

## ПРОГНОЗУВАННЯ БЕЗПОСЕРЕДНИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ГАСТРЕКТОМІЙ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

Ю.В. Думанський<sup>1</sup>, О.М. Заїка<sup>1</sup>, Ю.Є. Лях<sup>1</sup>, В.Г. Гур'янов<sup>1</sup>, Г.Г. Псарас<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Донецький медичний університет імені М. Горького

<sup>2</sup> Маріупольський міжрегіональний онкологічний диспансер (головний лікар - С.П. Волошин)

### Реферат

**Мета** - визначити основні прогностичні фактори безпосередніх та віддалених результатів гастректомії у хворих на рак шлунка.

**Матеріал і методи.** У статті вивчено прогностичні фактори безпосередніх та віддалених результатів гастректомії, виконаної 1435 хворим на рак шлунка, яких оперували у Донецькому обласному протипухлинному центрі за двадцятирічний період.

**Результати й обговорення.** Для прогнозування результатів дослідження використано методи математичного моделювання. Для встановлення зв'язків між прогнозованою ознакою і набором вхідних ознак було використано методи нейромережевого моделювання і побудови логістичних регресійних моделей. При побудові моделей для оптимізації порога прийняття рішення використано метод побудови кривих операційних характеристик. При виділенні набору найбільш значимих ознак застосовували метод генетичного алгоритму відбору.

**Висновок.** Встановлено, що ризик виникнення інтраопераційних ускладнень збільшується зі збільшенням числа резектованих органів і/або анатомічних структур. Ризик виникнення післяопераційних ускладнень збільшується при наявності у хворого супровідних захворювань. Ризик виникнення летального завершення після гастректомії з приводу раку шлунка підвищується при наявності у хворого ускладнень пухлинного процесу, супровідних захворювань, при локалізації пухлини у тілі, кардіальному відділі шлунка або тотальному його ураженні. На віддалені результати гастректомії впливають такі фактори: вік хворого, категорії T, N та наявність післяопераційних ускладнень. Із віком ризик смерті статистично значимо ( $p < 0,001$ ) збільшується,  $HR=1,02$  (95% BI 1,01- 1,03) на кожен рік. Виявлено також статистично значиме ( $p=0,028$ ) підвищення ризику смерті для чоловіків,  $HR=1,18$  (95% BI 1,02- 1,37).

**Ключові слова:** рак шлунка, гастректомія, безпосередні результати, віддалені результати, прогностичні фактори

### Abstract

#### PREDICTION OF SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF GASTRECTOMY FOR GASTRIC CANCER

Yu. V. DUMANSKIY<sup>1</sup>, O. M. ZAIKA<sup>1</sup>, Yu. Ye. LYAH<sup>1</sup>, V. G. GURYANOV<sup>1</sup>, G. G. PSARAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The M. Gorky National Medical University in Donetsk

<sup>2</sup> Interregional Oncological Dispensary in Mariupol

**Aim.** To define the factors determining short-term and long-

term results of gastrectomy in gastric cancer patients.

**Material and Methods.** The article considers the prognostic factors of short- and long-term results of gastrectomy. Operations were performed on 1,435 patients with gastric cancer in Donetsk regional cancer centre during a 20-year period.

**Results and Discussion.** The methods of mathematic modeling were used to predict the results of the study. The methods of neural network modeling and logistic regressive model-building were applied to determine the links between the prognosticated indicator and a set of input indicators. In the process of model building, the method of operational data plotting was used to optimize the decision threshold. The method of genetic algorithm selection was applied during identification of the most significant indicators.

**Conclusion.** It was confirmed that the risk of intraoperative complications increases both with the number of removed organs and/or anatomical structures and the presence of comorbidity. The death risk rate after gastric cancer surgery increases with emergence of neoplastic process complications, comorbidities, tumor location in the cardiac orifice, stomach body or the total involvement of the organ. Such factors as patient's age, T and N categories, and presence of postoperative complications influence the long-term results of gastrectomy operations. The increase of the death risk with age is statistically significant ( $p < 0,001$ ), and it comprises  $HR=1.02$  (95% BI 1.01- 1.03) annually. The statistically significant increase ( $p=0,028$ ) of death risk rate for male patients was also identified; it comprises  $HR=1.18$  (95% BI 1.02- 1.37).

**Key words:** gastric cancer, gastrectomy, short-term results, long-term results, prognostic factors

### Вступ

На сьогодні рак шлунка є одним із найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у світі. В Україні захворюваність на рак шлунка в 2012 році становила 22,9 на 100 000 населення, а смертність - 18,4 на 100 000 населення [3]. Основним методом лікування раку шлунка є хірургічний [12], при цьому гастректомію виконують у 14,0-26,2% хворих [2, 9]. Гастректомія є травматичними хірургічними втручаннями. Частота післяопераційних ускладнень є у межах 14,3-31,0% [7, 9, 12], летальність - 0,7-5,6% [5, 7, 9], а п'ятирічне виживання після хірургічних втручань цього виду - 51,9% [8]. Останніми роками велику увагу приділяють вивченню прогностичних фак-

торів, які визначають безпосередні і віддалені результати гастректомії у хворих на рак шлунка [11, 13, 14].

У зв'язку із цим ми вирішили вивчити безпосередні результати лікування раку шлунка після виконання гастректомії в одному лікувальному закладі, із одним способом формування стравохідно-кишкового анастомозу.

### Матеріал і методи

Матеріалом для дослідження були висліди 1435 хворих, яким виконано гастректомію у Донецькому обласному протипухлинному центрі. Чоловіків було 954 (66,5±1,3%), жінок - 481 (33,5±1,3%). Середній вік склав 58,6 років. Супровідні захворювання мали місце у 22,2±1,1% пацієнтів, в гістологічній будові пухлини переважувала аденокарцинома - 60,0±1,3% спостережень. Розповсюдження пухлинного процесу відповідало I стадії - у 56 (3,9±0,51%) хворих, II-III стадіям - у 953 (66,41±1,25%) пацієнтів. В 426 (29,69±1,21%) спостереженнях відзначена IV стадія хвороби.

Для встановлення зв'язків між прогнозованою ознакою і набором вхідних ознак були використані і методи нейромережевого моделювання, і побудови логістичних регресійних моделей [10]. При побудові моделей для оптимізації порога прийняття вирішення застосовувався метод побудови кривих операційних характеристик [10]. У праці були поставлені завдання виділення мінімального набору вхідних ознак, які дозволять досить точно прогнозувати результат та оцінку ступеню впливу на результат кожного з виділених факторних ознак. При виділенні набору найбільш значимих ознак використовувався метод генетичного алгоритму відбору (ГА) найбільш значимих перемінних, що пов'язано з великою кількістю аналізованих вхідних ознак у вихідних моделях [4]. Метод ГА на порядки перевищує за швидкістю метод випадкового пошуку і не поступається за швидкістю методам покрокового відкидання (включення) перемінних, перевищуючи їх за ефективністю [4]. Для оцінки якості прогнозування моделі використовувались стандартні критерії: чутливість, специфічність моделі, показник відношення правдоподібності (+LR, -LR) [1, 4, 6]. Для узагальнення отриманих результатів на генеральну сукупність для них роз-

раховувався також 95% вірогідний інтервал (95% BI) [1, 6]. Для перевірки адекватності моделей використовувався метод випадкового (з використанням генератора випадкових чисел) розбивання аналізованих даних на три множинності: навчальну, контрольну і підтвердуючу [6]. Навчальна множинність використовувалась для побудови моделі, контрольна - використовувалась для попередження перенавчання моделі, тестова - тільки для підтвердження заявленої чутливості і специфічності моделі на нових даних [6]. Для оцінки адекватності моделі використовувався також метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis) [10], при цьому розраховувалась площа під ROC-кривою (AUC - Area under the ROC curve) [10] та її 95% BI [1]. Модель вважалась адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від 0,5. При проведенні аналізу ROC-кривої обирались оптимальне значення порога прийняття/відкидання [10]. Для оцінки ступеню і спрямування впливу ознак на результат був використаний метод побудови логістичних регресійних моделей, в рамках яких розраховувалось відношення шансів (ВШ) ризику негативного завершення для кожної факторної ознаки і яка відповідає 95% BI [1, 10]. Побудова й аналіз математичних моделей проводились у пакетах "Statistica Neural Networks 4.0 C" (StatSoft Inc., 1999-2009) і "MedCalc 11.6" (MedCalc Software, 1993-2011).

За факторні ознаки аналізувались 83 показники - стать хворого, локалізація і форма росту пухлини, її гістологічна структура, наявність і характер ускладнень пухлинного процесу до операції, розповсюдження пухлинного процесу (категорії T, N і M), наявність і характер супровідних захворювань, технічні особливості виконання операції, обсяг і характер хірургічного втручання, число резектованих органів і/або анатомічних структур, наявність післяопераційних ускладнень, група і реузус приналежності крові хворого та ін.

### Результати й обговорення

Із 1435 хворих, яким була виконана гастректомія, інтраопераційні ускладнення відзначені у 245 (17,1±1,0%) хворих. Найчастішими інтраопераційними ускладненнями були ятрогенне пошкодження селезінки - 220 (89,8±1,9%) хворих, рідше

відзначені розтин просвіту кишки - 7 (2,8±1,1%) пацієнтів, порушення кровопостачання сегмента поперечної ободової кишки і ятрогенне пошкодження діафрагми - 5 (1,9±0,9%) і 3 (1,2±0,7%) спостереження, відповідно.

Створена модель прогнозування ризику виникнення інтраопераційних ускладнень. При проведенні аналізу як результуючої ознаки  $Y_1$  прогнозувався ризик виникнення ускладнення під час проведення операції, при цьому у випадку виникнення інтраопераційних ускладнень результуюча перемінна набуває значення  $Y_1=1$  (інтраопераційні ускладнення спостерігались у 245 випадках), у випадку відсутності інтраопераційних ускладнень результуюча перемінна  $Y_1=0$ . При цьому, на першому етапі проведення аналізу була побудована нейромережева модель прогнозування, яка як факторні включала всі 83 показники. Після вибору (з використанням ROC-кривої) оптимального порога прийняття/відкидання моделі її прогностичні характеристики на навчальній множинності були такими: чутливість становила 83,3% (95% ВІ 77,9%-88,0%), специфічність становила 82,9% (95% ВІ 80,6%-85,2%). На підтверджуючій множинності чутливість моделі становила 85,2% (95% ВІ 68,8%-96,2%), специфічність - 75,6% (95% ВІ 67,6%-82,8%). Таким чином, помилка навчання і помилка узагальнення моделі статистично значимо не відрізняються ( $p>0,05$ ), що свідчить про адекватність моделі.

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком виникнення інтраопераційних ускладнень, був використаний ГА відбору факторних ознак. В результаті проведення відбору було виділено 3 ознаки: технічні особливості виконання операції (X59), обсяг операції (X60), число резектованих органів і/або анатомічних структур (X61).

На виділеному наборі 3-х ознак була побудована лінійна модель прогнозування. На навчальній множинності чутливість моделі становила 85,6% (95% ВІ 80,6%-90,1%), специфічність - 75,4% (95% ВІ 72,8%-78,0%). На підтверджуючій множинності чутливість - 85,2% (95% ВІ 68,8%-96,2%), специфічність - 56,1% (95% ВІ 47,2%-64,8%).

Площа під ROC-кривою 3-х факторної моделі  $AUC=0,78\pm0,01$ , статистично значимо ( $p<0,001$ ) відрізняється від 0,5 - модель адекватна.

Оптимальний поріг прийняття/відкидання для моделі визначався шляхом оптимізації показника Yoden index (J):

$$J = \max \{ \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1 \} \quad (1).$$

При виборі оптимального порога, чутливість 3-х факторної моделі прогнозування ризику виникнення інтраопераційних ускладнень (для всіх 1435 випадків) дорівнювала 84,9% (95% ВІ 79,8% - 89,1%), специфічність - 73,5% (95% ВІ 70,9% - 76,0%). Відношення правдоподібності для моделі прогнозування: +LR=3,2 (95% ВІ 2,9-3,6), -LR=0,21 (95% ВІ 0,20-0,30).

Для оцінки ступеню впливу 3-х виділених факторних ознак на ризик виникнення інтраопераційних ускладнень була побудована логістична модель регресії. Із проведеного у рамках побудованої логістичної моделі аналізу слідує, що ризик виникнення інтраопераційних ускладнень підвищується ( $p<0,001$ ) зі збільшенням числа резектованих органів і/або анатомічних структур,  $VSH=3,2$  (95% ВІ 2,7-3,9). Це пояснюється тим, що число резектованих органів і/або анатомічних структур збільшується у хворих із розповсюдженим пухлинним процесом, при виконанні операції з вираженим спайковим процесом. Додаткова мобілізація сусідніх органів при розповсюдженному пухлинному процесі збільшує ризик розвитку інтраопераційних ускладнень, наприклад, порушення кровопостачання в сегменті поперечної ободової кишки. Виражений спайковий процес у лівому фланку значно збільшує ризик ятрогенного пошкодження селезінки, особливо у пацієнтів з короткою шлунково-селезінковою зв'язкою.

Післяопераційні ускладнення мали місце у 159 (11,1±0,8%) випадках. Найчастішими післяопераційними ускладненнями були тромбоемболія легеневої артерії (24 (9,8±1,9%) хворих), абсцеси (25 (10,2±1,9%) пацієнтів) і перитоніт (22 (9,0±1,8%) спостережень). Для аналізу ризику виникнення післяопераційних ускладнень був використаний метод побудови математичних моделей. При проведенні аналізу за результуючу ознаку  $Y_3$  прогнозувався ризик виникнення ускладнення після проведення операції, при цьому у випадку виникнення післяопераційних ускладнень перемінна набуває значення  $Y_3=1$  (післяопераційні ускладнення спостерігались у 159 випадках), у випадку відсутності післяопераційних

ускладнень результуюча перемінна  $Y_3=0$ . За факторні ознаки аналізувались 83 показники.

На першому етапі проведення аналізу була побудована нейромережева модель прогнозування, яка включала всі 83 показники. Для виявлення мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком виникнення післяопераційних ускладнень, був використаний ГА відбору факторних ознак. В результаті проведення відбору було виділено 6 ознак: стать (X2), локалізація пухлини (X3), наявність ускладнень пухлинного процесу до операції (X8), наявність супровідних захворювань (X17), ІХС (X19), загальний атеросклероз, атеросклеротичний кардіосклероз, аортокоронарокардіосклероз, постінфарктний кардіосклероз (X21).

На виділеному наборі 6-и ознак була побудована нелінійна нейромережева модель прогнозування.

На навчальній множинності чутливість моделі становила 60,1% (95% ВІ 51,8%-68,2%), специфічність - 64,4% (95% ВІ 61,6%-67,3%). На підтвердуючій множинності чутливість - 61,5% (95% ВІ 31,9%-87,1%), специфічність - 59,9% (95% ВІ 51,5%-68,0%).

При порівнянні прогностичних характеристик моделі, отриманих на навчальній і тестовій множині, не виявлено статистично значимої відмінності показників чутливості ( $p=0,84$ ) і специфічності ( $p=0,34$ ), що є свідченням відсутності підгонки коефіцієнтів і можливості використання моделі на нових даних. При цьому слід відзначити, що скорочення числа вхідних ознак не змінило статистично значимо чутливості і специфічності 6-и факторної нейромережевої (MLP) моделі, порівняно з моделлю, побудованою на всіх 83-х факторних ознаках ( $p>0,05$ ), що підтверджує високу значимість відібраних показників.

Площа під ROC-кривою отриманої моделі  $AUC=0,67\pm 0,02$ , статистично значимо ( $p<0,001$ ) відрізняється від 0,5 - модель адекватна.

При виборі оптимального порога, чутливість 6-и факторної моделі прогнозування ризику виникнення післяопераційних ускладнень (для всіх 1435 випадків) дорівнювала 58,5% (95% ВІ 50,4% - 66,2%), специфічність - 65,3% (95% ВІ 62,6% - 67,9%). Відношення правдоподібності для моделі прогнозування:  $+LR=1,7$  (95% ВІ 1,4-2,0),  $LR=0,6$  (95% ВІ 0,5-0,8).

Для оцінки ступеню впливу 6-и виділених факторних ознак на ризик виникнення післяопераційних ускладнень була побудована логістична модель регресії. Із проведеного у рамках побудованої логістичної моделі аналізу слідує, що ризик виникнення післяопераційних ускладнень підвищується ( $p<0,001$ ) при наявності у хворого супровідних захворювань,  $VSH=1,8$  (95% ВІ 1,3 - 2,6).

Це пояснюється тим, що  $52,2\pm 1,3\%$  хворих складала пацієнти у віці понад 60 років, з вираженою супровідною патологією, переважно серцево-судинної системи.

Післяопераційна летальність становила  $4,5\pm 0,5\%$  (65 пацієнтів). Для проведення аналізу ризику летального завершення також використовувався метод побудови математичних моделей. При проведенні аналізу за ознаку  $Y_2$  прогнозувався ризик летального завершення після проведення операції, при цьому у випадку летального завершення перемінна набуває значення  $Y_2=1$  (летальне завершення відбулось у 65 випадках), у випадку відсутності післяопераційних ускладнень перемінна  $Y_2=0$ . За факторні ознаки аналізувались 84 показники.

На першому етапі проведення аналізу була побудована нейромережева модель прогнозування, яка включала всі 84 показники (до факторних ознак доданий показник - наявність післяопераційних ускладнень ( $Y_3$ )). Для виявлення мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком летального завершення, був використаний ГА відбору факторних ознак. У результаті проведення відбору була виділена одна ознака: наявність післяопераційних ускладнень. Із проведеного у рамках побудованої логістичної моделі аналізу слідує, що ризик летального завершення після проведення операції підвищується ( $p=0,029$ ) при наявності у хворого ускладнень пухлинного процесу до операції,  $VSH=2,2$  (95% ВІ 1,1 - 3,6). Ризик летального завершення після проведення операції підвищується ( $p=0,003$ ) також при наявності у хворого супровідних захворювань,  $VSH=2,2$  (95% ВІ 1,3 - 3,7). Також установлено, що ризик летального завершення після проведення операції вищий ( $p=0,019$ ) при локалізації пухлини в тілі і кардіальному відділі шлунка, а також при тотальному ураженні,  $VSH=2,2$  (95% ВІ 1,1 - 4,1) у відношенні до локалізації пухлини в антральному відділі і при субтотальному

ураженні. Збільшення ризику летального завершення, у зв'язку із наявністю у хворого перед операцією ускладнень пухлинного процесу, пояснюється тяжкістю останніх. В нашому дослідженні у  $3,3 \pm 0,5\%$  хворих до операції розвинулась кровотеча, що суттєво погіршило стан пацієнтів і, звичайно, не могло не відбитися на результаті хірургічного втручання. Крім того, у  $9,3 \pm 0,8\%$  пацієнтів був стеноз різного ступеню вираження, який призводить до розвитку тяжких електролітних порушень і, як наслідок цього, до порушення функцій цілого ряду органів і систем, що також збільшувало ризик летального завершення. Наявність тяжких соматичних захворювань також суттєво збільшує ризик летального завершення. Багато післяопераційних ускладнень стали результатом декомпенсації тяжких супровідних захворювань, які були до операції, насамперед, серцево-судинної системи. Локалізація пухлини в тілі і кардіальному відділі шлунка, так само, як і тотальне його ураження, суттєво збільшувало травматичність хірургічного втручання і, відповідно, ризик летального завершення. Хірургічні втручання при більш низьких пухлинах шлунка (за винятком пухлин, які поширюються на дванадцятипалу кишку), технічно менш складні і менш травматичні, ніж операції у хворих з проксимальним розташуванням пухлини або тотальним ураженням шлунка.

При аналізі віддалених результатів за результуючу ознаку розглядалось виживання хворих після лікування (перемінна  $Y$ ): у випадку, коли хворий пережив п'ятирічний період  $Y=0$  (позитивне завершення), у випадку смерті хворого протягом 5-и років  $Y=1$  (негативне завершення). За факторні ознаки на першому етапі аналізу розглядали 125 показників: вік, стать, локалізація пухлини, категорія T, категорія N, категорія M, стадія, наявність ускладнень пухлинного процесу до операції, їх кількість і вид (стенози, перфорації, абсцеси, нориці, анемія, інші), наявність супровідної патології, кількість супровідних захворювань, їх вид (ІХС, порушення ритму серця, загальний атеросклероз, атеросклеротичний кардіосклероз, аортокоронаркардіосклероз, постінфарктний кардіосклероз, стенокардія, гіпертонічна хвороба, інші захворювання серцево-судинної системи), недостатність кровообігу 0-2А ст., цукровий діабет, ожиріння, наявність варикозного

розширення вен нижніх кінцівок, наявність посттромбофлебійного синдрому, ревматизм, патологія печінки та підшлункової залози, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, силікоз, антракоз, осередковий туберкульоз легенів, пневмосклероз, емфізема легенів, інші захворювання легеневої системи, СКХ, хронічний пієлонефрит, аденома передміхурової залози, цистит, інші захворювання сечостатевої системи, виразкова хвороба (шлунка і 12-п.к.), хронічний гастрит, неспецифічний виразковий коліт, хронічний спастичний коліт, поліпоз товстої кишки, дивертикульоз ободової кишки, доліхосигма, інші захворювання ШКТ, фіброміома матки, кіста яєчника, інша патологія жіночих статевих органів), вид операції, обсяг операції, число резектованих органів і/або анатомічних структур, їх вид (резекція сім'яних міхурців, резекція сечового міхура, екстирпація матки, екстирпація матки з придатками, видалення придатків матки, резекція тонкої кишки, апендектомія, зсічення черевної стінки, резекція тіла матки, надпівхова ампутація матки, екстирпація кукси шийки матки, резекція піхви, резекція капсули передміхурової залози, холецистектомія, спленектомія, видалення фіброматозного вузла матки, інше), характер операції, причина паліативного характеру операції, група крові, резус крові, форма росту пухлини, гістологічна структура пухлини, наявність інтраопераційних ускладнень, їх кількість і вид (травма селезінки, десерозована тонка або товста кишка, пошкодження вен крижового сплетіння, кровотеча з судин піхви, розтин абсцесу, розтин просвіту товстої або тонкої кишки, перфорація пухлини, пошкодження сечоводу, сечового міхура, інше), наявність післяопераційних ускладнень, їх кількість і вид (ТЕЛА, флегмона заочеревинного простору, тромбоз мезентерійних судин, ДВС-синдром, поліорганна недостатність, гострий цистит, спайкова кишкова непрохідність, тонкокишкова зовнішня нориця, набряк легенів, анемія, неспроможність швів анастомозу або кукси 12-ти палої кишки, абсцес, перитоніт, нагноєння рани, анастомозит, інфаркт міокарда, легенево-серцева недостатність, серцево-легенева недостатність, гостра серцева недостатність, гостра серцево-судинна недостатність, плеврит, пневмонія, пієлонефрит, орхоепідидиміт, гострий орхіт, печінково-ниркова недостатність, нирково-

печінкова недостатність, гостра ниркова недостатність, гостра печінкова недостатність, панкреатит, внутрішньочеревна кровотеча, інші).

Після оптимізації порога прийняття/відкидання чутливість моделі, побудованої на повному наборі факторних ознак, на навчальній множинності становила 69,0% (95% ВІ 65,0%-72,7%), специфічність - 68,9% (95% ВІ 63,5% -74,2%). На підтверджуючій множинності чутливість моделі становила 61,2% (95% ВІ 49,1%-72,6%), специфічність - 60,6% (95% ВІ 43,0% -76,9%).

Чутливість і специфічність на навчальній і підтверджуючій множинностях статистично значимо не відрізняються ( $p=0,25$  і  $p=0,44$ , відповідно, при порівнянні за критерієм 2), що свідчить про адекватність побудованої моделі.

Для виявлення факторів, у найбільшій мірі пов'язаних із ризиком не пережити 5-річний період, був проведений відбір найбільш значимих ознак з використанням методу ГА. В результаті було відібрано 7 факторних ознак: Вік (X1), Категорія Т (X4), Категорія N (X5), Категорія М (X6), Наявність ускладнень до операції (інші) (X16), Причина паліативного характеру операції (X80), Наявність післяопераційних ускладнень (Y3).

На цьому наборі факторних ознак була побудована і навчена 7-и факторна лінійна нейромережева модель. Після оптимізації порога прийняття/відкидання чутливість лінійної моделі, побудованої на цьому наборі факторних ознак, на навчальній множинності становила 64,3% (95% ВІ 60,2%-68,2%), специфічність - 62,8% (95% ВІ 57,3%-68,2%). На підтверджуючій множинності чутливість моделі становила 56,7% (95% ВІ 39,9%-68,5%), специфічність - 57,6% (95% ВІ 39,9% -74,3%).

Чутливість і специфічність на навчальній і підтверджуючій множинностях статистично значимо не відрізняються ( $p=0,28$  і  $p=0,69$ , відповідно, при порівнянні за критерієм  $\chi^2$ ), що свідчить про адекватність цієї моделі.

Для врахування наявності нелінійних зв'язків факторних ознак з результуючою на тому ж наборі 7-и факторних ознак була побудована нелінійна нейромережева модель (типу багатошарового перцептрон) з одним прихованим шаром (два нейрони в прихованому шарі) прогнозування ризику для пацієнта не пережити 5-річний період після проведення лікування.

Після оптимізації порога прийняття/відкидання моделі отримано: чутливість моделі становила 65,5% (95% ВІ 61,5%-69,4%), специфічність - 64,2% (95% ВІ 58,6% - 69,5%), на підтверджуючій множинності чутливість моделі становила 59,7% (95% ВІ 47,6%-71,3%), специфічність - 63,6% (95% ВІ 46,1%-79,5%). Чутливість і специфічність на навчальній і тестовій множинності статистично значимо не відрізняються ( $p=0,42$  і  $p=0,90$ , відповідно, при порівнянні за критерієм 2), що свідчить про адекватність побудованої моделі.

При порівнянні ROC-кривих незначне, статистично значиме зниження площі під кривою для лінійної нейромережевої моделі, побудованої на 7-и виділених факторних ознаках ( $AUC2=0,69\pm0,02$ ), порівняно з лінійною нейромережевою моделлю, побудованою на всіх 125 факторних ознаках ( $AUC1=0,73\pm0,02$ ),  $p=0,007$ . Також незначно знижується площа під кривою для нелінійної нейромережевої моделі, побудованої на 7-и виділених факторних ознаках ( $AUC3=0,72\pm0,02$ ), порівняно з лінійною нейромережевою моделлю, побудованою на всіх 125 факторних ознаках,  $p=0,004$ . Таким чином, при зниженні числа факторних ознак від 125 до 7, прогностичні якості, фактично, не змінюються, що вказує на високу значимість виділених факторних ознак (Вік (X1), Категорія Т (X4), Категорія N (X5), Категорія М (X6), Наявність ускладнень до операції (інші) (X16), Причина паліативного характеру операції (X80), Наявність післяопераційних ускладнень (Y3) для прогнозування ризику не пережити 5-річний період.

Для виявлення сили і спрямованості впливу 7-и виділених факторних ознак була побудована логістична модель регресії, модель адекватна ( $\chi^2=110,7$  при 9-и ступенях свободи,  $p<0,001$ ). Результати аналізу коефіцієнтів наведено у табл. 1.

Із аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії слідує, що ризик не пережити 5-річний період статистично значимо ( $p=0,002$ ) підвищується з віком хворого, ВШ = 1,02 (95% ВІ 1,01 - 1,04) на кожен рік. Установлено також підвищення ( $p<0,001$ ) ризику не пережити 5-річний період при підвищенні категорії Т, ВШ = 1,6 (95% ВІ 1,3 - 2,0) на кожен одиницю, і категорії N ( $p<0,001$ ), ВШ=1,5 (95% ВІ 1,3 - 1,7) на кожен

Коефіцієнти 7-и факторної моделі прогнозування ризику не пережити 5-річний період (логістична регресійна модель)

| Факторна ознака | Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності від коефіцієнта регресії 0 | Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|-----------------|---|--|---|
| X1              | 0,022±0,007   | 0,002  | 1,02 (1,01 – 1,04)                      |
| X4              | 0,47±0,12   | <0,001   | 1,6 (1,3 – 2,0)                         |
| X5              | 0,38±0,07   | <0,001   | 1,5 (1,3 – 1,7)                         |
| X6              | -4,9±100  | >0,999   | -                                       |
| X16             | -0,014±0,203  | 0,941  | -                                       |
| X80             | 0,47±0,45   | 0,299  | -                                       |
| Y33             | 0,79±0,24   | 0,001  | 2,2 (1,4 – 3,5)                         |

\* - факторна ознака, при прогнозуванні безпосередніх результатів розглядалась як результуюча перемінна

одиницю. Виявлено також підвищення ( $p=0,001$ ) ризику не пережити 5-річний період при наявності післяопераційних ускладнень, ВШ=2,2 (95% ВІ 1,4 - 3,5).

### Висновки

1. Виділено 3 факторних ознаки, які визначають, в основному, ризик виникнення інтраопераційних ускладнень: технічні особливості виконання операції, обсяг операції, число резектованих органів і/або анатомічних структур. Чутливість моделі становила 84,9% (95% ВІ 79,8%-89,1%), специфічність - 73,5% (95% ВІ 70,9%-76,0%). Відношення правдоподібності для моделі: +LR=3,2 (95% ВІ 2,9-3,6), -LR=0,21 (95% ВІ 0,20-0,30).
2. Установлено, що ризик виникнення інтраопераційних ускладнень підвищується ( $p<0,001$ ) зі збільшенням числа резектованих органів і/або анатомічних структур, ВШ=3,2 (95% ВІ 2,7 - 3,9).
3. Виділені 6 факторних ознак, які визначають, в основному, ризик виникнення післяопераційних ускладнень: стать, локалізація пухлини, наявність ускладнень до операції, наявність супровідних захворювань, характер супровідних захворювань (ІХС, загальний атеросклероз, атеросклеротичний кардіосклероз, аортокоронарокардіосклероз, постінфарктний кардіосклероз). Чутливість моделі становила 58,5% (95% ВІ 50,4%-66,2%), специфічність - 65,3% (95% ВІ 62,6%-67,9%). Відношення правдоподібності для моделі прогнозування: +LR=1,7 (95% ВІ 1,4-2,0), -LR=0,6 (95% ВІ 0,5-0,8).
4. Встановлено, що ризик виникнення післяопераційних ускладнень підвищується ( $p<0,001$ ) при наявності у хворого супровідних захворювань, ВШ=1,8 (95% ВІ 1,3 - 2,6).
5. Встановлено, що ризик летального завершен-

- ня після проведення операції підвищується ( $p=0,029$ ) при наявності у хворого ускладнень пухлинного процесу, ВШ=2,2 (95% ВІ 1,1-3,6). Ризик летального завершення після проведення операції підвищується ( $p=0,003$ ) також при наявності у хворого супровідних захворювань, ВШ=2,2 (95% ВІ 1,3-3,7). Також установлено, що ризик летального завершення після проведення операції вищий ( $p=0,019$ ) при локалізації пухлини в тілі, кардіальному відділі або тотальному ураженні шлунка, ВШ=2,2 (95% ВІ 1,1-4,1) по відношенню до локалізації в антральному відділі і субтотальному ураженні шлунка.
6. Встановлено, що ризик не пережити 5-річний період статистично значимо ( $p=0,002$ ) підвищується з віком хворого, ВШ = 1,02 (95% ВІ 1,01 - 1,04) на кожен рік. Виявлено також підвищення ( $p<0,001$ ) ризику не пережити 5-річний період при підвищенні категорії Т, ВШ = 1,6 (95% ВІ 1,3 - 2,0), і категорії N ( $p<0,001$ ), ВШ = 1,5 (95% ВІ 1,3 - 1,7). Виявлено також підвищення ( $p=0,001$ ) ризику не пережити 5-річний період при наявності післяопераційних ускладнень, ВШ = 2,2 (95% ВІ 1,4 - 3,5).

### Література

1. Altman D.G., Machin D., Bryant T.N. et al. Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines: 2nd ed. Bristol : BMJ Books; 2003: 240 Bristol.
2. Bo T, Zhihong P, Peiwu Y, Feng Q, Ziqiang W, Yan S, Yongliang Z, Huaxin L: General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. Surg Endosc. 2009, 23(8), 1860-1865.
3. Cancer in Ukraine 2011-2012 (Disease, death rate, indicators of activity of oncological service). The bulletin of the National cancer register of Ukraine. K. 2013. (14): 20 Ukraine. (Рак в Україні 2011-2012 (Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби). Бюлетень Національного канцер-реєстру України. К. 2013. (14): 20).

4. Glanc S. The Medical and biologic statistics / S Glanc. - Moscow.: Practica, 1999. - 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - М.: Практика, 1999. - 459 с.).
5. Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, Tsujinaka T, Takiguchi S, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y.: Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancer: results of a randomized controlled trial. *World J. Surg.* 2011, 35(3), 625-630.
6. Lyah Yu. Ye., Gurjanov V.G. Mathematical modelling at the decision of problems of classification in biomedicine. The Ukrainian magazine of a telemedicine and medical telematics 2012; 2(10): 69-76. Ukraine (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. Украинський журнал телемедицини та медичної телематики 2012; 2(10): 69-76).
7. Mamidanna R, Almouadaris AM, Bottle A, Aylin P, Faiz O, Hanna GB: National outcomes and uptake of laparoscopic gastrectomy for cancer in England. *Surg. Endosc.* 2013, 27(9), 3348-3358.
8. Nashimoto A. et al.: Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer.* 2013, 16(1), 1-27.
9. Park JM, Jin SH, Lee SR, Kim H, Jung IH, Cho YK, Han SU: Complications with laparoscopically assisted gastrectomy: multivariate analysis of 300 consecutive cases. *Surg. Endosc.* 2008, 22(10), 2133-2139.
10. Petri A., Sebin C. The evident statistics in medicine (Leonov V.P. translation from English): M.: GEOTAR-MED; 2003: 144 England. (Петри А., Себин К. Наглядная статистика в медицине (пер. с англ. В. П. Леонова). М. : ГЕОТАР-МЕД; 2003: 144).
11. Schauer M, Peiper M, Theisen J, Knoefel W: Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis plastica) after operative treatment. *Eur. J. Med. Res* 2011, 16(1), 29-33.
12. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R. et al.: A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012, 15(1), 60-69.
13. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M: Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013, 20(5), 1575-1583.
14. Qiu MZ, Wang ZQ, Luo HY, Zhang DS, Zhou ZW, Li YH, Jiang WQ, Xu RH: Prognostic analysis in node-negative gastric cancer patients in China. *Tumour Biol.* 2011, 32(3), 489-492.