

МОРФОЛОГО-МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РОЛИ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**А.А. Зимичев, М.Б. Пряничникова, Т.А. Федорина,
Т.В. Шувалова, В.Н. Маклаков, Р.С. Низамова, С.Н. Богданов**

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, кафедра урологии,
кафедра патологической анатомии
ГОУ ВПО Самарский государственный технический университет, кафедра высшей математики

Зимичев Александр Анатольевич, канд. мед. наук, ассистент
кафедры урологии СГМУ,
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
тел. 8 (846) 995-79-18,
e-mail: zimichew@mail.ru

Проведено исследование влияния морфологических и морфометрических особенностей рака мочевого пузыря на возникновение рецидива и летального исхода заболевания у однородной группы из 272 больных (степень распространенности $T_{2-3a}N_0M_0$, после комбинированного лечения, включавшего в себя резекцию мочевого пузыря и системную полихимиотерапию). Корреляционно-регрессионный анализ выявил комплекс наиболее весомых независимых морфологических факторов - гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии в стенку мочевого пузыря и морфометрических - количество опухолевых клеток, коллагеновых волокон, эритроцитов и кровеносных сосудов. Данные прогностические факторы положены в основу разработанной математической модели прогноза рака мочевого пузыря и компьютерной программы для оценки прогноза жизни больных раком мочевого пузыря (свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ №2005612134 от 19.08.2005).

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, опухолевые клетки.

MORPHOLOGY MATHEMATICAL ESTIMATION OF THE FACTORS INFLUENCING ON URINARY BLADDER LATE FATE PROGNOSIS

**A.A. Zimichev, M.B. Prianichnikova, T.A. Fedorina, T.V. Shuvalova,
V.N. Maklakov, R.S. Nizamova, S.N. Bogdanov**

Samara State University of Medicine, Urology Chair, Pathoanatomy Chair
Samara State Technical University, Higher Mathematics Chair

The study of the influence of morphologic and morphometric peculiarities of the urinary bladder cancer on the backset and fatal case beginnings has been made. 272 patients of a similar group with the $T_{2-3a}N_0M_0$ prevalence rate after a combined treatment which included the urinary bladder resection together with the systemic poly-chemotherapy have been examined. Correlation and regression analysis has revealed the number of the most important independent morphologic factors among them are the histologic type and the tumor differentiation degree, the invasion depth to the urinary bladder wall. Among morphometric factors are the quantity of tumor cells, of collagen fibers, of red blood cells and blood vessels. These prognostic factors are taken as a basis for the developed mathematical model of urinary bladder cancer prognosis and also for the computer program of the life prognosis estimation of urinary bladder cancer patients. (computer program certificate №2005612134 by 19.08.2005).

The key words: bladder cancer, tumor cells.

Введение

Рак мочевого пузыря – достаточно редкая онкологическая патология, но в структуре заболеваемости насе-

ления злокачественными новообразованиями мочеполовой системы на долю рака мочевого пузыря приходится до 50% всех онкоурологических заболеваний [3,6].

Опухоль отличается большой склонностью к рецидивированию [1]. Вследствие этого в настоящее время поиск критериев прогноза лечения рака мочевого пузыря остается в центре внимания онкоурологии.

Большинство исследователей [2,6,8,9] отмечают, что общепринятая классификация по TNMG не позволяет прогнозировать результаты лечения рака мочевого пузыря. Основополагающими в прогнозе рака мочевого пузыря являются степень опухолевой инвазии и клеточной анаплазии [8]. Сейчас большое распространение получили новые морфометрические, цитометрические, иммуногистохимические и другие методы исследования, позволяющие установить закономерности роста опухоли, определить прогноз и выбрать необходимый объем лечения [2].

Мы попытались оценить прогноз рака мочевого пузыря в зависимости от гистологической формы рака, степени клеточной анаплазии, глубины инвазии опухолевых клеток в стенку мочевого пузыря и в лимфатические и венозные сосуды, а также соотношения элементов паренхимы и стромы в опухоли.

Материалы и методы

Исходными материалами для нашего исследования служили 272 истории болезни пациентов диагнозом «рак мочевого пузыря T2-3aN0M0», а также парафиновые блоки операционного материала этих больных. Всем пациентам выполнено комбинированное органосохраняющее лечение, заключавшееся в проведении неoadъювантной системной полихимиотерапии и выполнении резекции мочевого пузыря в пределах здоровых тканей. Все больные разделены на 2 группы в зависимости от исхода прогноза: благоприятный или неблагоприятный. Благоприятным прогнозом мы считали выживаемость пациента в течение 5 лет с момента лечения и отсутствие рецидива в течение 5 лет после лечения. Для оценки роли морфологических особенностей опухоли на прогноз рака мочевого пузыря изготовлены и изучены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином и пикрофуксином по ван Гизону. В работе использован метод морфометрии с применением компьютерной системы анализа изображений.

Статистическая обработка проводилась на ЭВМ Intel Pentium 4 с использованием специально разработанной прогностической программы в среде Visual basic (Свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ №2005612134 от 19.08.2005). Связь прогностических факторов с результатом лечения рассчитана при помощи коэффициентов парной корреляции и коэффициентов множественной корреляции. Оценка значимости коэффициента корреляции производилась с помощью процедуры проверки статистических гипотез [4,7,10]. Описанные методики позволяли нам определить влияние изучаемых факторов на прогноз рака мочевого пузыря.

Результаты и обсуждение

Для изучения влияния комплекса морфологических факторов на прогноз рака мочевого пузы-

ря создана математическая модель, учитывающая совместное влияние наиболее значимых и весовых факторов. В качестве входящих переменных x_i использованы морфологические (гистологический тип рака и степень дифференцировки; степень инвазии опухолевых клеток) и морфометрические (объемная плотность опухолевых клеток и элементов стромы) информативные признаки. В качестве выходящей переменной принят уровень состояния здоровья пациента. Каждой из входящих и выходящей переменных было присвоено то или иное дискретное числовое значение натурального ряда в соответствии со степенью проявления переменной для каждого пациента.

Вначале были вычислены парные коэффициенты корреляции для всех информационных признаков x_i и выходящей переменной y и исключены наименее информативные признаки – объемная плотность темных и светлых опухолевых клеток, плазмочитов и мышечных волокон. Для определения наличия мультиколлинеарности (существование линейной связи между объясняющими переменными) были рассчитаны коэффициенты корреляции между всеми объясняющими переменными и исключены такие факторы, как инвазия опухолевых клеток в лимфатические и венозные сосуды, количество ядер опухолевых клеток среднеинтенсивной окраски, объемная плотность стромальных элементов, в том числе фибробластов.

Таким образом, всего было использовано 6 признаков ($m = 6$).

При исследовании влияния информативных факторов на выживаемость онкологических больных в работах Иванова О.А. с соавт. [5] было использовано уравнение множественной линейной регрессии. Для его решения необходимо найти значения коэффициентов уравнения множественной линейной регрессии (а). Для этого использован метод наименьших квадратов. В результате получена система линейных алгебраических уравнений, называемая нормальной системой, с $m+1$ неизвестной в матричной форме $X'Xa=X'y$, решение которой $a=(X'X)^{-1}X'y$ и позволит найти неизвестные значения $a_0, a_1, \dots, a_m$, где X – матрица отдельных значений информативных признаков, символ "верхний штрих" означает операцию транспонирования матрицы, символ "-1" означает операцию вычисления обратной матрицы.

МНК-оценки коэффициентов соотношения представлены в таблице 1.

Для характеристики тесноты связи между зависимой величиной y и несколькими независимыми величинами $x_1, x_2, \dots, x_m$ вычисляется коэффициент множественной корреляции [4,7,10], который оказался равным $R_{y.12\dots m}=0,76$ (F наблюдаемая = 6,6; F критическая = 2,3), что практически не отличается от единицы и указывает на высокую тесноту связи между величинами y и $x_1, x_2, \dots, x_m$ и поэтому может служить косвенным оправданием выбора функции в виде уравнения множественной линейной регрессии.

Таблица 1

Коэффициенты соотношения прогностических факторов

Информативный признак	ах
Свободный член (a_0)	1,39
Высокодифференцированный переходноклеточный рак	0,14
Умереннодифференцированный переходноклеточный рак	0,28
Низкодифференцированный переходноклеточный рак	0,42
Переходноклеточный рак с плоскоклеточной метаплазией	0,56
Недифференцированный рак мочевого пузыря	0,70
Неинвазивная опухоль	0,38
Инвазия опухоли в подслизистый слой	0,76
Инвазия опухоли в 1/2 мышечного слоя	1,14
Инвазия опухоли всего мышечного слоя	1,48
Прорастание опухоли за пределы мочевого пузыря	1,90
Количество коллагеновых волокон, (%)	0,025 x %
Количество кровеносных сосудов, (%)	0,034 x %

Изложенная методика может быть использована для прогнозирования состояния здоровья отдельного пациента. Для нахождения прогноза, если коэффициенты $a_0, a_1, \dots, a_m$, найдены по МНК, достаточно в уравнение множественной линейной регрессии подставить отдельные значения признаков пациента в виде вектора x и вычислить $\hat{y}$.

С помощью специально разработанной компьютерной программы для оценки прогноза жизни больных раком мочевого пузыря можно рассчитать прогноз рака мочевого пузыря. Так как значения информативных признаков состоят из значений натурального ряда, а величина прогноза в общем случае не будет принимать целые значения, то можно говорить лишь о попадании в интервал, границы которого равноотстоят от целочисленных значений. Прогноз считается хорошим (безрецидивная выживаемость 10 и более лет), если число находится в интервале 0-2,5; прогноз считается удовлетворительным (безрецидивная выживаемость от 5 до 10 лет), если число находится в интервале 2,5-3,5; прогноз считается сомнительным (выживаемость больного более 5 лет, но возник рецидив заболевания), если число находится в интервале 3,5-4,5; прогноз считается неудовлетворительным (летальный исход в течение 5 лет), если число превышает 4,5.

Заключение

Использование прогностической программы (свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ №2005612134 от 19.08.2005) позволяет рассчитать индивидуальный прогноз для каждого пациента проспективно и разработать комплекс мер по третичной профилактике заболевания и подобрать необходимый объем терапии, учитывающий индивидуальные особенности.

Список литературы

1. Аль-Шукри С.Х., Мамаев Н.Н., Корнеев И.А., Козлов В.В. Прогнозирование срока рецидивирования рака мочевого пузыря с помощью методики серебрения ядрышковых организаторов // Рак мочевого пузыря // Материалы конференции НИИ урологии МЗ РФ. - РнД: Ростовский государственный медицинский университет, 1998. - С. 4.
2. Аничков Н.М., Толыбеков А.С. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. - Алма-Ата, 1987. - 90 с.
3. Журавлев В. Н., Бершадский В.А., Машковцев А.В., Бершадский Я.В. Хирургическое лечение инвазивных форм рака мочевого пузыря. // Рак мочевого пузыря // Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ. - РнД: Ростовский государственный медицинский университет, 1998. - С. 26.
4. Закс Л. Статистическое оценивание. - М.: Статистика, 1976. - 598 с.
5. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Егоров С.Н. Влияние различных факторов на выживаемость онкологических больных // Российский онкологический журнал. - 1997. - № 5. - С. 35-38.
6. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря // Урология. - № 3. - 1997. - С. 25-28.
7. Мацкевич И.П., Свирид Г.П., Булдык Г.М. Теория вероятностей и математическая статистика. - Минск: Вишешая школа, 1996. - 318 с.
8. Райхлин Н.Т., Романенко А.М., Опперман А. Новые морфологические методы в онкологии (на примере опухолей переходного эпителия). - М., 1977. - 134 с.
9. Самсонов В.А. Опухоли мочевого пузыря. - М., 1978. - 110 с.
10. Ферстер Э., Ренц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. - М.: Финансы и статистика, 1983. - 302 с.