УДК 519.246.8:[616.036.8:616-006.04-055.2]-047.72
DOI https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-3-2

Прогнозування виду оперативного втручання у хворих на рак грудної залози за даними маммографічного обстеження

Н.В. Ковтун[1], І.М. Мотузюк[2], Р.О. Ганжа[1], О.І. Сидорчук[2], А.С. Крахмалева[3], Л.П. Крахмалева[3], Є.В. Костюченко[2]

Київський національний університет імені Тараса Шевченка[1], м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця[2], м. Київ
Національний інститут раку[3], м. Київ

У всьому світі рак грудної залози (РГЗ) є найбільш поширеним раком у жінок. Показники захворюваності в усьому світі коливаються від 19,3 на 100 тис. жінок у Східній Африці до 89,7 у Західній Європі (ВОЗ, 2017). Щорічно в світі від РГЗ реєструється близько півмільйона смертей, що робить цю хворобу найпоширенішою причиною жіночої смерті від раку як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [3, 10].

Хоча в останнє десятиліття досягнуто значних успіхів у дослідженні та лікуванні РГЗ, залишаються значні прогалини у запровадженні цих досягнень у повсякденну практику. Найчастіше органозберігаюче оперативне лікування з променевою терапією є оптимальним вибором хірурга, оскільки забезпечує подібні результати зпівставні з мастектомією [17, 29]. Клінічні засоби прийняття рішень для підтримки індивідуалізованого лікування можуть впливати на вибір втручання [4]. Проте, у значної кількості пацієнтів для досягнення покращеної загальної виживаності на ранній стадії РГЗ виконується мастектомія, оскільки залишається невловимим індивідуальний ризик рецидиву хвороби та чутливості до втручання. Огляд останніх досліджень показав, що більший відступ від краю резекції при інвазивній злоякісній пухлині не сприяє зниженню частоти місцевого рецидиву [25]. Деякі вчені мають подібні погляди, які свідчать – наявні докази не підтверджують, що більш широкі хірургічні межі без раку знижують ризик місцевого рецидиву після лампектомії при інвазивному РГЗ [24].

Незважаючи на переконливі докази переваг органозберігаючої хірургії грудної залози (BCS, breast-conserving surgery), більшість жінок продовжує обирати мастектомію [4, 12]. Широке впровадження біопсії сигнального лімфовузла (SLNB, sentinel lymph node biopsy) істотно зменшує відсоток післяопераційних ускладнень, в тому числі лімфостаз верхньої кінцівки [21]. Свенсон і Ринеарсон встановили, що видалення додаткової тканини погіршує естетичний результат, тоді як знаходження позитивного краю резекції не обов'язково є достовірним показником раку, що залишається [14].

Тим не менше, адекватність визначення гістологічної чистоти резекції є необхідною складовою BCS [14]. Край резекції, який хірург приймає як «чистий» для хірургічного втручання, широко варіює [15, 25, 30]. Морфологи не мають консенсусу щодо відступу від видимого краю пухлини для досягнення чистоти країв резекції і це призводить до значних відмінностей у клінічній практиці [3].

Персоналізація лікування дозволяє уникнути радіаційно-індукованої токсичності на пізніших стадіях [8]. Використовуючи вибірку, що включала 16643 пацієнтів I і II стадії РГЗ, продемонстровано, що предиктори BCS часто не відповідають тим, які пропонуються у протоколі [12]. Відмова від практики звичайних хірургічних меж або інших довільних меж може значно зменшити витрати на охорону здоров'я, а також одночасно поліпшити косметичні результат BCS [28].

Необхідність об'єктивної та конкретної інформації для прийняття рішень для пацієнта широко представлена в публікаціях [7, 20]. Наша робота представляє собою «тераностичний» інструмент [19], підхід, який ніколи раніше не досліджувався, що дозволяє хірургам визначати оптимальні обсяги видалення тканини грудної залози. Крім того, доведена ефективність маммографічного скринінгу у зниженні смертності від раку грудної залози [2, 5, 6, 9, 26, 27, 29].

Матеріал та методи дослідження

У дослідження включено 74 пацієнтки з I-IIIC стадіями раку грудної залози, що лікувались

у відділенні пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку. Класифікація поширення пухлин проводилась згідно рекомендацій Американського об'єднаного комітету з раку.

Маммографія виконувалась в двох проекціях (краніо-каудальній та сагітальній), оцінювалися наступні рентгенологічні характеристики:

локалізація пухлини за квадрантами (верхньо-зовнішній, верхньо-внутрішній, нижньо-внутрішній, нижньо-зовнішній, варіанти на межі двох квадрантів або розташування пухлини по всій молочній залозі);

форма пухлини (кругла, неправильна, поліморфна);

контури пухлини (бугристі, тяжисті, дрібнозубчасті, поліциклічні);

чіткість контурів пухлини (чіткі, нечіткі);

структура пухлини (однорідна, неоднорідна);

вираженість інфільтративного росту (локальний, маловиражений, помірновиражений, сильновиражений, відсутній);

наявність набряку;

наявність симптомів втягування соска;

наявність «доріжки» до соска;

наявність симптомів інвазії пухлини у великий грудний м'яз;

мамографічна щільність грудної залози (вузловий фіброаденоматоз, дифузний фіброаденоматоз, відсутній);

коефіцієнт ураження грудної залози – розмір пухлини відносно об'єму грудної залози.

Вказані вище ознаки враховувалися як фактори, які збільшують розмір ураженої паренхіми грудної залози, що необхідно видалити під час оперативного втручання.

Математичною основою розрахунку коефіцієнту ураження виступали дані маммографічного обстеження в результаті якого були отримані такі вимірювання:

Для пухлини: обчислення обсягу тканин, що підлягали видаленню виконувалось наступним чином: на маммограмі проводили дві умовні прями лінії від сосково-ареолярного комплексу до великого грудного м'язу по латеральному та медіальному «видимому» краю пухлини (краніокаудальна проекція) – CC; верхньому та нижньому краю пухлини (сагітальна проекція) – S.

Для грудної залози: обчислення обсягу базувалося на трьох вимірах, саме: CC, S та H – висота грудної залози.

На першому етапі розраховувався об'єм грудної залози за формулою еліпсоїду, який потім був скорегований на 2, тобто ми отримали об'єм напівеліпсоїду:

$$V_{mg} = \left[\frac{4}{3}\pi\left(CC/_2 \cdot S/_2 \cdot H\right)\right]/_2 \quad (1);$$

На другому етапі визначали обсяг тканин, що видалялись за формулою еліпсоїду двома способами:

а) за більшими напіввісями: max {CC, S};

якщо CC>S, тоді ;

$$V_{Tum} = \frac{4}{3}\pi\left(\left(CC/_2\right)^2 \cdot S\right) \quad (2)$$

якщо CC<S, тоді ;

$$V_{Tum} = \frac{4}{3}\pi\left(\left(S/_2\right)^2 \cdot CC\right) \quad (3)$$

б) за меншими напіввісями: min {CC, S}. Для розрахунків будуть використовуватися формули (2), (3).

Умови використання цих двох підходів полягають у наступному: якщо коефіцієнт ураження за більшими напіввісями перевищує 100 %, тоді слід використати розрахунок коефіцієнта за меншими напіввісями. У випадку, коли це не призводить до бажаного результату, значення коефіцієнта обмежується 100 %.

На третьому етапі визначався коефіцієнт ураження грудної залози за формулою:

$$К_{ураж} = \frac{V_{Tum}}{V_{ГЗ}} \times 100\% . \quad (4)$$

На останньому кроці було побудовано модель, що надасть можливість визначити обсяг оперативного втручання на етапі діагностики. В основу побудови моделі було обрано пробіт регресію, яка базується на стандартному нормальному розподілі, оскільки більшість факторів, що перевірялись, є бінарними [24]. Крім того, областю значень функції, що описуватиме модель має бути відрізок [0, 1]:

$$P(Y=1 \mid X) = \Phi(X^T \beta), \quad (5)$$

де P – це ймовірність; Y – залежна змінна, що визначає тип операції є дискретною та набуває лише двох значень: 0, що відповідає типу операції «мастектомії», та 1, що відповідає типу операції «BCS»; X – предиктори моделі (фактори); Φ – функція кумулятивного розподілу стандартного нормального розподілу; параметри β оцінюються методом максимальної правдоподібності [1, 13, 22]. Залежна змінна є дискретною та набуває лише двох значень (є бінарної) – 0, що відповідає типу операції «мастектомії» та 1, що відповідає типу операції «BCS».

Для збільшення стійкості результатів підбору побудова моделі була здійснена декількома автоматичними методами вибору факторів, що невипадково впливають на залежну змінну – методом покрокового включення факторів, методом покрокового вибору факторів та методом покрокового виключення [11]. На кожному з етапів **методу покрокового включення факторів** здійснюється наступний набір дій:

фактори перевіряються на здатність до входу за їх рівнями значимості згідно критерії Хі-квадрат;

найбільш істотні фактори включаються до моделі;

для новоствореної моделі здійснюється перевірка глобальної гіпотези вектора коефіцієнтів **BETA=0;**

у разі успішної перевірки глобальної гіпотези, здійснюється перехід до тестування факторів, що не увійшли в модель на даному чи попередніх етапах [18].

Метод завершує свою дію на етапі, коли серед факторів, що залишились, не існує таких, що мають менший, або такий самий рівень наперед заданої значимості.

Метод покрокового вибору факторів є розширенням методу покрокового включення факторів за єдиною відмінністю – під час роботи методу покрового вибору, фактори, що увійшли в модель, не обов'язково залишаються в ній [18]. Після одного етапу включення можуть наступати декілька етапів виключення. Метод завершує своє виконання у випадку, якщо не існує факторів, що за своїми рівнями значимості можуть бути включеними, або є, якщо модель на даному кроці співпадає з моделлю попереднього кроку.

Метод покрокового виключення факторів є оберненою копією методу покрокового включення факторів, під час якого всі фактори, що тестуються, утворюють модель на першому етап [18]. На наступних етапах найменш значимі фактори почергово виключаються. Метод завершує свою дію, коли в моделі не існує факторів, що підлягають виключенню згідно наперед заданого рівня значимості.

Всі ці методи широко використовуються в задачах підбору *n* значимих з *m* доступних факторів [11, 16, 18]. В усіх випадках рівень значимості для включення/виключення фактору в/з моделі було наперед задано та фіксовано під час усіх ітерацій – 0.3 для включення фактору в модель та 0.15 для того, щоб залишити фактор у моделі. Результат залежної змінної, який моделювався, у всіх випадках дорівнював «1», що відповідає типу операції «квадрант». Перевірка глобальної гіпотези **BETA=0** показала, що модель має право на існування згідно всіх 3 методів, що були використані.

Результати та їх обговорення

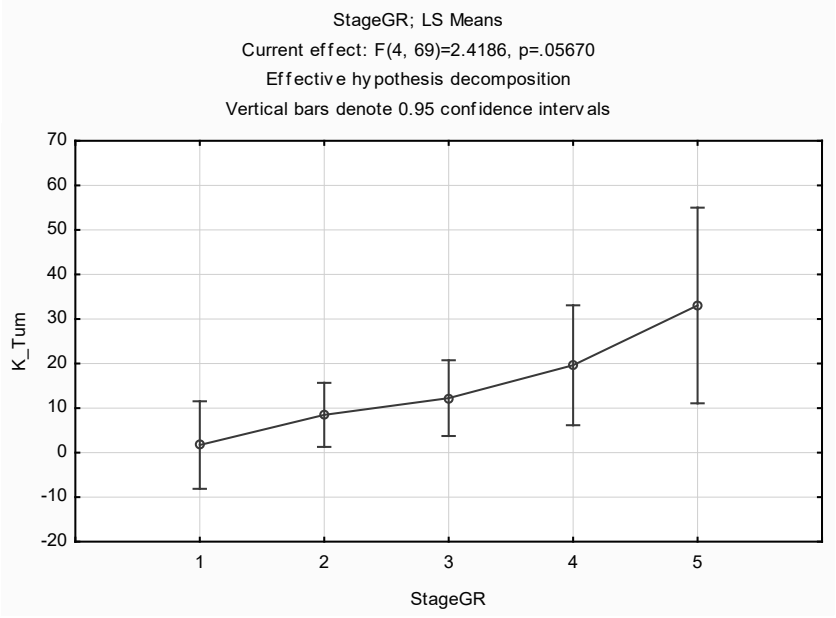
Для перевірки адекватності запропонованого підходу до визначення ступеню ураження грудної залози було здійснено аналіз варіації коефіцієнта ураження залежно від стадії захворювання (рис.1). За результатами аналізу було встановлено, що коефіцієнт ураження зростає зі зростанням стадії захворювання (стадія) (p-value = 0.06) (табл. 1).

У свою чергу, за результатами побудови таблиці співзалежності виявлено, що стадія захворювання невипадково визначає вид операції при p=0.0278 (табл. 2). Так, зі збільшенням стадії захворювання питома частка мастектомій зростає. Якщо на I стадії захворювання серед всіх операцій на частку мастектомій припадало тільки 20 % всіх операцій, то на IIA стадії вже 57 %, а на IIБ цей відсоток становив вже 75 %. Що стосується

Таблиця 1.
Результати аналізу варіації коефіцієнту ураження грудної залози за стадіями захворювання.

Стадія	Чисельність груп	Коефіцієнт ураження, %	Стандартна похибка, п.п.	-95%	+95%
I	15	1.71	4.93	-8.12	11.53
IIA	28	8.48	3.60	1.28	15.67
IIБ	20	12.23	4.27	3.72	20.74
IIIA	8	19.61	6.74	6.16	33.07
IIIБ,IIIC	3	33.04	11.01	11.07	55.01
В цілому	74	10.32	2.30	17.05	23.63

Примітка: Всі значення істотні з рівнем (p<0.01).



Середній коефіцієнт ураження за стадіями захворювання за результатами лінійної моделі.

III стадії (група 4 та 5), то більш низький відсоток мастектомій (але це все одно більше половини) порівняно з другою стадією можна пояснити меншою кількістю спостережень.

Таблиця 2.

Розподіл за видом операції залежно від стадії захворювання.

Стадія	BCS	Мастектомія	Разом
I	12	3	15
IIA	13	15	28
IIB	5	15	20
IIIA	4	4	8
IIIB, IIIC	0	3	3
Total	34	40	74

Відповідно до концепції прийнято вважати, якщо обсяг тканин грудної залози, що підлягають видаленню, не перевищує 25 % обсягу залози, виконується органозберігаюча операція на залозі, за необхідності з корекцією форми або розміру контрлатеральної грудної залози. І навпаки, якщо обсяг тканин грудної залози, що підлягає видаленню, перевищує 25 %, тоді слід виконувати мастектомію з одномоментною реконструкцією грудної залози аутологічними або алломатеріалами за бажанням пацієнта. Можна перевірити цю гіпотезу за наявними даними.

За результатами перевірки встановлено, що цей відсоток не є обґрунтованим (p=0.1226). Так, результати перевірки показали, що розбіжності між групами за коефіцієнтом ураження є випадковими (табл. 3), а це означає, що встановлений відсоток не є коректним з точки зору визначення обсягів хірургічного втручання.

Таблиця 3.

Розподіл за видом операції залежно від ступеня ураження грудної залози.

Відсоток ураженої залози	BCS	Мастектомія	Разом
<25%	32	35	67
>25%	1	6	7
Total	33	41	74

Але постає питання щодо необхідності врахування решти факторів, які також можуть впливати на обсяг операцій. Як було зазначено вище, мамографія надає низку рентгенологічних характеристик, які можуть впливати на обсяг хірургічного втручання. Тому, в рамках дослідження було проведено тестування на наявність розбіжностей між видами оперативного втручання залежно від факторів. Результати представлені в таблиці 4.

Таким чином, за результатами аналізу виявилося тільки два фактори, крім стадії, що була описана вище, які невипадково визначають вид операційного втручання, а саме: а) наявність симптомів втягування соска (p=0.004), так, як бачимо з таблиці 5, за відсутністю втягування соска необхідність проведення BCS в 10.7 рази вище за мастек-

Таблиця 4.

Результати перевірки на істотність факторів, які визначають обсяги оперативного втручання.

Фактори	Результати тесту (p-value)	
	Pearson Chi-square	Fisher exact, two-tailed
0) стадія захворювання*	12.55 (0.01)	x
1) локалізація пухлини за квадрантами	8.04 (0.53)	x
2) форма пухлини	1.81 (0.40)	x
3) контури пухлини	6.332 (0.28)	x
4) чіткість контурів пухлини	3.491 (0.32)	x
5) структура пухлини	0.04 (0.83)	(0.99)
6) вираженість інфільтративного росту	9.908 (0.07)	x
7) наявність набряку	2.45 (0.11)	(0.20)
8) наявність симптомів втягування соска*	8.210 (0.004)	(0.01)
9) наявність «доріжки» до соска*	10.55 (0.001)	(0.022)
10) наявність симптомів інвазії пухлини у великий грудний м'яз	0.104 (0.94)	(0.93)
11) мамографічна щільність грудної залози	0.235 (0.89)	x

*Примітка: *- істотні фактори p<0.05.*

томію; б) наявність «доріжки» до соска (p=0.001) – наявність «доріжки» в 4,3 рази частіше визначає необхідність проведення мастектомії (табл. 6).

Таблиця 5.

Розподіл за видом операції залежно від симптому втягування соска.

Втягування соска	BCS	Мастектомія	Разом
Відсутнє	32	24	56
Наявне	2	16	18
Разом	34	40	74

Таблиця 6.

Розподіл за видом операції залежно від симптому «доріжки» до соска.

Наявність «доріжки» до соска	BCS	Мастектомія	Разом
Відсутня	23	13	36
Наявна	11	27	38
Разом	34	40	74

Результати проведеного дослідження є основою для побудови моделі, яка дасть можливість прогнозувати обсяги оперативного втручання на етапі діагностики.

Дебати щодо оптимальних стратегій лікування та індивідуального ризику рецидиву РГЗ вимагають об'єктивного критерію прийняття рішень. Ми спробували розробити підхід, що визначає оптимальний обсяг хірургічного втручання з дотриманням чистоти країв резекції при виконанні BCS.

Підхід, розглянутий в даній роботі, орієнтований, в першу чергу, на те, щоб мати можливість на етапі діагностики визначитися з обсягами оперативного втручання. Успішність лікування треба розглядати з двох боків. З одного боку, це онкологічна ефективність самого лікування, а з іншого – якість життя, яке забезпечує це лікування в подальшому. Проведення онкопластичної або реконструктивної операції грудної залози забезпечує належну якість життя пацієнта. А різні обсяги оперативного втручання передбачають і різну підготовку до онкопластики та реконструкції залежно від того, яка буде виконана операція – мастектомія чи BCS.

У нашому дослідженні за даними мамографії 74 пацієнтів і операцій, які їм були проведені, ми спробували визначитися з тим, які з мамографічних ознак є визначальними. Крім того, був розроблений спеціальний коефіцієнт, який є кількісною характеристикою, і який корелював зі стадією захворювання, а значить він є, свого роду, індикатором, який допоможе на етапі діагностики визначитися з обсягами оперативного втручання.

Розроблений підхід поставив під сумніви загальноприйняту концепцію про те, що, якщо обсяг тканин грудної залози, що підлягають видаленню, не перевищує 25 % обсягу залози, виконується органозберігаюча операція, і навпаки, якщо перевищує 25 %, тоді слід виконувати мас-

тектомію. Отже встановлення точного відсотка при плануванні обсягів оперативного втручання не є оптимальним.

Наступним кроком було розроблено модель, яка надасть можливість, використовуючи дані маммографічного обстеження і коефіцієнта ураження грудної залози в якості коваріати, достатньо ефективно визначати потенційні обсяги оперативного втручання, завчасно планувати одномоментні реконструктивні заходи, задля підвищення не тільки онкологічної ефективності лікування хворих на РГЗ, а й забезпечити належну якість життя хворим після проведення лікування, що, у свою чергу, знизить ризики виникнення рецидивів і підвищить виживаність жінок, хворих на РГЗ.

Для побудови такої моделі було використано наступні характеристики: стадія захворювання, наявність інфільтративного росту, наявність набряку, наявність «доріжки» до соска, наявність симптомів інвазії, форма пухлини, структура пухлини та коефіцієнт ураження.

Підсумовуючи результати підбору моделі трьома способами, можна стверджувати, що до фінальної моделі увійшли наступні фактори: стадія, наявність «доріжки» до соска та коефіцієнт ураження. Регресійні коефіцієнти для цих факторів представлено в таблиці 7.

Таблиця 7.
Результати probit регресійної моделі.

Фактор	Коефіцієнт	Критерій значимості
Стадія	-0.3474	0.0377
Наявність «доріжки» до соска	-0.9767	0.0039
Коефіцієнт ураження	-3.0643	0.1189
Коефіцієнт зсуву	1.4757	0.0018

Таким чином, остаточний вигляд моделі можна представити наступним чином:

Тип хірургічного втручання = 1.4757 – 0.3474× стадія захворювання – 0.9767×наявність «доріжки» до соска – 3.0643×коефіцієнт ураження

Виходячи з даного рівняння, для будь-якого суб'єкта можна достатньо легко визначити прогнозну ймовірність на тип хірургічного втручання «BCS».

Прогнозна імовірність буде дорівнювати:

p(«BCS») = F(1.4757 – 0.3474×стадія захворювання – 0.9767× наявність «доріжки» до соска – 3.0643×коефіцієнт ураження)

де *F* – функція розподілу ймовірності стандартного нормального розподілу.

На жаль, інтерпретація коефіцієнтів пробіт-регресії не є такою ж простою, як, наприклад, інтерпретація коефіцієнтів в лінійній регресії або ж в логіт-регресії. Збільшення ймовірності, пов'язаній зі збільшенням на одну одиницю в одному предикторі, залежить від значень інших предикторів та від початкового значення даного предиктора. Однак, все ж існують способи, якими можна інтерпретувати окремі коефіцієнти регресії. Так, наприклад, додатне значення коефіцієнту означає, що збільшення значення предиктора веде до збільшення прогнозної ймовірності. Від'ємне значення коефіцієнту характеризує той факт, що збільшення значення предиктора веде до зменшення прогнозної ймовірності. До того ж за значеннями коефіцієнтів регресії можна ранжувати предиктори за впливовістю: чим більше абсолютне значення коефіцієнту регресії, тим більші прогнозні властивості має фактор і тим більш впливовим він є.

Висновки

В рамках досліджень, що обговорюються в даній роботі, та за результатами побудованої моделі, можна зробити наступні висновки. Стадія, наявність «доріжки» до соска та збільшення коефіцієнта ураження зменшують прогнозну ймовірність виконання органозберігаючої операції. Найбільш визначальним для прогнозування виявився коефіцієнт ураження, розроблений в даній роботі (значення коефіцієнту (-3,86)), наступним за впливовістю є фактор «доріжка» до соска (-0,959) і останнім за впливовістю на прогнозну імовірність типу оперативного втручання іде стадія захворювання (-0,262).

Література

1. A Generalization of the Probit and Logit Methods for Dose Response Curves / Ross L. Prentice // Biometrics, 1976. – Vol. 32. – No. 4. – P. 761-768. https://doi.org/10.2307/2529262.

2. Analysis of trends and factors in breast multiple primary malignant neoplasms / I. Motuzyuk, O. Sydorchuk, N. Kovtun [et al.] // Breast Cancer: Basic and Clinical Research, 2018. – Vol. 12. – P. 1–9. https://doi.org/10.1177%2F1178223418759959.

3. Attaining Negative Margins in Breast-Conservation Operations: Is There a Consensus among

Breast Surgeons? / S.L. Blair, K. Thompson, J. Rococco, [et al.] // Journal of American College of Surgeons, 2009. – Vol. 209(5). – P. 608-613. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.07.026.

4. Breast cancer patients' treatment expectations after exposure to the decision aid program adjuvant online: the influence of numeracy / I.M. Lipkus, E. Peters, G. Kimmick // Med Decision Making, 2010. – Vol. 30. – P. 464–473. https://doi.org/10.1177%2F0272989X09360371.

5. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years / F. Meeting// Int J Cancer, 1996.–Vol.68(6).–P.693–699.https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19961211)68:6%3C693::AID-IJC1%3E3.0.CO;2-Z.

6. Cancer mortality in the 50–69 year age group before and after screening / S. Duffy, L. Tabar, A. Olsen [et al.] // J Med Screen, 2010. – Vol. 17(3). – P. 159–160. https://doi.org/10.1258%2Fjms.2010.010083.

7. Consensus conference on breast conservation / G.F. Schwartz, U. Veronesi, K.B. Clough, [et al.] // J Am Coll Surg., 2006. – Vol. 203. – P. 198–207.

8. Differential contextual responses of normal human breast epithelium to ionizing radiation in a mouse xenograft model / P.J. Coates, M.V. Appleyard, K. Murray, [et al.] // Can Res, 2010. – Vol. 70. – P. 9808–9815. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1118.

9. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden / T.H. Chen, S.H. Jonsson, P. Lenner // Cancer, 2007. – Vol. 109(11). – P. 2205–2212. https://doi.org/10.1002/cncr.22671.

10. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / GLOBOCAN // Int J Cancer, 2008. – Vol. 127. – P. 2893–2917. https://doi.org/10.1002/ijc.25516.

11. Exploratory subgroup analysis in clinical trials by model selection / Gerd K. Rosenkranz // Biometrical Journal. – Vol. 58, Issue 5. – P. 1007-1259.

12. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma / Morrow M, White J, Moughan J [et al.] // Journal of clinical oncology , 2001. – Vol. 19(8). – P. 2254-2262. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2254.

13. Implementation of statistical analysis in the clinical research of coeliac disease – use of probit and logit analysis / A. Pourhoseingholi, M.A. Pourhoseingholi, M. Rostami-Nejad // East African Journal of Public Health, 2010. – Vol. 7. – No. 2. – P. 168-170. http://dx.doi.org/10.4314/eajph.v7i2.64719.

14. Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ / E.E. Gregory, A.K. Turnbull, L.M. Arthur [et al.] // EJSO, 2017. – Vol. 43. – P. 2029-2035. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.08.003.

15. Margins! Margins. Margins? How important is margin status in breast-preserving therapy? / J. Dunst, K. Dellas // Breast Care, 2011. – Vol. 6. – P. 359–362. https://doi.org/10.1159/000333145.

16. Model selection in medical research: a simulation study comparing Bayesian model averaging and stepwise regression / A. Genell, S. Nemes, G. Steineck // BMC Med Res Methodol, 2010. – Vol. 10. – P. 108. https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-108.

17. Neoadjuvant treatment of breast cancer / A.M. Thompson, S.L. Moulder-Thompson // Ann Oncology, 2012. – Suppl.10. – P. 231–236.

18.Nonparametric Variable Selection for Predictive Models and Subpopulations in Clinical Trials / J. Zhu, J. Xie // J Biopharm Stat, 2015. – Vol. 25(4). – P. 781–794. https://doi.org/10.1080/10543406.2014.920861.

19. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions / R.G. Pleijhuis, M. Graafland, J.D. Vries [et al.] // Ann Surg Oncol., 2009. – Vol. 16. – P. 2717–2730. https://doi.org/10.1245/s10434-009-0609-z.

20. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons / L. Jacobs // Ann Surg Oncol., 2008. – Vol. 15. – P. 1271–1272.

21. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer / A. Fleissig, L.J. Fallowfield, C.I. Langridge // Breast Cancer Res Treat, 2006. – Vol. 95. – P. 279–293.

22. Relation between demographic factors and type of gastrointestinal cancer using probit and logit regression / A. Pourhoseingholi, M.A. Pourhoseingholi, M. Vahedi // Asian Pac J Cancer Prev, 2008. – Vol. 9(4). – P. 753-755. https://doi.org/10.1007/s10549-005-9025-7.

23. Surgical margins in breast conservation / C. Chiappa, F. Rovera, D.A. Corben, [et al.] // International Journal of Surgery, 2013. – Vol. 11(S1). – P. S69–S72.

24. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer – bigger is not better / M. Morrow, J.R. Harris, J.S. Schnitt // The New England Journal of Medicine, 2012. – Vol. 367(1). – P. 79-82.

25. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy / S.E. Singletary // The American Journal of Surgery, 2002. – Vol. 184. – P. 383-393. https://doi.org/10.1056/NEJMsb1202521.

26. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades / L. Tabar, B. Vitak, TH-H. Chen [et al.] // Radiology, 2011. – Vol. 260(3). – P. 658–663. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(02)01012-7.

27. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review / Screening IUPoBC // Lancet, 2012. – Vol. 380(9855). – P. 1778–1786. https://doi.org/10.1148/radiol.11110469.

28. The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy / Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, [et al.] // Ann Surg., 1991. – Vol. 214. – P. 200-204. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61611-0.

29. Time trends and regional differences in registration, stage distribution, surgical management and survival of breast cancer in Denmark / A. Jensena, M. Ewertz, S. Cold // Eur J Cancer, 2003. – Vol. 39(12). – P. 1783–1793. https://doi.org/10.1097/00000658-199109000-00002.

30. What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates / M. Azu, P. Abrahamse, S.J. Katz [et al.] // Ann Surg Oncol., 2010. – Vol. 17(2). – P. 558–563. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00377-0.

31. Патент на корисну модель 52599 Спосіб вибору реконструктивно-відновлювального та пластичного оперативного втручання у хворих на рак молочної залози. Щепотін І.Б., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Смоланка І.І. (Україна). – № 2010 06079; Заяв. 20.05.2010; Опубл. 25.08.10.Бюл.№16. https://doi.org/10.1245/s10434-009-0765-1.

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИДУ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДАНИМИ МАММОГРАФІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

Н.В. Ковтун, І.М. Мотузюк, Р.О. Ганжа, О.І. Сидорчук, А.С. Крахмалева, Л.П. Крахмалева, Є.В. Костюченко

Підхід, розглянутий в даній роботі, орієнтований на визначення обсягу оперативного втручання на етапі діагностики. Це особливо важливо, коли ми розглядаємо захворювання жінок на рак грудної залози (РГЗ). Оскільки мова іде не тільки про успішність боротьби з даним захворюванням і подоланням цього недугу, а й про збереження якості життя жінки після лікування.

Враховуючи проблему лікування хворих на РГЗ надзвичайно важливим є визначення критеріїв об'єктивного вибору обсягу оперативного лікування на етапі діагностики. Дані критерії мають забезпечити як радикальність оперативного втручання, так і збереження естетично прийнятних форм і розмірів грудних залоз.

В дослідження було включено 74 пацієнтки на РГЗ, яким виконувалось маммографічне дослідження, планувався обсяг оперативного втручання, виконувалась операція та порівнювались обсяги оперативного втручання що планувались з фактичними (R0 резекція). На підставі отриманих даних ми визначились з тим, які з маммографічних ознак є провідними. Крім того, був розроблений спеціальний коефіцієнт, який є кількісною характеристикою, і який виявився узгодженим зі стадією захворювання, а значить він є, свого роду, індикатором, який допоможе на етапі діагностики визначитися з обсягом оперативного втручання.

Маммографічне дослідження не є методом кількісного визначення обсягу ураженої паренхіми грудної залози. Традиційно вважається, що якщо обсяг тканин, що підлягають видаленню, не перевищує 25% (квадранту) від обсягу грудної залози, то проводиться органозберігаюча операція (BCS), і навпаки, якщо перевищує 25%, тоді слід виконувати мастектомію [1]. Проте результатами нашого дослідження було доведено, що даний підхід не є оптимальним для визначення типу операції та потребував математичного визначення коефіцієнту ураження грудної залози.

Розроблений коефіцієнт абсолютно узгоджений з поширенням пухлинного процесу. Крім того, було створено базу для розробки статистичної моделі, що надає можливість прогнозувати обсяги оперативного втручання. Застосування такої моделі, що враховує характеристики пухлини і анатомічні особливості пацієнта, не тільки забезпечує інформацією в реальному часі, а й надає можливість прогнозувати обсяги оптимального хірургічного втручання при РГЗ.

Наступним кроком передбачалась розробка математичної моделі, яка надасть можливість, використовуючи дані маммографічного обстеження і коефіцієнта ураження грудної залози в якості коваріати, достатньо ефективно визначати потенційні обсяги оперативного втручання. Це дасть змогу підвищити онкологічну ефективність лікування хворих на рак грудної

залози, знизити ризики виникнення рецидивів і підвищити виживаність жінок хворих на рак грудної залози. Крім того адекватний вибір операції дозволить завчасно планувати одномоментні реконструктивні заходи для забезпечення належної якості життя хворим після проведення лікування.

***Ключові слова**: коефіцієнт ураження грудної залози, оптимальне хірургічне втручання, рак грудної залози, виживаність, модель пробіт регресії.*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ МАММОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Ковтун, И.М. Мотузюк, Р.А. Ганжа, О.И. Сидорчук, А.С. Крахмалева, Л.П. Крахмалева, Е.В. Костюченко

В работе был разработан показатель, который дает возможность прогнозировать объемы операционного вмешательства при раке молочной железы, защищая эстетическую ценность жизни женщин. Для вычисления коэффициента поражения было использовано 74 маммографических обследования и хирургические вмешательства женщин, которые проходили лечение. Методологический подход к определению тканевой массы, подлежащей иссечению, был продемонстрирован эмпирически. Традиционно считается, что если объем тканей, подлежащих удалению, не превышает 25% от объема грудной железы, то проводится хирургия, сохраняющая железу, однако по нашим результатам было доказано, что данный параметр не является надежным для определения типа операции. Поэтому был разработан коэффициент, согласующийся со стадией заболевания, и создана база для разработки статистической модели прогнозирования объемов оперативного вмешательства. Применение такой модели, учитывающей биологию опухоли и характеристики пациента, не только обеспечивает хирургов информацией в реальном времени, но и предоставляет возможность прогнозировать объемы оптимального хирургического вмешательства при раке молочной железы.

Ключевые слова: коэффициент поражения молочной железы, оптимальное хирургическое вмешательство, рак молочной железы, выживаемость, модель пробит регрессии.

FORECASTING THE VOLUME OF OPERATIONS FOR BREAST CANCER ACCORDING TO THE MAMMOGRAPHIC EXAMINATION

N. Kovtun, I. Motuziuk, R. Ganzha, O. Sydorchuk, A. Krahmaleva, L. Krahmaleva, Ye. Kostiuchenko

Breast cancer is most common tumour diagnosis for women worldwide. Over the last almost 40 years widespread adoption of mammographic screening has established Breast Conserving Surgery (BCS) followed by irradiation as the most practised treatment of choice. However, in absence of tools to determine the optimal quantum of tissue to be excised the debate continues for achieving a balance between the effectiveness of surgical intervention and the later stage personalisation of treatment, and so, a wide variation in practice is a common phenomena globally. We attempt to introduce a definite measure that determines efficacy of BCS while protecting aesthetic value of life for women affected with breast cancer.

74 mammography examinations and the surgical interventions of those women underwent for the management of breast cancer were used to compute the coefficient of lesion. In first step the lesion and the mammary gland proper are measured applying geometry. In the second step volume of tissue mass to be removed was calculated taking into account the measures from the 1st step and we present the coefficient of lesion mathematically. We empirically illustrated our methodological approach for determining the tissue mass to be excised.

Conventionally, it is assumed that if the volume of tissues to be removed does not exceed 25 % of the volume of the mammary gland, a Breast-conserving surgery (BCS), is performed, however, our empirical illustration demonstrated that the established decision making parameter is not tenable for determining the extent / type of surgery undertaken.

We have developed a coefficient aligned with the stage of the carcinoma and founded the base for developing a statistical (mathematical) model. Application of such a model accommodating tumor biology and patient characteristics shall not only provide intraoperative real time information to surgeons but also predict the prognosis of optimal surgical intervention of breast cancer.

Key words: coefficient of lesion for mammary gland, optimum surgical intervention, breast cancer, survival, probit regression model.