

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права
УДК 616.24–006.6-08-036.8.(043.3)

ГАПЕЕНКО
Виталий Васильевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО
I–III СТАДИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО
И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Научный руководитель Курчин Вячеслав Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: Шмак Андрей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией абдоминальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Шепетько Михаил Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится «21» января 2026 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, e-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 389 95 61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «27» ноября 2025 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих злокачественных опухолей. Согласно данным GLOBOCAN 2020, по заболеваемости в мире РЛ занимает 3-е место (22,4 на 100 000 населения, стандарт World) после рака молочной железы и предстательной железы. Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ (стандарт World) в Республике Беларусь в 2020 г. составил 22,1 на 100 000 населения, занимая 3-е место после рака простаты (49,5 на 100 000 населения) и рака молочной железы (47,1 на 100 000 населения). В Беларуси на долю РЛ в структуре смертности в 2020 г. приходилось 16,3%, что соответствует первому ранговому месту [Океанов А.Е. и др., 2021].

Пятилетняя выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после радикального хирургического и комбинированного лечения колеблется в широком диапазоне от 9% до 91% [Rami-Porta R. et al., 2015; Asamura H. et al., 2015]. Прогноз выживаемости после лечения определяется, главным образом, анатомической распространенностью опухолевого процесса, что учитывается международной классификацией TNM [Brierley J.D. et al., 2017]. Однако в классификации TNM учитываются далеко не все факторы, которые могут влиять на выживаемость пациентов. Поэтому, в последние годы для прогноза выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ разработаны номограммы [Zeng Y. et al., 2021; Zhang U-H. et al., 2020; Chansky H-F. et al., 2017], включающие в качестве предикторов критерии pT и pN классификации TNM, а также другие прогностические факторы, такие как пол, возраст, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, влияние которых на выживаемость оценивается противоречиво из-за популяционных различий [Стрункин Д.Ю., 2011; Verschraegen C. et al., 2005]. Кроме того, имеется целый набор других признаков, характеризующих как опухолевое поражение (количество пораженных групп регионарных лимфоузлов, слияние пораженных лимфоузлов в конгломерат), так и функциональный статус пациента (сопутствующие заболевания, послеоперационные осложнения), однако, прогностическое значение каждого из этих признаков остается неясным. Также, существующие номограммы отражают особенности популяций, в которых преобладает такой гистологический тип НМРЛ, как аденокарцинома, в то время, как в белорусской популяции продолжает преобладать плоскоклеточный рак легкого [Курчин В.П., 2022].

Таким образом, разработка метода индивидуального прогнозирования выживаемости при хирургическом лечении пациентов с НМРЛ I–III стадии является актуальной и может способствовать определению оптимальной

тактики лечения операбельных пациентов с НМРЛ с учетом предсказанного прогноза.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертация выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неoadьювантной и адьювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA стадии после хирургического и комплексного лечения» (03.01.2020–31.12.2020 г.), № государственной регистрации 20200381, дата регистрации 25.03.2020, на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 7.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний; экспертиза медицинской помощи, персонифицированная медицина).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–III стадий путем разработки нового метода индивидуального прогноза выживаемости.

Задачи исследования:

1. Выявить прогностическую значимость клинических, морфологических и лабораторных показателей в отношении выживаемости пациентов с НМРЛ I–III стадий после радикального лечения.
2. Определить характер зависимости функции риска у пациентов с НМРЛ после хирургического и комбинированного лечения от основных прогностических факторов, используя регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.
3. Разработать прогностическую модель для расчета выживаемости

пациентов после радикального лечения и провести проверку точности прогноза с использованием модели на тестовой выборке.

4. Построить номограмму для индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов с НМРЛ I–III стадий.

Объект исследования: пациенты с НМРЛ I–III стадий, которые получили радикальное хирургическое и комбинированное лечение в период с 2000 по 2010 г. на базе РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова.

Предмет исследования: прогностические переменные на основании данных клинических, морфологических, диагностических и лабораторных исследований.

Научная новизна

1. Разработана новая прогностическая модель для оценки относительного риска (ОР) смерти у радикально оперированных пациентов с НМРЛ. Принципиальным отличием модели является включение в нее взаимодействия главных эффектов предикторов – размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов, что позволило получить новые данные о влиянии размера опухоли и метастатического поражения регионарных лимфоузлов на выживаемость пациентов.

2. Впервые установлено, что зависимость $\ln(ОР)$ от размера опухоли не является полностью линейной: риск линейно возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, после чего интенсивность его прироста уменьшается по мере увеличения размера опухоли.

3. При моделировании зависимости относительного риска смерти от основных прогностических факторов показано, что при поражении лимфоузлов средостения выживаемость практически не зависит от размера опухоли, и роль главного предиктора играет именно вовлечение медиастинальных лимфоузлов в опухолевый процесс.

4. Разработана номограмма, позволяющая получать индивидуальные оценки выживаемости, и не имеющая аналогов среди номограмм для прогнозирования выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ.

Положения, выносимые на защиту

1. У радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадий зависимость риска смерти в модели Кокса от размера опухоли не является линейной: сначала риск возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, после чего интенсивность его прироста уменьшается. Модель с логарифмически преобразованным размером опухоли (см) лучше отражает влияние размера на выживаемость по сравнению с исходной шкалой

($R^2_{\log} = 0,09$ и $R^2_{\text{исх.}} = 0,07$).

При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов (N1-2) выживаемость пациентов практически не зависит от размера опухоли, но зависит от количества пораженных групп лимфоузлов как N1, так и N2. Переопределение прогностических факторов N1 и N2 с учетом такого поражения повышает прогностическую точность модели.

2. Возраст радикально оперированных пациентов в модели Кокса, имеет U-образную форму связи с выживаемостью: риск смерти высокий в молодом возрасте, далее риск снижается к 54 годам и после увеличивается с возрастом. Трансформации шкалы возраста виде $\ln(\text{возраст} - 54)$, если $\text{возраст} > 54$, или $\ln(54 - \text{возраст})$, если $\text{возраст} \leq 54$, подтверждает прогностическую значимость фактора в модели с учетом таких прогностических факторов, как размер опухоли, наличие инвазии и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (N0-2) ($\beta = 0,1702$; $p = 0,0092$).

3. Разработана прогностическая модель выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии. Модель включает 8 предикторов: размер опухоли, поражение внутригрудных регионарных лимфоузлов, поражение медиастинальных лимфоузлов в виде конгломерата, инвазию опухоли в грудную стенку, возраст, ателектаз доли и более, дыхательную недостаточность II–III степени, тяжелые послеоперационные осложнения и взаимодействие (произведение) размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов.

Модель обладает хорошей дискриминационной способностью: 5-летняя выживаемость в группе с благоприятным прогнозом составила $71,7 \pm 4,9\%$, промежуточным прогнозом – $37,8 \pm 3,8\%$ и неблагоприятным прогнозом – $11,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,000001$). При проверке прогностической эффективности модели на тестовой выборке C-индекс модели составил 0,69, а обобщенный показатель (AUC) соответствия выживаемости прогностическому индексу модели – 0,8, что подтверждает точность прогноза.

4. Разработанная прогностическая модель представлена в виде номограммы для индивидуального прогнозирования 3- и 5-летней выживаемости позволяет получить предсказанные оценки выживаемости в диапазоне от 1% до 90%. Оценки 5-летней выживаемости, полученные с помощью разработанной модели, статистически значимо лучше согласуются с действительными данными по критерию C-индекса по сравнению с 5-летней выживаемостью в зависимости от стадий TNM: 0,69 и 0,66 соответственно ($p < 0,001$).

Личный вклад соискателя

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в выполнении следующих этапов:

- обоснование темы, целей, задач и методологии исследования совместно с научным руководителем В.П. Курчиным;
- аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы;
- участие в операциях и послеоперационное ведение у 35% пациентов, включенных в исследование;
- подготовка публикаций по теме диссертации;
- ведение, лечение пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2);
- обработка документации и создании компьютерной базы данных, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов;
- участие в подготовке инструкции по применению;
- изложение полученных результатов в виде диссертационной работы.

Автором в соавторстве разработаны рационализаторское предложение и инструкция по применению «Метод индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIА стадии при хирургическом и комбинированном лечении», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № 184–1220, дата регистрации 31.03.2021 г. Вклад соискателя – 85%.

Совместно с научным руководителем выполнены статистическая обработка и анализ полученных данных (личный вклад – 85%). Самостоятельно написаны все разделы диссертации, личный вклад – 100%. Результаты исследования представлены в публикациях (5 статей, 7 тезисов материалов научных конференций). Участие в подготовке публикаций – 90% [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на республиканских научно-практических конференциях с международным участием, съездах: VII международный конгресс «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 15–17 июня 2017 г.); научная сессия Белорусского государственного медицинского университета, посвященная Дню белорусской науки, секция «Онкология» «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (г. Минск, 25 января 2018 г.); республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Достижения и перспективы специализированной онкологической помощи в г. Минске» (г. Минск, 15 ноября 2019 г.); республиканская научно-практическая конференция «Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей» (онлайн, 24 декабря 2021 г.).

Результаты диссертации используются в организациях здравоохранения Республики Беларусь – государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», учебный процесс кафедры онкологии БГМУ, БелМАПО, о чем свидетельствуют 4 акта внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 7 тезисов докладов научных конференций, 1 инструкция по применению.

Общий объем опубликованных статей – 2,15 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах текста на русском языке и состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, содержащей аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, и заключения, включающего основные результаты диссертации и рекомендации по практическому применению, списка использованных источников, включающего 252 литературных источника (20 – на русском и 232 – на иностранном языке), 13 публикаций автора. Работа содержит 26 таблиц, иллюстрирована 61 рисунком.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужила база данных с клиническими, морфологическими, лабораторными данными и результатами наблюдения за 697 радикально оперированными пациентами с НМРЛ I–III стадии за период с 2000 по 2010 г. Исследованы клинические, лабораторные, морфологические, ультразвуковые, рентгенологические показатели пациентов с НМРЛ I–III стадии до и после специального лечения. В исследование включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: возраст пациентов от 25 до 80 лет, статус пациента по шкале Карновского 70% и более, морфологически верифицированный диагноз НМРЛ, распространенность опухолевого процесса по системе TNM 8 для рака легкого – T1-4N0-2M0 IA–III стадии, проведенное радикальное хирургическое лечение (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов

Показатели	Количество пациентов (%)
T1	91 (13,1)
T2	480 (68,9)
T3	126 (18,0)
N0	248 (35,6)
N1	185 (26,5)
N2	264 (37,9)
Клинико-анатомическая форма	
центральный	355 (50,9)
периферический	342 (49,1)
Кол-во пораженных групп лимфоузлов	
N1	185 (100)
1 группа	74 (40,0)
2 группы	52 (28,1)
3 и более	58 (31,9)
N2	264 (100)
1 группа	119 (45,1)
2 группы	78 (29,5)
3 и более	67 (25,4)
«Перескакивающие» метастазы	37 (5,3)
Метастазы в лимфоузлах по типу «конгломерат»	62 (8,9)
Гистологический тип:	
эпидермоидный	482 (69,2)
аденокарцинома	164 (23,5)
адено-эпидермоидный	25 (3,6)
крупноклеточный	26 (3,7)
Объем операции:	
пульмонэктомия	362 (51,9)
билобэктомия	29 (4,2)
лобэктомия	311 (43,9)
Инвазия опухоли:	
средостение	46 (6,6)
грудная стенка	28 (4,0)
Проведенное комбинированное лечение (пациенты):	214 (30,7)
адьювантная полихимиотерапия	144 (20,7)
адьювантная лучевая терапия	70 (10,0)

Общая выборка из 697 пациентов с НМРЛ с помощью случайных чисел разбивалась на 2 выборки: обучающую (349 пациентов) и тестовую (348 пациентов). Средний возраст пациентов составил 59,9 (28–79) лет. Средний размер опухоли составлял 4,3 (0,8–11,8) см.

Предварительный отбор прогностических факторов осуществлялся путем оценки их влияния на 5-летнюю выживаемость пациентов с НМРЛ методом Каплана-Майера. Затем проводился одномерный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, в котором моделировалась оптимальная функциональная форма связи количественных переменных (размера опухоли и возраста).

Для построения прогностической модели выполнялся многомерный регрессионный анализ Кокса.

После создания модели проводилась оценка ее соответствия пропорциональности рисков и проверка на тестовой выборке. После валидации модели строилась номограмма для прогнозирования 3– и 5-летней выживаемости.

Статистические методы, использованные в исследовании

Характеристики пациентов представлены как количественными, так и качественными (номинальными) признаками. Количественные данные при нормальном распределении представлялись в виде $M \pm sd$, где M – среднее выборочное, sd – стандартное отклонение, в противном случае указывалась медиана. Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический тест Манна-Уитни.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных и относительных долей.

Для проверки связи между двумя категориальными переменными в таблицах сопряженности использовался критерий хи-квадрат.

Расчет выживаемости проводился методом Каплана-Майера [Kaplan E.L. et al., 1958]. Для сравнения выживаемости в группах применялся логарифмически ранговый критерий.

Для отбора прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов после лечения, применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса [Cox D.R., 1972].

За критическое значение уровня значимости p при проверке нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями в сравниваемых группах принималась величина 0,05.

Для создания базы данных использовалась программа Visual FoxPro v.7. Статистический анализ проводился с использованием программ SPSS Statistics 17.0, R v.4.2.3 с пакетами «survival», «rms», «survivalROC», «survminer» и программы Stata/MP 13.0 for Windows с ado-файлом «stcoxgrp».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Факторы прогноза выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого после хирургического и комбинированного лечения (однофакторный анализ)

В результате однофакторного анализа по Каплану-Майеру из клинических, лабораторных и морфологических признаков были выявлены 14 показателей, которые продемонстрировали влияние на выживаемость пациентов с НМРЛ I–III стадии после хирургического и комбинированного лечения (таблица 2).

Таблица 2 – Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от клинико-лабораторных показателей пациентов с НМРЛ

Показатели	5-летняя выживаемость, %	Уровень значимости, p
Клинико-анатомическая форма опухоли – периферическая – центральная	46,4±2,7 33,2±2,5	0,001
Размер опухоли, см ≤ 3 >3	58,7±4,2 34,1±2,0	0,0001
Инвазия опухоли – Нет – Перикард – Грудная стенка	42,2±2,0 19,3±5,9 3,6±3,5	0,001
Наличие ателектаза не менее доли – Нет – Есть	46,6±3,5 27,0±3,8	0,001
Поражение регионарных лимфоузлов N0 N1 N2	57,9±3,1 39,8±3,7 20,8±2,5	0,0001 0,0001
N2 в виде конгломерата – Нет – Есть	23,8±3,0 10,6±4,0	0,014
Объем оперативного вмешательства – Лобэктомия – Более лобэктомии	51,9± 2,9 29,9±2,3	0,001
Дыхательная недостаточность II–III степени – Нет – Есть	41,2±2,0 15,2±5,1	0,001
Послеоперационные осложнения – Нет – Есть	40,1±1,9 12,3±6,6	0,002
Возраст ≤ 60 >60	40,3±2,2 35,4±3,4	p=0,07
Пол – Женский – Мужской	53,5 ±6,6 37,8±1,9	0,018
Росто-весовой индекс ≤ 0,4 > 0,4	46,9±2,9 36,4±2,4	0,001
СОЭ, мм/час ≤ 26 > 26	47,1±2,5 29,1±2,8	0,001
Нб, г/л ≤ 140 > 140	38,0±1,9 58,9±6,5	0,006
Пациенты с хирургическим лечением (N2) Пациенты с адъювантной полихимиотерапией Пациенты с адъювантной лучевой терапией	22±5,9 22,8±3,8 19,8±4,8	0,51

Моделирование зависимости риска смерти пациентов с немелкоклеточным раком легкого после хирургического и комбинированного лечения от основных прогностических факторов

Для определения функциональной связи натурального логарифма ОР (ln ОР) в регрессионной модели Кокса от размера опухоли Т в см проводилась визуальная оценка этой зависимости на графике (рисунок 1) и сравнение статистических показателей (LR теста, ВIC, AIC) моделей с разным представлением Т (линейно, ограниченным кубическим сплайном (4 ядра, 3

df) и $\log_{10}(T)$). Модель с логарифмически трансформированной переменной T имеет более высокое значение LR теста ($\chi^2 = 28,6$) и меньшее значение BIC (2264,8) по сравнению с исходным T ($\chi^2 = 26,0$ и BIC = 2267,3). На рисунке 1 кривая для модели с $\log_{10}(T)$ почти совпадает с кривой для модели со сплайном, и хотя значение LR теста для последней немного выше ($\chi^2 = 29,3$), но высокое значение BIC (2275,8) говорит в пользу модели с $\log_{10}(T)$. Модель с нетрансформированной T завышает оценки риска для опухолей менее 3 см и более 6 см.

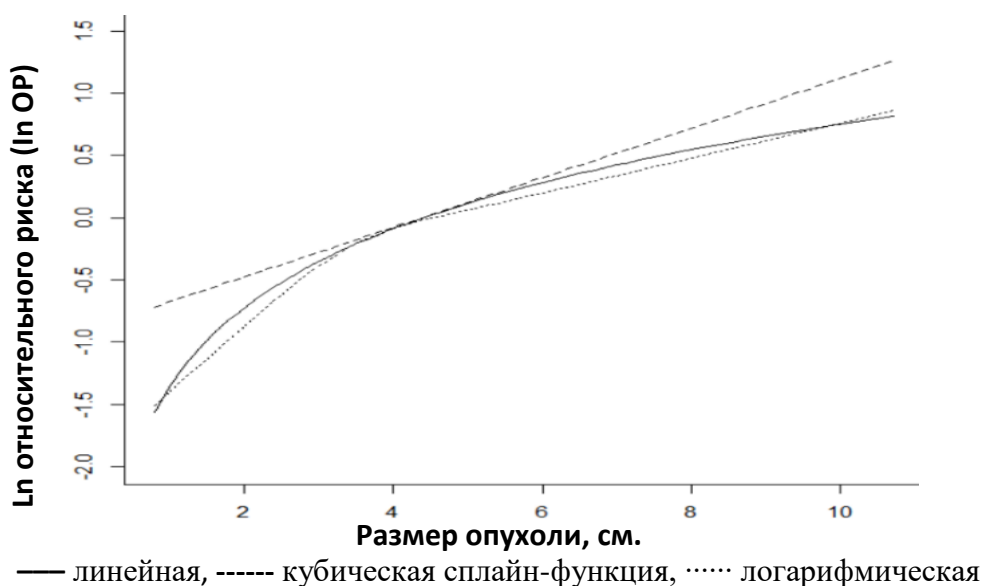


Рисунок 1 – Зависимость ln относительного риска от размера опухоли T (см)

Оптимальной была признана логарифмическая трансформация размера опухоли.

Зависимость риска смерти пациентов от поражения регионарных лимфоузлов (N0-2)

При введении в модель параметров размера опухоли T в см и N (0,1,2) все коэффициенты β являются статистически значимыми (таблица 3).

Таблица 3 – Модель Кокса с T и N

Предиктор	β	OR= e^β	Уровень значимости, p
$\log_{10}(T)$	1,5916	4,9116	<0,0001
N=1	0,3388	1,4032	0,0169
N=2	0,8511	2,3422	<0,0001

Для рассмотрения совместного влияния предикторов на риск смерти, в модель было введено их взаимодействие в виде произведения $\log_{10}(T) \times N$ (таблица 4).

Таблица 4 – Модель Кокса со взаимодействием T и N

Предиктор	β	OR= e^β	Уровень значимости, p
log10(T)	2,5065	12,2619	<0,0001
N=1	0,1804	1,4033	0,7265
N=2	2,2328	9,3259	<0,0001
log(T) x N=1	0,0719	1,0745	0,9269
log(T) x N=2	-2,2577	0,1045	0,0014

Оказалось, что риск смерти для пациентов с N0 и N1, имеющих одинаковый размер опухоли, статистически значимо не различается.

Таким образом, влияние N1 на относительный риск в модели без взаимодействия обусловлено более высоким удельным весом опухолей большего размера в этой группе пациентов по сравнению с пациентами с N0.

Действительно, в группе пациентов с N0 средний размер опухоли составил $3,5 \pm 1,6$ см, а с N1 – $4,9 \pm 1,9$ см ($p < 0,001$). В связи с этим, категория N была трансформирована в переменную NN: 0 – лимфоузлы не поражены или поражены только 1–2 группы лимфоузлов N1, 1 – поражены 3 и более групп лимфоузлов N1 или поражены 1–2 группы лимфоузлов N2 и 2 – поражены 3 и более групп лимфоузлов N2.

Наибольший риск смерти имеют пациенты с поражением 3 и более групп медиастинальных лимфоузлов (NN = 2). При NN = 0 риск возрастает в среднем на 30,9% на 1 см увеличения опухоли в размере, а при NN = 1 и NN = 2 – всего на 1,6% и 5,2% соответственно (рисунок 2).

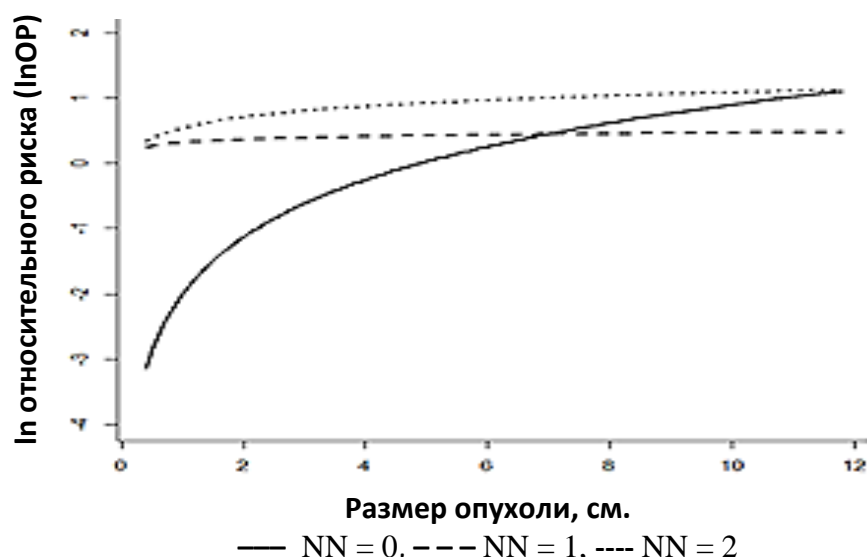


Рисунок 2 – Зависимость логарифма относительного риска смерти от размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов

Таким образом, lnOR практически не зависит от размера опухоли при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах.

Возраст как прогностический фактор

Переменная «возраст» рассматривалась как количественная величина. Форма функциональной связи $\ln OR$ и возраста исследовалась при моделировании этой зависимости линейно от возраста, ограниченным кубическим сплайном (4 ядра, 3 df) и, после визуальной оценки графического представления последней модели, – логарифмической трансформацией переменной «возраст» в виде $\ln(|\text{возраст} - 54|)$ (рисунок 3).

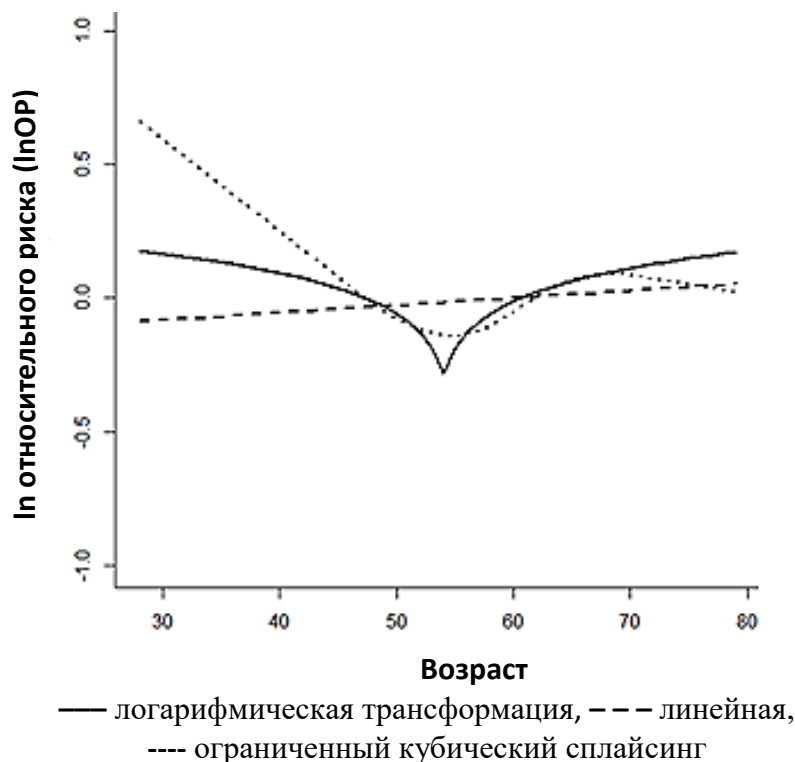


Рисунок 3 – Моделирование функциональной связи возраста и \ln относительного риска

Из этих моделей только в последней предиктор «возраст» был статистически значим ($\beta = 0,1393$; $p = 0,0290$). Связь возраста с \ln относительного риска U-образную форму: относительный риск – самый высокий в молодом возрасте и снижается к 54 годам, после чего снова возрастает.

Влияние пола пациента на риск смерти

В одномерной модели переменная «пол» имеет статистически значимый коэффициент $\beta = 0,4660$ ($p = 0,0191$). Однако при введении в модель основных независимых предикторов выживаемости, как размер опухоли T и трансформированную переменную NN «поражение регионарных лимфоузлов» коэффициента β при переменной «пол» становится статистически незначимым ($p = 0,0835$).

Индивидуальное прогнозирование выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого после хирургического и комбинированного лечения (многофакторный анализ)

После отбора возможных переменных-предикторов в обучающей выборке была построена прогностическая модель выживаемости, включавшая 8 параметров и взаимодействие T и N (таблица 5).

Таблица 5 – Окончательная модель Кокса с 8 переменными и одним взаимодействием

Предиктор	β	P	OR = e^β
log(T)	2,7294	< 0,0001	15,1724
NN = 1	2,1752	0,0006	8,7804
NN = 2	2,7009	0,0017	14,8808
Конгломерат л/у	0,4911	0,0223	1,6339
Инвазия структур	0,7827	0,0102	2,1828
Возраст	0,0274	0,0124	1,0278
Ателектаз	0,4059	0,0070	1,5007
Послеоперационные осложнения	0,1442	0,0001	3,1366
Дыхательная недостаточность	0,7291	0,0016	2,0727
T×NN = 1	-2,7970	0,0029	0,0610
T×NN = 2	-2,8466	0,0292	0,0581

Пропорциональность рисков была проверена для каждого предиктора, и общий тест ($p = 0,2$) с использованием скалированных остатков Шенфильда поддерживают допущение о пропорциональности рисков в модели.

Модель хорошо разграничивает пациентов с высоким и низким риском смерти.

В группе с благоприятным прогнозом общая 5-летняя выживаемость составила $73,4 \pm 4,9\%$, а при неблагоприятном прогнозе – $10,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,0001$). С-индекс модели составил 0,69.

Разработанная прогностическая модель представлена в виде номограммы, позволяющей получать прогнозируемые оценки 3– и 5-летней выживаемости (рисунок 4).

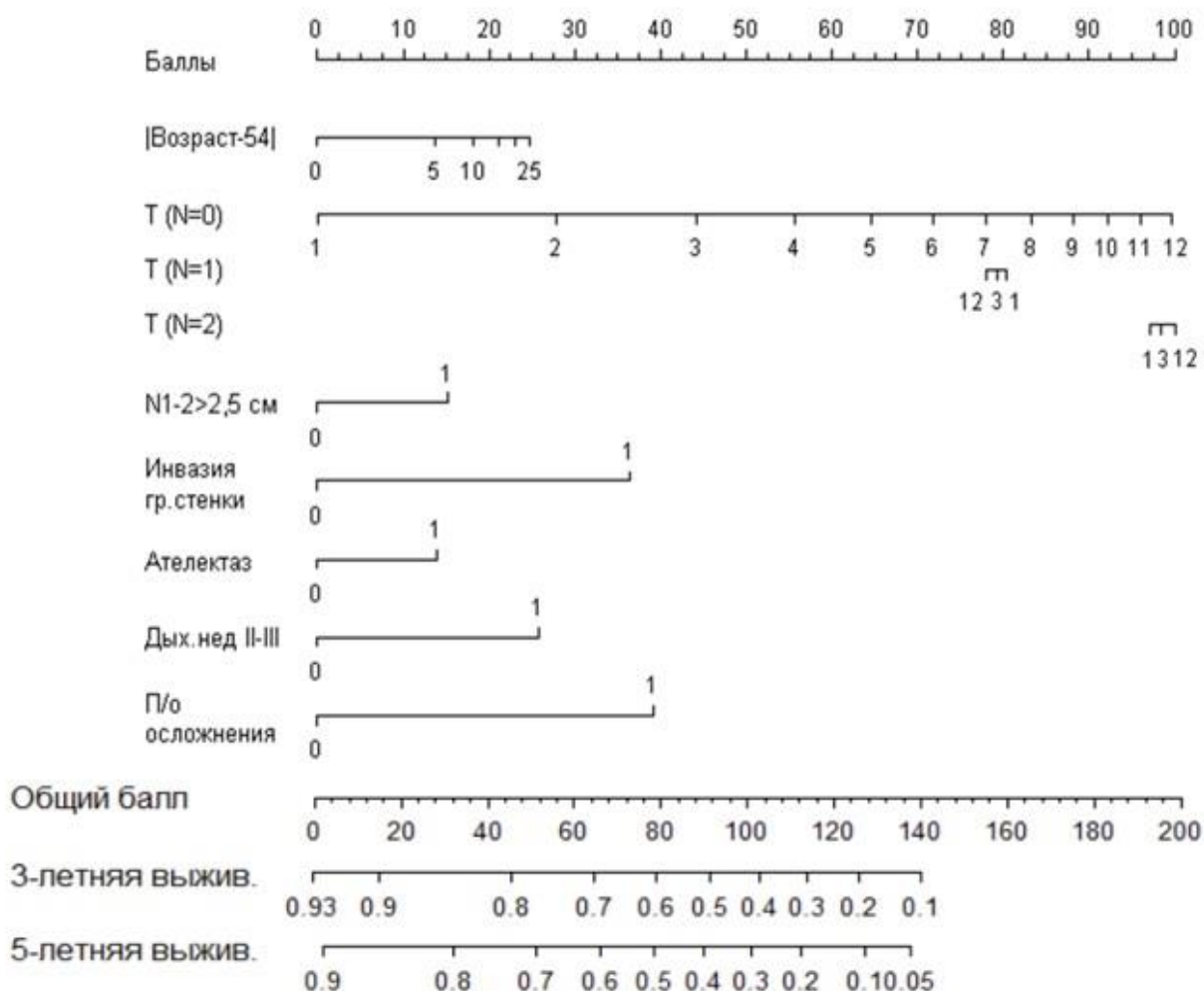


Рисунок 4 – Номограмма для прогнозирования индивидуальной выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии

Прогностическая модель более точно определяет прогноз внутри стадий TNM, так как модель включает дополнительные прогностические факторы помимо анатомических критериев. Прогнозируемые оценки 5-летней выживаемости статистически значимо лучше согласуются с наблюдаемой выживаемостью по критерию С-индекса при сравнении с 5-летней выживаемостью в зависимости от стадий TNM (IA1, IA2, IA3, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB): 0,69 и 0,65 соответственно ($p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработана новая прогностическая модель Кокса для оценки выживаемости радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий ($p_{\chi^2 \text{ модели}} < 0,00001$). Модель включает 8 предикторов: размер опухоли, поражение внутригрудных регионарных

лимфоузлов, поражение медиастинальных лимфоузлов в виде конгломерата, инвазия опухоли в грудную стенку, возраст, ателектаз не менее доли, дыхательная недостаточность II–III степени, тяжелые послеоперационные осложнения. Модель включает, также, взаимодействие (произведение) размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов. С-индекс модели составил 0,69, а обобщенный показатель (AUC) соответствия выживаемости прогностическому индексу модели при ROC анализе – 0,76, что подтверждает точность прогноза [1-А, 2-А, 5-А, 11-А, 13-А].

2. Установлено, что зависимость риска смерти пациентов с НМРЛ I–III стадии после радикальной операции от размера опухоли не является линейной: риск возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, после чего интенсивность его прироста уменьшается с каждым см увеличения размера опухоли, а после 6 см риск увеличивается незначительно. Модель с логарифмически трансформированным T имеет более высокое значение LR теста ($\chi^2 = 28,6$) и меньшее значение BIC (2264,8) по сравнению с исходным T ($\chi^2 = 26,0$ и BIC = 2267,3).

Прогностическая роль возраста пациентов определяется U-образной формой связи с выживаемостью: риск смерти – высокий в молодом возрасте, далее риск снижается к 54 годам и после увеличивается с возрастом. Прогностическая значимость этого фактора подтверждается в модели с учетом таких предикторов, как размер опухоли, наличие инвазии и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (N0-2) ($\beta = 0,1702$; $p = 0,0092$) [4-А, 8-А, 10-А, 12-А].

3. С помощью регрессионного анализа Кокса были получены новые данные об отсутствии самостоятельной прогностической роли поражения лимфоузлов N1 (TNM классификации), влияние которого опосредовано через увеличение размера опухоли при N1 (средний размер = $4,8 \pm 1,9$ см) по сравнению с N0 (средний размер = $3,5 \pm 1,6$ см, $p < 0001$). Количество пораженных групп лимфоузлов, как при N1, так и при N2 определяет различный прогноз, и должно учитываться при создании прогностических моделей выживаемости [3-А, 6-А, 8-А, 9-А].

4. Было установлено, что функция ln относительного риска практически не зависит от размера опухоли при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах: риск возрастает в среднем от исходного на 1 см увеличения опухоли в размере при NN = 1 и NN = 2 всего на 1,6% и 5,2% соответственно, но зависит от количества пораженных групп лимфоузлов как N1, так и N2. Переопределение прогностических факторов N1 и N2 с учетом такого поражения повышает прогностическую точность модели [3-А, 8-А, 9-А, 11-А].

5. На основе разработанной прогностической модели рассчитана номограмма для индивидуального прогнозирования 3– и 5-летней

выживаемости, которая позволяет получить предсказанные оценки выживаемости в диапазоне от 1% до 93%. Точность прогноза подтверждается совпадением прогнозируемых оценок 3- и 5-летней выживаемости с наблюдаемыми оценками выживаемости по Каплану-Мейеру и хорошим разграничением пациентов по прогнозу: 5-летняя выживаемость в группе с благоприятным прогнозом составила $71,7 \pm 4,9\%$, промежуточным прогнозом – $37,8 \pm 3,8\%$ и неблагоприятным прогнозом – $11,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,000001$). Прогнозируемые оценки 5-летней выживаемости статистически значимо лучше согласуются с наблюдаемой выживаемостью по критерию С-индекса при сравнении с 5-летней выживаемостью в зависимости от стадий TNM (IA1, IA2, IA3, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB): 0,69 и 0,65 соответственно ($p < 0,0001$) [2-A, 7-A, 13-A].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Прогноз выживаемости следует определять у всех операбельных пациентов, что позволяет врачу информировать пациента об индивидуальном ожидаемом отдаленном результате лечения.

2. При наличии высокого операционного риска, неблагоприятный прогноз отдаленных результатов, полученный с помощью номограммы, служит дополнительным аргументом в пользу выбора альтернативного химиолучевого лечения.

3. У функционально операбельных пациентов с неблагоприятным прогнозом, если планируется хирургическое вмешательство, должны рассматриваться нео- и адьювантная химиотерапия и послеоперационная лучевая терапия или альтернативное химиолучевое лечение в соответствии с клинической ситуацией.

Разработанный метод изложен в инструкции по применению «Метод индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадии при хирургическом и комбинированном лечении» [13-A] и внедрен в практическую деятельность в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова», учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», учебный процесс кафедры онкологии БГМУ, БелМАПО.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Список публикаций соискателя ученой степени

1-А. Курчин, В. П. Возраст как прогностический фактор у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко // Онколог. журн. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 12–18.

2-А. Курчин, В. П. Прогнозирование индивидуальной выживаемости радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основе номограммы / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко // Онколог. журн. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 119–129.

3-А. Курчин, В. П. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов как прогностический фактор у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко // Онколог. журн. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 47–57.

4-А. Курчин, В. П. Размер опухоли как прогностический фактор у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко, Т. Б. Ипатий // Онколог. журн. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 7–16.

5-А. Курчин, В. П. Влияние пола на риск смерти радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко, Т. А. Кузнецова // Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 144–156.

Тезисы докладов

6-А. Гапеенко, В. В. Сравнительная прогностичность 6-й и 7-й редакций pTNM классификации немелкоклеточного рака легкого / В. В. Гапеенко, В. П. Курчин // IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 504.

7-А. Гапеенко, В. В. Разработка номограммы для прогнозирования индивидуальной выживаемости радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. В. Гапеенко, В. П. Курчин // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь : материалы посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 17–18.

8-А. Гапеенко, В. В. Влияние размера опухоли на относительный риск смерти радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. В. Гапеенко, В. П. Курчин // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь : материалы посвящ. 100-летию Н. Н. Александрова,

Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 18.

9-А. Гапеенко, В. В. Прогноз выживаемости радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIА стадии в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов / В. В. Гапеенко, В. П. Курчин // XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Казань, 23–25 апр. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Езраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 175.

10-А. Гапеенко, В. В. Влияние возраста на выживаемость радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIА стадии / В. В. Гапеенко, В. П. Курчин // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы, посвящ. 60-летию каф. онкологии БелМАПО, Минск, 12 нояб. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. на CD-ROM. – С. 14.

11-А. Гапеенко, В. В. Моделирование эффекта размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов N1-2 на выживаемость радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в регрессионном анализе Кокса / В. В. Гапеенко, В. П. Курчин // Актуальные вопросы онкологии : тез. докл. науч.-практ. конф., Минск, 24 дек. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3, прил. на CD-ROM. – С. 5–6.

12-А. Курчин, В. П. Пол и выживаемость радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований [Электронный ресурс] : матер. Республиканской научно-практ. конф., посвящ. 75-летию онкологической службы Витебской области / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Витебский обл. онкол. диспансер [редколлегия: Н. Г. Луд и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2022. – 1 электронный оптический диск (CD-ROM).

Инструкции по применению

13-А. Метод индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIА стадии при хирургическом и комбинированном лечении : инструкция по применению № 184–1220 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.03.2021 / сост.: В. П. Курчин, В. В. Гапеенко. – Минский р-н, 2021. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ

Гапеенка Віталь Васільевіч

Прагназаваанне індывідуальнай выжывальнасці пацыентаў з нядробнаклетачным ракам лёгкага I–III стадый пасля хірургічнага і камбінаванага лячэння

Ключавыя словы: нядробнаклетачны рак лёгкага, прагнастычныя фактары, рэгрэсійны аналіз прапарцыянальных рызык Коксу, намаграма, індывідуальная выжывальнасць пацыентаў.

Мэта даследавання: распрацаваць метады індывідуальнага прагнозу выжывальнасці пацыентаў з нядробнаклетачным ракам лёгкага I–III стадый пасля хірургічнага і камбінаванага лячэння.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя і статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. У шматмерным рэгрэсійным аналізе Коксу толькі 8 зменных з'яўляліся незалежнымі прэдыктарамі, рэгрэсійныя каэфіцыенты β якіх былі статыстычна значнымі на ўзроўні $p < 0,05$: памер пухліны, паражэнне ўнутрыгрудных рэгіянарных лімфавузлоў, паражэнне медыястынальных лімфавузлоў у выглядзе кангламерату, узрост, атэлектаз не менш за долю, дыхальная недастатковасць, цяжкія пасляоперацыйныя ўскладненні. Створана прагнастычная мадэль Коксу. Паказана, што прадказаныя імавернасці для 3– і 5-выжывальнасці дакладныя, і могуць выкарыстоўвацца для прагнозу выжывальнасці радыкальна аперыраваных пацыентаў з нядробнаклетачным ракам лёгкага.

Створаная прагнастычная мадэль была прадстаўлена ў выглядзе намаграмы, якая дазваляе ажыццяўляць індывідуальны прагноз 3– і 5-гадовай выжывальнасці пацыентаў. Калібровачныя графікі прадказанай і назіранай выжывальнасці пацыентаў прадэманстравалі дакладнасць прадказаных адзнак. Электронная версія намаграмы дазваляе атрымліваць даверныя інтэрвалы да прадказаных імавернасцей. Клінічная значнасць створанай намаграмы заключаецца ў тым, што і пацыент, і ўрач зараз маюць магчымасць атрымаць дакладныя адзнакі прагназуемай 3– і 5-гадовай выжывальнасці і ўлічваць іх пры планаванні лячэння.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у анкалагічных і таракальных аддзяленнях, на амбулаторна-паліклінічным этапе ў профільных аддзяленнях.

Галіна прымянення: анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Гапеенко Виталий Васильевич

Прогнозирование индивидуальной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий после хирургического и комбинированного лечения

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, прогностические факторы, регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, номограмма, индивидуальная выживаемость пациентов.

Цель исследования: разработать метод индивидуального прогноза выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий после хирургического и комбинированного лечения.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные и статистические.

Результаты исследования и их новизна. В многомерном регрессионном анализе Кокса только 8 переменных являлись независимыми предикторами, регрессионные коэффициенты β которых были статистически значимыми на уровне $p < 0,05$: размер опухоли, поражение внутригрудных регионарных лимфоузлов, поражение медиастинальных лимфоузлов в виде конгломерата, инвазия опухоли в грудную стенку, возраст, ателектаз не менее доли, дыхательная недостаточность, тяжелые послеоперационные осложнения. Создана прогностическая модель Кокса. Показано, что предсказанные вероятности для 3– и 5-летней выживаемости точны, и могут использоваться для прогноза выживаемости радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Созданная прогностическая модель была представлена в виде номограммы, позволяющей осуществлять индивидуальный прогноз 3– и 5-летней выживаемости пациентов. Калибровочные графики предсказанной и наблюдаемой выживаемости пациентов продемонстрировали точность предсказанных оценок. Электронная версия номограммы позволяет получать доверительные интервалы к предсказанным вероятностям. Клиническая значимость созданной номограммы заключается в том, что и пациент, и врач теперь имеют возможность получить точные оценки прогнозируемой 3– и 5-летней выживаемости и учитывать их при планировании лечения.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуется использовать в онкологических и торакальных отделениях, на амбулаторно-поликлиническом этапе в профильных отделениях.

Область применения: онкология.

SUMMARY

Gapeenko Vitaly Vasilievich

Prediction of individual survival of patients with non-small cell lung cancer stages I–III after surgical and combined treatment

Keywords: non-small cell lung cancer, prognostic factors, Cox proportional hazards regression analysis, nomogram, individual patient survival.

Objective: to develop a method for individual prediction of survival of patients with stage I-III non-small cell lung cancer after surgical and combined treatment.

Methods: clinical, laboratory, instrumental and statistical.

Results and innovations. In Cox's multivariate regression analysis, only 8 variables were independent predictors, whose regression coefficients β were statistically significant at the $p < 0.05$ level: tumor size, involvement of intrathoracic regional lymph nodes, involvement of mediastinal lymph nodes in the form of a conglomerate, tumor invasion into the chest wall, age, at least a fraction of atelectasis, respiratory failure, severe postoperative complications. A predictive Cox model has been created. It has been shown that the predicted probabilities for 3– and 5-survival are accurate and can be used to predict the survival of radically operated patients with non-small cell lung cancer.

The created prognostic model was presented in the form of a nomogram, which allows for an individual prediction of 3– and 5-year survival of patients. Calibration plots of predicted and observed patient survival demonstrated the accuracy of the predicted estimates. The electronic version of the nomogram allows you to obtain confidence intervals for the predicted probabilities. The clinical significance of the created nomogram lies in the fact that both the patient and the doctor now have the opportunity to obtain accurate estimates of the predicted 3– and 5-year survival rates and take them into account when planning treatment.

Recommendations for use: the results obtained are recommended to be used in oncology and thoracic departments, at the outpatient stage in specialized departments.

Scope: oncology.

ГАПЕЕНКО
Виталий Васильевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО
I–III СТАДИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО
И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 – онкология

Подписано в печать 20.11.2025. Формат 60x84¹/₁₆. Печать цифровая.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,42. Уч.-изд. л. 1,35.
Тираж 70 экз. Заказ 104.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, г. Минск.
Тел. (+375 17) 293 28 10. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: zav_izdat@nlb.by.