

УДК: 616.24-006.6-036.8-037

Сумарна бальна шкала прогнозування виживаності хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів

О. П. Колеснік¹, А. І. Шевченко¹, Ю. Є. Лях², В. Г. Гурьянов²¹Запорізький державний медичний університет, Україна²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Резюме

Введення. Рак легені (РЛ) є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень (ЗН) у всьому світі. В середньому шестеро з десяти тих, що захворіли на РЛ гинуть протягом року від прогресування захворювання. Основним видом лікування, що дає надію на видужання залишається операція. Однак, навіть у 25%–60% хворих із І-ю стадією недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) протягом 2-х років виникають локальні рецидиви або віддалені метастази після хірургічного втручання.

Для поліпшення результатів лікування хворих з НДКРЛ необхідне виділення групи пацієнтів з несприятливим прогнозом, яким проведення ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ) дозволить поліпшити виживаність.

Мета. Метою нашого дослідження було створення прогностичної моделі, з метою виявлення пацієнтів з ранніми стадіями НМКРЛ та несприятливим прогнозом.

Дослідження проведено у 254 хворих із ранніми стадіями НДКРЛ, що проходили лікування з червня 2008 по грудень 2012 у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру.

На основі комплексу покерованих статистичних методів нами була створена сумарна бальна шкала прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ. На першому кроці в побудові шкали – визначення списку змінних, які є потенційними предикторами, нами було відібрано 39 змінних.

Результати та обговорення. Предиктори, що мали статистичний зв'язок із залежною змінною з рівнем значущості ($p=0,1$) і менше далі були включені до регресійної моделі. Як регресійна модель була вибрана регресія з оптимальним шкалуванням (Regression with Optimal scaling (CATREG)) (реалізовано у SPSS 17.0). Таким чином, з урахуванням категоризації до регресійної моделі були включені 12 з 39 потенційних предикторів: Розмір пухлини, см; Критерій «N»; Стадія захворювання; Гістологічна форма пухлини; Об'єм оперативного втручання; Об'єм лімфодисекції; Інтраперикардальна перев'язка судин; Скарга на кровохаркання; Експресія Ki-67; Експресія Her-2-neu; Експресія EGFR; Експресія панцитокератину.

Останнім етапом побудови шкали є практична перевірка адекватності значення порогового балу. Підраховали фактичну частоту смерті від прогресування НДКРЛ у хворих з сумарним балом 28 і менше. Вона дорівнювала $8,8 \pm 2,7\%$ (приблизно 10%). Фактична частота смертей від прогресу НМКРЛ у хворих з сумарним балом більше 28 склала $48,9 \pm 4,2\%$ (приблизно 50%).

Специфічність моделі склала 58,9%, чутливість – 87,3%.

Заклучення. Результатом нашого дослідження стало створення шкали, яка на підставі оцінки 12 ознак у пацієнта дозволяє об'єктивно висловлюватися про ризик розвитку смерті з часткою ймовірності. Група хворих з прогностичним балом більше 28 вимагає проведення ретельнішого динамічного спостереження з метою виявлення раннього рецидиву і проведення подальшого лікування.

Ключові слова: прогностична модель; виживаність; недрібноклітинний рак легенів.

Клин. информат. и Телемед. 2014. Т.10. Вып.11. сс.81–88

Введення

Рак легені (РЛ) є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень (ЗН) у всьому світі. Щороку в Україні реєструється більш ніж 17 тисяч нових випадків захворюваності на РЛ (Федоренко З. П. із співавт., 2013). В середньому шестеро з десяти тих, що захворіли на РЛ гинуть протягом року від прогресування захворювання (Zeller J. L. at al., 2007).

Основним видом лікування, що дає надію на видужання залишається операція [18]. Однак, тільки 20–30% хворих на недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ) мають ранні стадії за-

хворювання і навіть виконання операції не може дати гарантії щодо повного видужання [7]. У 25%–60% хворих із І-ю стадією НДКРЛ протягом 2-х років виникають локальні рецидиви або віддалені метастази [4, 19, 12, 2, 15].

Для поліпшення результатів лікування хворих з НДКРЛ необхідне виділення групи пацієнтів з несприятливим прогнозом, яким проведення ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ) дозволить поліпшити виживаність [10]. Молекулярні дослідження можуть допомогти в прогнозуванні віддалених результатів у хворих з І–ІІ стадіями НДКРЛ та обґрунтувати проведення у них ад'ювантної хіміотерапії (ХТ) [1, 3, 7, 8]. Натепер запропонована велика кількість маркерів для хворих з НДКРЛ,

проте жоден з них не знайшов місця у клінічній практиці [16]. Необхідні подальші дослідження молекулярних предиктивних маркерів. До того часу їх використання в рутинній практиці не показано [12].

Мета. Метою нашого дослідження було створення прогностичної моделі, з метою виявлення пацієнтів з ранніми стадіями НМКРЛ та несприятливим прогнозом.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 254 хворих із ранніми стадіями НДКРЛ, що проходили лікування з червня 2008 по грудень 2012 у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Найбільш популярним методом прогнозування, в клінічних дослідженнях, є регресійний аналіз. Проте даний метод не завжди зручний в практичному вжитку у зв'язку з необхідністю виконання підрахунку за досить складною формулою.

Інший напрямок — створення автоматизованих систем прогнозування (нейромережевий аналіз). При цьому дослідник вводить до програми значення змінних предикторів і отримує вірогідний прогноз. Перешкодою для використання цього методу в практичній медицині є необхідність знання лікарями основ нейромережевого аналізу. Практично спрямованим представляється створення бальної шкали, специфічної для певної нозології (у нашому випадку ранні стадії НДКРЛ), з декількома доступними, інформативними предикторами. Саме тому, на основі комплексу покрокових статистичних методів нами була створена сумарна бальна шкала прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ.

Загальний алгоритм створення шкали виглядає таким чином:

1. Визначення списку потенційних предикторів і їх редукція;
2. Категоризація відібраних предикторів;
3. Включення відібраних предикторів до регресійної моделі з оптимальним шкалуванням (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) з метою підрахунку коефіцієнтів важливості (importance), тобто зважування предикторів;
4. Визначення балу для кожного предиктора на підставі його коефіцієнта важливості;
5. Визначення сумарного балу для кожного пацієнта з вибірки, що вивчається;
6. Вибір значення порогового балу за допомогою оптимальної категоризації;
7. Перевірка адекватності порогового балу шляхом підрахунку фактичної частоти значень залежної змінної в групах пацієнтів з сумарним балом менше і більше (або рівним) порогового балу;
8. Перевірка даної шкали по вибірці пацієнтів з раннім НМКРЛ, які не увійшли до групи пацієнтів, де проводили статистичний аналіз для створення даної шкали.

На першому кроці в побудові шкали — визначення списку змінних, які є потенційними предикторами, нами було відібрано 39 змінних (перераховані в табл. 1).

Для редукції змінних-предикторів і підвищення якості подальшого дослідження було проведено розділення хворих на дві групи залежно від значення залежної змінної, тобто на хворих, які померли в процесі спостереження, та на хворих, що вижили. Для номінальних змінних використовувався аналіз таблиць зв'язаності, для порядкових і інтервальних — тест Kruskal-Wallis. Результат проведеного аналізу представлений в табл. 1.

При рівні значущості 0,05 предиктор достовірно був пов'язаний із залежною змінною (виживаність).

Предиктори, що мали статистичний зв'язок із залежною змінною з рівнем значущості ($p = 0,1$) і менше далі були включені до регресійної моделі. Як регресійна модель була вибрана регресія з оптимальним шкалуванням (Regression with Optimal scaling (CATREG)) (реалізовано у SPSS 17.0). Оскільки дана програма оперує категоріальними змінними, все включені інтервальні і порядкові категоризувалися. З декількох предикторів, в яких заздалегідь була відома висока приватна кореляція, у регресійну модель був відібраний той, який мав найменший рівень значущості по табл. 2. Таким чином, з урахуванням категоризації до регресійної моделі були включені 12 з 39 потенційних предикторів:

1. Розмір пухлини, см;
2. Критерій «N»;
3. Стадія захворювання;
4. Гістологічна форма пухлини;
5. Об'єм оперативного втручання;
6. Об'єм лімфодисекції;
7. Інтраперикардальна перев'язка судин;
8. Скарга на кровохаркання;
9. Експресія Ki-67;
10. Експресія Her-2-neu;
11. Експресія EGFR;
12. Експресія панцитокератину.

Регресійна модель з оптимальним шкалуванням має важливу перевагу перед іншими регресійними моделями оскільки обчислює окрім стандартизованих коефіцієнтів регресії так звані «коефіцієнти важливості» (importance), представлені в табл. 2.

Абсолютні значення «Коефіцієнта важливості» пропорційні коефіцієнтам регресії, отже, вони пропорційні мірі вкладу кожного предиктора в пояснення значення залежної змінної. Тому коефіцієнти важливості вибрані як вагові значення для створення шкали. Для кожного з 12 включених у регресійну модель предиктора був підрахований його бал шляхом множення абсолютного значення відповідного коефіцієнта важливості на 100 і округлення його до цілих.

Таким чином, була створена сумарна бальна шкала (табл. 3).

В результаті аналізу кожен пацієнт залежно від значення кожного з 12 предикторів набрав сумарний бал, який був числовим показником вірогідності того, що залежна змінна (смерть пацієнта) набуде значення «так» чи «ні».

Наступним етапом було визначення порогового сумарного балу, після перевищення якого залежна змінна приймала б одне зі своїх значень з вірогідністю, що цікавить дослідника. Така вірогідність є емпіричною, і її величина залежить від практичної важливості досліджуваної змінної.

Далі визначався діапазон теоретичної вірогідності, при якому смерть від прогресу захворювання практично не відмічалась.

Були підраховані середні значення вірогідності в групі хворих із значенням залежної змінної «ні» і в групі хворих із значенням залежної змінної «так». Виявилось, що смерть від прогресування НДКРЛ була низькою якщо теоретична вірогідність її розвитку знаходилася в діапазоні 27,7–32,8 (рис. 1.).

Тобто, був визначений мінімальний орієнтовний бал, при якому смерть від прогресування НДКРЛ не настає, і він був прийнятий як попереднє порогове значення сумарного балу.

Останнім етапом побудови шкали є практична перевірка адекватності значення порогового балу. Підраховували фактичну частоту смерті від прогресування НДКРЛ у хворих з сумарним балом 28 і менше. Вона дорівнювала $8,8 \pm 2,7\%$ (приблизно 10%). Фактична частота смертей від прогресу НМКРЛ у хворих з сумарним балом більше 28 склала $48,9 \pm 4,2\%$ (приблизно 50%).

Специфічність моделі склала 58,9%, чутливість — 87,3%.

Табл. 1. Статистичний зв'язок залежної змінної з потенційними предикторами.

№ п/п	Предиктор	Кількість спостережень (n)	p
1	Стать	254	0,531
2	Вік, роки	254	0,825
3	Зріст, см	254	0,183
4	Вага, кг	254	0,538
5	ІМТ (індекс маси тіла)	254	0,587
6	ІМТ(категоризовано)	254	0,327
7	Локалізація, легеня	254	0,324
8	Локалізація, частка	254	0,985
9	Локалізація, центральність	254	0,281
10	Розмір, см	254	0,275
11	Розмір (категоризовано)	254	0,001
12	Критерій «Т»	254	0,181
13	Критерій «N»	254	0,002
14	Стадія	254	0,002
15	Гістологічна будова пухлини	254	0,008
16	Морфологічне диференціювання	254	0,490
17	Некрози у пухлині	254	0,260
18	Інфільтрація вісцеральної плеври	254	0,284
19	Тип операції	254	0,002
20	Лімфодисекція	254	0,005
21	Інтраперикардальна перев'язка судин	254	0,018
22	Ад'ювантна поліхіміотерапія	254	0,511
23	Ад'ювантна променева терапія	254	0,243
24	Слабкість	254	0,192
25	Апетит	254	0,165
26	Вага	254	0,019
27	Кашель	254	0,269
28	Задишка	254	0,306
29	Біль	254	0,200
30	Кровохаркання	254	0,048
31	Гіпертермія	254	0,299
32	Проф. огляд	254	0,277
33	Ki67 (категоризовано)	216	0,001
34	CD31/CD34	241	0,154
35	Експресія Her-2-neu	243	0,000
36	Експресія EGFR	199	0,000
37	Експресія p 53	220	0,486
38	Експресія E-кадгерину	169	0,124
39	Експресія панцитокератину	180	0,097

Обговорення

Серед прогностичних факторів виділяють клінічні, морфологічні та генетичні [9, 11, 15, 14]. Зазвичай у дослідженнях з метою прогнозування виживаності хворих використовують однофакторний та багатфакторний регресійний аналіз. Нами побудована сумарна бальна шкала з метою прогнозування, що спрощує завдання практичного онколога у прогнозуван-

ні віддалених результатів лікування хворих з I–II стадіями НДКРЛ.

Серед клінічних факторів, які досліджуються, виділяють – стать, вік, куріння, функція зовнішнього дихання, загальний статус хворих, супутня патологія, стадія, тип резекції, гістологія, розмір пухлини, судинна інвазія, низьке диференціювання пухлини, позалегеневі віддалені метастази, тип хіміотерапії, кількість лейкоцитів, некрози в пухлині, рівень альбуміну CYFRA 21–1, Ca125, Ca15–3,

Табл. 2. Результат регресійного аналізу з оптимальним шкалуванням.

№	Предиктор	Стандартизовані коефіцієнти		F	Кореляція			Коефіцієнт важливості
		Бета	Ст. похибка		Нульового порядку	Частні	Частина	
1	Розмір пухлини	-0,027	0,062	0,193	-0,160	-0,037	-0,021	0,006
2	Критерій «N»	0,042	0,072	0,337	0,216	0,054	0,030	0,013
3	Стадія захворювання	-0,079	0,072	1,180	-0,292	-0,102	-0,057	0,033
4	Гістологічна форма пухлини	0,265	0,064	17,333	-0,131	0,382	0,231	0,051
5	Об'єм оперативного втручання	-0,387	0,088	19,197	-0,315	-0,447	-0,278	0,177
6	Об'єм лімфодисекції	0,291	0,064	20,833	0,268	0,416	0,255	0,113
7	Інтраперикардальна перев'язка судин	-0,013	0,072	0,032	-0,275	-0,019	-0,011	0,005
8	Скарга на кровохаркання	0,159	0,074	4,577	0,221	0,250	0,144	0,051
9	Експресія Ki-67	-0,170	0,060	7,950	-0,303	-0,271	-0,157	0,075
10	Експресія Her-2-neu	-0,228	0,074	9,360	-0,508	-0,338	-0,200	0,168
11	Експресія EGFR	-0,391	0,065	36,469	-0,585	-0,520	-0,339	0,331
12	Експресія панцитокератину	-0,161	0,067	5,753	0,089	-0,253	-0,146	-0,021

Табл. 3. Сумарна бальна шкала прогнозування несприятливого результату у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ.

№	Фактор	Значення	Бали
1	Розмір пухлини	≥ 3 см	+1
2	Критерій «N»	Має місце	+1
3	Стадія захворювання	≥ 2	+3
4	Гістологічна форма пухлини	Неплоскоклітинний рак	+5
5	Об'єм оперативного втручання	Пневмонектомія	+17
6	Об'єм лімфодисекції	Лімфодисекція D0, D1	+11
7	Інтраперикардальна перев'язка судин	Виконано	+1
8	Скарга на кровохаркання	Має місце	+5
9	Експресія Ki-67	≥ 25%	+7
10	Експресія Her-2-neu	«++», «+++»	+17
11	Експресія EGFR	«++», «+++», «++++»	+33
12	Експресія панцитокератину	Має місце	+2

та Ca72-4 ($p=0,0478$) [13, 9, 11, 15, 5, 17]. У нашому дослідженні проаналізовані такі клінічні фактори – стать, вік, зріст, вага, ІМТ, ІМТ (категоризований показник), локалізація пухлини і її клінічна форма (легеня, частка легені, центральний/периферичний рак), розмір новоутворення, розмір новоутворення (категоризований показник), критерій «Т», критерій «N», стадія захворювання. Як виявлено у ході дослідження, прогностично значимими стали розмір пухлини, критерій «N», стадія захворювання, гістологічна форма пухлини, об'єм оперативного втручання та лімфодисекції,

а також проведення інтраперикардальної перев'язки судин. Серед скарг, прогностичне значення має наявність кровохаркання при первинному зверненні хворого.

Окрім клінічних, важливим маркерами, за даними літератури, є молекулярні фактори: erb-b2, p53, p21, bcl2, Ki-67 Cd-44, циклін D1, циклін E. [4,21,10]. Серед генетичних факторів виділяють гени Wnt3a, ErbB3, LSK, Rnd3 [16]. Нами досліджено експресію Ki-67, CD31/CD34, Her-2-neu, EGFR, p53, E-кадхерину та панцитокератину. При цьому, прогностично значимими виявилися експресія Ki-67, Her-2-neu EGFR та наявність мікро-

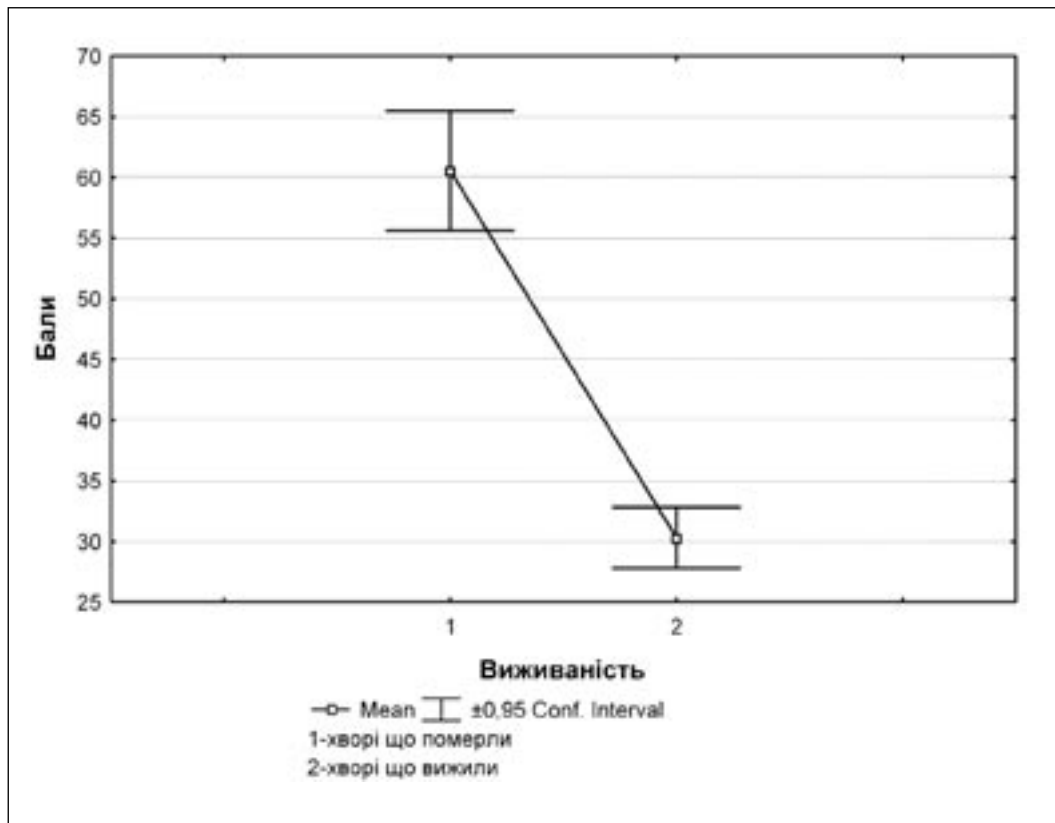


Рис. 1. Розподіл балів в залежності від виживаності у хворих з НДКРЛ.

метастазів у лімфатичних вузлах, що виявлено за допомогою експресії панцитокератину.

Результатом нашого дослідження стало створення шкали, яка на підставі оцінки 12 ознак у пацієнта дозволяє об'єктивно висловлюватися про розвиток смерті з часткою ймовірності. Група хворих з прогностичним балом більше 28 вимагає проведення ретельнішого динамічного спостереження з метою виявлення раннього рецидиву і проведення подальшого лікування.

Вдячності: кафедра онкології Запорізького державного медичного університету щиро вдячна Ляху Юрію Єремійовичу та Гурьянову Віталію Григоровичу за підтримку та консультативну допомогу в статистичному аналізі клінічних даних.

Дослідження проводилися з дотриманням національних норм біоетики та положень Гельсінської декларації (у редакції 2013 р.) за письмовою згодою хворих після докладного інформування про цілі, тривалість та процедуру дослідження.

Автори статті – О. П. Колеснік, А. І. Шевченко, Ю. Є. Лях, В. Г. Гурьянов – підтверджують, що у них відсутній конфлікт інтересів.

Література

- Charles L., Soria J.-Ch., Tang X., et al. Prognostic Factors in Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multivariate Analysis of Six Molecular Markers. *J. Clin. Oncol.*, 2004, vol. 22, pp. 4575–4583.
- Chen D.-T., Ying-Lin Hsu, William J. Fulp et al. Prognostic and Predictive Value of a Malignancy-Risk Gene Signature in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, vol. 103, pp. 1859–1870.
- D'Amato T. A. Adjuvant chemotherapy and the role of chemotherapy resistance testing for stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Surg. Clin.*, 2007, vol. 17, pp. 287–299.
- D'Amico T. A., Massey M., James E. Herndon et al. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1999, vol. 117, pp. 736–743.
- Dosaka-Akita H., Hommura F., Mishina T., et al. A Risk-Stratification Model of Non-Small Cell Lung Cancers Using Cyclin E, Ki-67, and rasp21: Different Roles of G1 Cyclins in Cell Proliferation and Prognosis. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61, pp. 2500–2504.
- Fedorenko Z. P., Goulak L. O., Gorokh Y. Cancer in Ukraine, 2011–2012. *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*, Kyiv, 2013.
- Gopal R. S., Komaki R. U., Bradley J. et al. Expert Panel on Radiation Oncology-Lung Work Group. Induction and adjuvant therapy for N2 non-small-cell lung cancer. [online publication]. *Reston (VA): American College of Radiology (ACR)*, 2006, 16 p.
- Harpole D. H. Prognostic modeling in early stage lung cancer: an evolving process from histopathology to genomics. *Thorac Surg Clin.*, 2007, vol. 17, pp. 167–173.
- Harpole D. H., Herndon Jr. J. E., Wolfe W. G., et al. A Prognostic Model of Recurrence and Death in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Utilizing Presentation, Histopathology, and Oncoprotein Expression. *Cancer Res.*, 1995, vol. 55, pp. 51–56.
- Hilbe W., Dirnhofer S., Oberwasserlechner F. et al. Immunohistochemical typing of non-small cell lung cancer on cryostat sections: correlation with clinical parameters and prognosis. *J. Clin. Pathol.*, 2003, vol. 56, pp. 736–741.
- Holdenrieder S., Nagel D., Heinemann V., et al. Predictive and prognostic biomarker models in advanced lung cancer. *J. of Clinical Oncology*, 2008, vol. 26, 15p., 19010.

12. Konopa K. Do we have markers to select patients for adjuvant therapies of non-small-cell lung cancer? *Annals of Oncology*, 2010, pp. 199–202.
13. Leonardus L. R. van der Pijl, Özcan Birim, Menno van Gameren et al. Validation of a prognostic model to predict survival after non-small-cell lung cancer surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2010, vol. 38, pp. 615–620.
14. López-Encuentra A., López-Ríos, Conde E., et al. Composite anatomical–clinical–molecular prognostic model in F. nonsmall cell lung cancer. *Our. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp.136–142.
15. Park S. Y., Lee H.-S., Jang H.-J. et al. Tumor Necrosis as a Prognostic Factor for Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2011, vol. 91, pp. 1668–1673.
16. Raz, D. J. Ray M. R., Kim J. Y., et al. A Multigene Assay Is Prognostic of Survival in Patients with Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2008, vol. 14, pp. 5565–5570.
17. Rubio L., Vera-Sempere F. J., Lopez-Guerrero J. A. et al. A Risk Model for Non-small Cell Lung Cancer Using Clinicopathological Variables, Angiogenesis and Oncoprotein Expression. *Anticancer research*, 2005, vol. 25, pp. 497–504.
18. Smythe W. R. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest.*, 2003, vol.123, pp. 181–187.
19. Williams B. A., Sugimura H., Endo Ch., et al. Predicting Postrecurrence Survival Among Completely Resected Nonsmall-Cell Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg.* 2006, vol. 81, pp. 1021–1027.
20. Zeller J. L., Lynn C., Glass R. M. Lung cancer. *JAMA*, 2007, vol. 297, no. 9, p. 1.
21. Zhu C-Q, W. Shih, C-H Ling, M-S Tsao. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J. Clin. Pathol.*, 2006, vol. 59, pp. 790–800.

Суммарная бальная шкала прогнозирования выживаемости больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгких

А. П. Колесник¹, А. И. Шевченко¹, Ю. Е. Лях², В. Г. Гурьянов²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Резюме

Введение. Рак лёгкого (РЛ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗН) во всем мире. В среднем шесть из десяти, заболевших РЛ погибают в течение года от прогрессирования заболевания. Основным видом лечения, который дает надежду на выздоровление остается операция. Однако, даже у 25%–60% больных с I-й стадией немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ) в течение 2-х лет после хирургического лечения возникают локальные рецидивы или отдаленные метастазы.

Для улучшения результатов лечения больных с НМКРЛ необходимо выделение группы пациентов с неблагоприятным прогнозом, которым проведение адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) позволит улучшить выживаемость.

Цель. Целью нашего исследования было создание прогностической модели, с целью выявления пациентов с ранними стадиями НМКРЛ и неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. Исследование проведено у 254 больных с ранними стадиями НМКРЛ, проходивших лечение с июня 2008 по декабрь 2012 в отделении торакальной хирургии Запорожского областного клинического онкологического диспансера. На основе комплекса пошаговых статистических методов нами была создана суммарная бальная шкала прогнозирования неблагоприятного течения заболевания у больных с ранними стадиями НМКРЛ. Первый этап построения шкалы — определение списка переменных, которые являются потенциальными предикторами, нами были отобраны 39 переменных.

Результаты и обсуждение. Предикторы, имевшие статистическую связь с зависимой переменной с уровнем значимости ($p = 0,1$) и меньше, дальше были включены в регрессионную модель. В качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal scaling (CATREG)) (реализовано в SPSS 17.0). Таким образом, с учетом категоризации в регрессионной модели были включены 12 из 39 потенциальных предикторов: размер опухоли (см), критерий «N», стадия заболевания, гистологическая форма опухоли, объем оперативного вмешательства, объем лимфодиссекции, интраперикардиальная перевязка сосудов, жалоба на кровохарканье, экспрессия Ki-67, экспрессия Her-2-neu, экспрессия EGFR, экспрессия панцитокератина.

Последним этапом построения шкалы является практическая проверка адекватности значение порогового балла. Подсчитали фактическую частоту смерти от прогрессирования НМКРЛ у больных с суммарным баллом 28 и меньше. Она равна $8,8 \pm 2,7\%$ (примерно 10%). Фактический частота смертей от прогресса НМКРЛ у больных с суммарным баллом более 28 составила $48,9 \pm 4,2\%$ (примерно 50%). Специфичность модели составила 58,9%, чувствительность — 87,3%.

Заключение. Результатом нашего исследования стало создание шкалы, на основании оценки 12 признаков. Данная шкала позволяет объективно говорить о риске развития смерти с определенной долей вероятности. Группа больных с прогностическим баллом более 28 требует проведения тщательного динамического наблюдения с целью выявления раннего рецидива и проведения дальнейшего лечения.

Ключевые слова: прогностическая модель; выживаемость; немелкоклеточный рак лёгких.

The total scale for prognosis of survival patients with early stages of non-small cell lung cancer

O. P. Kolesnik¹, A. I. Shevchenko¹, Y. E. Lyakh², V. G. Gurianov²

¹Zaporozhye state medical university, Ukraine

²The Maxim Gorky Donetsk National medical university, Ukraine

e-mail: kap_kan@mail.ru

Abstract

Introduction. Lung cancer is the main malignant tumor all over the world. On average, six out of ten of patients with lung cancer die within a year of disease progression. The main treatment that offers hope for survival is surgery. However, even in the 25%–60% of patients with I-th stage NSCLC within 2 years of having local recurrence or distant metastasis after surgery.

To improve the outcomes of patients with NSCLC necessary discharge of patients with a poor prognosis that of adjuvant chemotherapy (APHT) would improve survival.

Purpose. The aim of our study was to create a predictive model to identify patients with early-stage NSCLC with poor prognosis.

Materials and methods. The study was conducted in 254 patients with early-stage NSCLC, who were treated between June 2008 and December 2012 at the Department of Thoracic Surgery Zaporozhye Regional Clinical Oncology Center. Based on a complex turn-based statistical methods we established the total point scale prediction of adverse disease course in patients with early-stage NSCLC. The first step in building scale — a list of the variables that are potential predictors we have selected 39 variables.

Result and discussion. Predictors that had a statistical relationship with the dependent variable with the level of significance ($p=0,1$) and fewer were still included in the regression model. As regression model was selected for optimum scaling Regression (Regression with Optimal scaling (CATREG)) (implemented in SPSS 17.0). Thus, taking into account the categorization to the regression model included 12 of the 39 potential predictors: size of tumor (cm), criterion «N», stage of disease, histological form of the tumor, surgery volume, volume of lymphdissection, intrapericardial ligation of vessels, complaint to hemoptysis, Ki-67 expression, expression of Her-2-neu, expression of EGFR, pancytokeratine expression.

The last step of the scale is the practical test adequacy threshold point. It was accounted the actual rate of death from progression of NSCLC patients with a total score of 28 or less. It amounted to $8,8 \pm 2,7\%$ (about 10%). The actual rate of progress NMKRL deaths in patients with a total score of over 28 was $48,9 \pm 4,2\%$ (about 50%). Model specificity was 58,9%, sensitivity — 87,3%.

Conclusion. The result of our study was to create a scale that is based on estimates of 12 signs of the patient can speak objectively about the risk of death by probability. Patients with prognostic score of more than 28 dynamic requires careful monitoring to detect early recurrence and further treatment.

Key words: Prognostic model; Survival; Non small cell lung cancer.

©2014 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2014 Ukrainian Association of Computer Medicine. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.telemed.* Volume 10, Issue 11, 2014, Pages 81–88

<http://uacm.kharkov.ua/eng/index.shtml?e-klininfo-ujournal.htm>

References (21)

References

- Charles L., Soria J.-Ch., Tang X., et al. Prognostic Factors in Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multivariate Analysis of Six Molecular Markers. *J. Clin. Oncol.*, 2004, vol. 22, pp. 4575–4583.
- Chen D.-T., Ying-Lin Hsu, William J. Fulp et al. Prognostic and Predictive Value of a Malignancy-Risk Gene Signature in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, vol. 103, pp. 1859–1870.
- D'Amato T. A. Adjuvant chemotherapy and the role of chemotherapy resistance testing for stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Surg. Clin.*, 2007, vol. 17, pp. 287–299.
- D'Amico T. A., Massey M., James E. Herndon et al. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1999, vol. 117, pp. 736–743.
- Dosaka-Akita H., Hommura F., Mishina T., et al. A Risk-Stratification Model of Non-Small Cell Lung Cancers Using Cyclin E, Ki-67, and ras21: Different Roles of G1 Cyclins in Cell Proliferation and Prognosis. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61, pp. 2500–2504.
- Fedorenko Z. P., Goulak L. O., Gorokh Y. Cancer in Ukraine, 2011–2012. *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*, Kyiv, 2013.
- Gopal R. S., Komaki R. U., Bradley J. et al. Expert Panel on Radiation Oncology-Lung Work Group. Induction and adjuvant therapy for N2 non-small-cell lung cancer. [online publication]. *Reston (VA): American College of Radiology (ACR)*, 2006, 16 p.
- Harpole D. H. Prognostic modeling in early stage lung cancer: an evolving process from histopathology to genomics. *Thorac Surg Clin.*, 2007, vol. 17, pp. 167–173.
- Harpole D. H., Herndon Jr. J. E., Wolfe W. G., et al. A Prognostic Model of Recurrence and Death in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Utilizing Presentation, Histopathology, and Oncoprotein Expression. *Cancer Res.*, 1995, vol. 55, pp. 51–56.
- Hilbe W., Dirnhofer S., Oberwasserlechner F. et al. Immunohistochemical typing of non-small cell lung cancer on cryostat sections: correlation with clinical parameters and prognosis. *J. Clin. Pathol.*, 2003, vol. 56, pp. 736–741.
- Holdenrieder S., Nagel D., Heinemann V., et al. Predictive and prognostic biomarker models in advanced lung cancer. *J. of Clinical Oncology*, 2008, vol. 26, 15p., 19010.
- Konopa K. Do we have markers to select patients for adjuvant therapies of non-small-cell lung cancer? *Annals of Oncology*, 2010, pp. 199–202.
- Leonardus L. R. van der Pijl, Özcan Birim, Menno van Gameren et al. Validation of a prognostic model to predict survival after non-small-cell lung cancer surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2010, vol. 38, pp. 615–620.
- López-Encuentra A., López-Ríos, Conde E., et al. Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in F. nonsmall cell lung cancer. *Our. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp.136–142.
- Park S. Y., Lee H.-S., Jang H.-J. et al. Tumor Necrosis as a Prognostic Factor for Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2011, vol. 91, pp. 1668–1673.
- Raz, D. J. Ray M. R., Kim J. Y., et al. A Multigene Assay Is Prognostic of Survival in Patients with Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2008, vol. 14, pp. 5565–5570.
- Rubio L., Vera-Sempere F. J., Lopez-Guerrero J. A. et al. A Risk Model for Non-small Cell Lung Cancer Using Clinicopathological Variables, Angiogenesis and Oncoprotein Expression. *Anticancer research*, 2005, vol. 25, pp. 497–504.
- Smythe W. R. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest.*, 2003, vol.123, pp. 181–187.
- Williams B. A., Sugimura H., Endo Ch., et al. Predicting Post-recurrence Survival Among Completely Resected Nonsmall-Cell Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg.* 2006, vol. 81, pp. 1021–1027.
- Zeller J. L., Lynn C., Glass R. M. Lung cancer. *JAMA*, 2007, vol. 297, no. 9, p. 1.
- Zhu C-Q, W. Shih, C-H Ling, M-S Tsao. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J. Clin. Pathol.*, 2006, vol. 59, pp. 790–800.

Листування

к.м.н., доцент **О. П. Колесник**
 Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер
 вул. Культурна, 177А, Запоріжжя, 69040, Україна
 тел.: +380 (97) 315 31 78
 ел. пошта: kap_kan@mail.ru