Аналіз результатів дослідження проводився з використанням методів біостатистики і математичного моделювання. На основі виділених ознак було створено багаточинну математичну модель прогнозування безпосередніх та віддалених результатів лікування (Арх. клін. експ. мед.—2013.— Т.22, №2.— С.228-236).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комбинированные и расширенные операции при раке прямой кишки / Г. А. Покровский, М. И. Брусилковский, Т. С. Одарюк [и др.] // Хирургия. — 1976. — No. 4. — С. 48-52.
2. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных брюшно-промежностных экстирпаций, вы-

- полненных у больных по поводу рака прямой кишки, при комбинированном и комплексном лечении / С.Д. Мясоедов, Г.П. Олейниченко, Д.В. Мясоедов [и др.] // Клинич. онкология. — 2011. — Спец. вып. II. Матеріали XII з'їзду онкологів України, (20-22 верес. 2011 р., Судак). — 102 с.
3. Олейник В. В. Комбинированные хирургические вмешательства при местно-распространенном раке прямой кишки и женских половых органов с удалением отдаленных метастазов / В.В. Олейник, Н.Н. Симонов // Вестн. хирургии. — 2007. — № 2. — С. 82-85.
4. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Г. Хоменко, О.А. Панченко. — Донецк: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.
5. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В. П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2003. — 144 с.
6. Рак в Україні, 1998-2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України. — К., 2001. — С. 31-36.
7. Рак в Україні, 2009 - 2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України. — К., 2011. — № 12. — С. 39-42.
8. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 256 с.
9. Balogh A. Surgical treatment of cancer at the beginning of the third millennium — based on the 2004 Krompecher Memorial Lecture of the Society of Hungarian Oncologists // Magy. onkol. — 2010. — Vol. 54, No. 2. — P. 101-115.
10. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome / Y. Nakafusa, T. Tanaka, M. Tanaka [et al.] // Dis. colon rectum. — 2004. — Vol. 47, No. 12. — P. 2055-2063.
11. Contiguous invasion per se does not affect prognosis in colon cancer / S. Y. Oh, Y. B. Kim, O. J. Paek, K. W. Suh // J. surg. oncol. — 2009. — Vol. 99, No. 1. — P. 71-74.
12. Gebhardt C. Multi-visceral resection in colorectal carcinoma / C. Gebhardt // Langenbecks. arch. chir. Suppl. kongressbd. — 1998. — Vol. 115. — P. 327-330.
13. Lopez M. J. Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma / M. J. Lopez, W. W. Monafa // Surgery. — 1993. — Vol. 113, No. 4. — P. 365-372.
14. Visokai V. Multiorgan resections for advanced colorectal cancer / V. Visokai, L. Lipska, P. Bergmann [et al.] // Anticancer res. — Vol. 26, No. 4B. — P. 3183-3186.
15. Multivisceral resection for colon cancer / P. Luna-Pirez, S. E. Rodriguez-Ramirez, M. G. De la Barrera [et al.] // J. surg. oncol. — 2002. — Vol. 80, No. 2. — P. 100 - 104.
16. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma / D. A. Harris, M. Davies, M. G. Lucas [et al.] // Br. j. surg. — 2011. — Vol. 98, No. 4. — P. 582-588.
17. Sacco R. Multivisceral resection in locally advanced colorectal cancer: analysis of associated humoral and clinical factors / R. Sacco, A. Rizzuto, F. Pata [et al.] // Chir. ital. — 2008. — Vol. 60, No. 5. — P. 651-658.
18. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer / H. Derici, H. R. Unalp, E. Kamer [et al.] // Colorectal Dis. — 2008. — Vol. 10, No. 5. — P. 453-459.
19. Park S. Analysis of the prognostic effectiveness of a multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer / S. Park, Y. S. Lee // J. Korean soc. coloproctol. — 2011. — Vol. 27, No. 1. — P. 21-26.
20. Prognostic factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer / S. G. Larsen, J. N. Wiig, S. Dueland, K. E. Giercksky // Eur. j. surg. oncol. — 2008. — Vol. 34, No. 4. — P. 410-417.
21. Schultheis K. H. Multivisceral resection of advanced colorectal cancer / K. H. Schultheis, S. Ruckriegel, C. Gebhardt // Langenbecks. arch. chir. 1994. — Vol. 379, No. 1. — P. 20-25.
22. Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines / ed. D. G. Altman, D. Machin, T. N. Bryant [et al.]. — 2nd ed. — Bristol: BMJ Books, 2003. — 240 p.
23. Sanfilippo N. J. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment / N. J. Sanfilippo, C. H. Crane, J. Skibber [et al.] // Int. j. radiat. oncol. biol. phys. — 2001. — Vol. 51, No. 1. — P. 176-183.

Надійшла до редакції: 20.03.13 р.