УДК 618.11-007.6

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-65-68

Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников

А.Р. Савинова¹, И.Г. Гатауллин²

Аннотация

Цель — разработать алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «рак яичников» за период 2010–2015 гг. Проанализированы данные 1103 пациентов, из которых рецидив рака яичников был зарегистрирован у 907 пациентов (средний возраст: $58,7 \pm 12$; межквартильный размах: 50–68 лет), а за наблюдаемый период рецидивов не было у 196 пациентов (средний возраст: $63,1 \pm 13,6$; межквартильный размах: 53–74 года). На первом этапе исследования был выполнен однофакторный анализ прогностических факторов рецидивирования рака яичников, на втором этапе — анализ бинарной регрессии. В результате анализа была разработана окончательная формула оценки риска рецидивирования, которую мы назвали «индекс оценки риска рецидивирования рака яичников».

Результаты исследования. С помощью бинарной регрессии из изначально определенных 12 факторов были отобраны следующие 6, которые вошли в окончательную формулу расчета риска: стадия, гистотип, степень дифференцировки (Grade) опухоли, результаты УЗИ после химиотерапии, уровни СА 125 до начала комбинированной терапии, уровни НЕ 4 после комбинированной терапии. В зависимости от значения индекса риска рецидивирования рака яичников риск рецидивирования разделяется на низкий (0–0,39), умеренный (0,40–0,85) и высокий (0,86–1,0).

Заключение. Разработанный нами индекс риска рецидивирования рака яичников обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет стратифицировать пациентов в группы высокого, умеренного и низкого риска. Интегрирование

последнего в план динамического наблюдения пациентов после окончания терапии первой линии позволяет корректировать план динамического наблюдения и своевременно предпринимать лечебно-профилактические меры против рецидива рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив рака яичников, алгоритм оценки риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):65-68.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-65-68

ИРРРЯ — индекс риска рецидивирования рака яичников;

КТ — компьютерная томография.

¹Республиканский клинический онкологический диспансер

Минздрава Республики Татарстан (Казань, Россия)

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ

ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань, Россия)

Сведения об авторах

Савинова А.Р. — врач-онколог онкологического отделения №10.

ORCID: 0000-0001-7048-4125

Гатауллин И.Г. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины. ORCID: 0000-0001-5115-6388

Автор для переписки

Савинова Айгуль Рафисовна

Адрес: ул. Вишневого, 49Б–25, г. Казань, Республика Татарстан, Россия.

E-mail: aigulkazan@mail.ru

Тел.: +7 (950) 313 99 99.

Рукопись получена: 05.09.2019

Рецензия получена: 15.09.2019

Решение о публикации принято: 17.09.2019

Relapse of ovarian neoplasm: individual risk assessment algorithm

Aigul R. Savinova¹, Ilgiz G. Gataullin²

Abstract

Objectives — to develop an algorithm for assessing the individual risk of ovarian cancer recurrence.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients with ovarian cancer in the period 2010–2015 was carried out. Finally, data of 1103 patients was reinvestigated, ovarian cancer relapse was registered in 907 patients (mean age: 58.7 ± 12 years; interquartile range: 50–68 years). 196 patients with ovarian cancer did not have relapse for the mentioned time period (mean age: 63.1 ± 13.6 years; interquartile range: 53–74 years). In the first stage of investigation, a unifactorial analysis of prognostic factors of ovarian cancer relapse was carried out. In the second stage, the most significant factors were analyzed with the aid of binary regression. As a result, a final formula of the assessment of individual risk of ovarian cancer relapse was developed, which we have named ARRNO (Algorithm of the Assessment of Risk of Relapse of Neoplasm of Ovary).

Results. From 12 prognostic factors, we selected 6 ones with the aid of binary regression: stage, histotype, tumor differentiation grade, results of post-chemotherapy ultrasound examination, CA 125 pre-treatment levels, HE4 post-treatment levels. The final ARRNO score was developed on the basis of binary regression formula. Depending on the value of ARRNO score the risk could be divided into low (0.00–0.39), moderate (0.40–0.85) and high (0.86–1.00).

Conclusion. The algorithm of the risk assessment of recurrence of

ovarian cancer has a high sensitivity and specificity and allows for stratification of patients into groups of high, moderate and low risk. Integration of the ARRNO in the follow-up plan of ovarian cancer patients, after accomplishment of the first-line therapy, could enhance the treatment planning and timely prevention.

Keywords: ovarian neoplasm, ovarian cancer relapse, risk assessment algorithm.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Savinova AR, Gataullin IG. Relapse of ovarian neoplasm: individual risk assessment algorithm. *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(3):65-68. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-65-68

¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan, Russia)

²Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Information about authors

Aigul R. Savinova — oncologist of the Department of Oncology №10.

ORCID: 0000-0001-7048-4125

Ilgiz G. Gataullin — PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Care. ORCID: 0000-0001-5115-6388

Corresponding Author

Aigul R. Savinova

Address: 49B–25 Vishnevskiy st., Kazan, Tatarstan, Russia.

E-mail: aigulkazan@mail.ru

Phone: +7 (950) 313 99 99.

Received: 05.09.2019

Revision Received: 15.09.2019

Accepted: 17.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Уже несколько десятилетий рак яичников лидирует в качестве «главного гинекологического убийцы» женщин. Хотя некоторые авторы утверждают, что до 94% женщин способны преодолеть 5-летний рубеж при обнаружении заболевания на ранних стадиях [1–2], более чем у 70% пациентов рак яичников обнаруживается на поздних стадиях [3].

При этом даже после адекватно проведенной терапии первой линии в 50–90% случаях наблюдается рецидив заболевания [4–6]. Ситуация ухудшается также тем, что до настоящего времени во всем мире, включая Россию, не разработаны единые протоколы для ведения больных с рецидивами рака яичников.

В данном контексте приоритетными становятся диагностические мероприятия и прогностические модели, которые нацелены на максимально раннее выявление рецидивов. Именно эти модели позволяют адекватно планировать индивидуальный план лечения и мониторинга пациентов с раком яичников, а также прогнозировать вероятность прогрессирования и разрабатывать соответствующие мероприятия для той или иной когорты пациентов с учетом клинко-лабораторных данных.

■ ЦЕЛЬ

Разработать алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «рак яичников» за период 2010–2015 гг. Данные были получены из «канцер-регистра» Республики Татарстан. Изначально по критериям отбора (диагноз «рак яичников») были выделены данные 1484 пациентов, из которых далее были исключены 42 истории, в которых диагноз «рак яичников» не был верифицирован. Дальнейший анализ показал, что у 339 пациентов с раком яичников (с рецидивами и без) не было проведено хирургического лечения (отказ со стороны пациента, терминальная стадия и т.д.), в связи с чем данные пациенты тоже были исключены из анализа.

В результате были анализированы данные 1103 пациентов, из которых рецидив рака яичников был зарегистрирован у 907 пациентов (средний возраст: $58,7 \pm 12$; межквартильный размах 50–68 лет), а за наблюдаемый период рецидивов не было у 196 пациентов (средний возраст: $63,1 \pm 13,6$; межквартильный размах 53–74 года). Наиболее значимые клинические данные пациентов представлены в **таблице 1**.

На первом этапе исследования был выполнен однофакторный анализ вероятных прогностических факторов рецидивирования рака яичников, на втором этапе — анализ бинарной регрессии.

В результате анализа была разработана окончательная формула оценки риска рецидивирования, которую мы назвали «индекс оценки риска рецидивирования рака яичников».

Интересующие данные были выписаны по специально разработанной анкете и сгруппированы в виде

таблицы MS Excel. Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Epi Info 7.2 SPSS 16.0. Таблица MS Excel была импортирована в указанные программы для последующего анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При помощи построения ROC-кривых были определены пороговые значения для онкомаркеров СА-125 (*англ.* cancer antigen 125 — раковый антиген 125) и HE 4 (*англ.* human epididymis protein 4 — человеческий эпидидимальный протеин 4). В результате в качестве уровня отсечения для СА 125 до начала лечения был отобран «200 Ед/мл» (чувствительность 87,7%, специфичность 55,4%), а после лечения — «35 Ед/мл» (чувствительность: 80,7%, специфичность: 39,2%). Для HE 4 в качестве уровня отсечения был отобран 440 Пмоль/л для предоперационных значений и 35 Пмоль/л для уровней HE 4 после окончания курса комбинированной терапии.

Далее проанализировали следующие 12 прогностических факторов риска рецидивирования рака яичников: возраст пациенток, стадию, статус «Т», степень дифференцировки и гистотип опухоли, результаты УЗИ и КТ после курса химиотерапии первой линии (с дихотомической классификацией «есть резидуальная ткань» и «нет резидуальной ткани»), значения СА 125_{до} (с дихотомической классификацией $\geq / < 200$ Ед/мл) и СА 125_{после} (с дихотомической классификацией $\geq / < 35$ Ед/мл), HE 4_{до} (с дихотомической классификацией $\geq / < 440$ Ед/мл) и HE 4_{после} (с дихотомической классификацией $> / \leq 35$ Ед/мл), оптимальность первичной циторедукции (оптимально, субоптимально и радикально).

Характеристика		Количество больных (%)
Стадия заболевания	IA	19 (1,9%)
	IB	2 (0,2%)
	IC	14 (1,3%)
	IIA	29 (2,7%)
	IIB	64 (5,8%)
	IIIA	134 (12,2%)
	IIIB	143 (13%)
	IIIC	298 (27%)
	IVA	198 (17,9%)
	IVB	202 (18,3%)
	Общее	1103 (100%)
Гистотип опухоли	серозный	794 (72%)
	муцинозный	33 (3%)
	эндометриоидный	54 (4,9%)
	светлоклеточный	66 (5,9%)
	недифференцированный	112 (10,2%)
	другое	44 (4%)
	Общее	1103 (100%)
Степень дифференцировки	G1	117 (10,6%)
	G2	502 (45,5%)
	G3	484 (43,9%)
	Общее	1103 (100%)
УЗИ	Есть резидуальная ткань	474 (43%)
	Нет резидуальной ткани	629 (57%)
	Общее	1103 (100%)
СА 125 _{до} *	≥ 200 Ед/мл	752 (68,2%)
	< 200 Ед/мл	351 (31,8%)
	Общее	1103 (100%)
HE 4 _{после} **	> 35 Пмоль/л	904 (82%)
	≤ 35 Пмоль/л	199 (18%)
	Общее	1103 (100%)

Таблица 1. Характеристики больных рецидивирующим раком яичников, которым были выполнены вторичные цитредуктивные операции

Table 1. Characteristics of patients with recurrent ovarian cancer after secondary cytoreductive surgery

При помощи программы бинарной регрессии мы выполнили процедуру «прямого пошагового» и «обратного» отбора ($p=0,05$) 12 раз (пропорционально количеству переменных) и записали переменные, отобранные при каждом шаге. Факторами, которые чаще всего не были включены в прямой классический отбор, оказались следующие: возраст (9 из 12), дооперационные уровни НЕ 4 (9 из 12) и уровни СА 125 после химиотерапии первой линии (6 из 12). И в то же время факторами, исключенными при обратной селекции, оказались: уровни НЕ 4 до начала комбинированного лечения (10 из 12), СА 125_{после} (6 из 12), возраст (5 из 12) и НЕ 4_{после} (4 из 12).

При изучении корреляционной матрицы бинарной регрессии была выявлена коллинеарность между стадией опухоли и статусом Т опухоли (фактор инфляции дисперсии >4), а также между оптимальностью хирургического лечения и результатом ультразвукового исследования после химиотерапии первой линии (фактор инфляции дисперсии >5). В связи с этим из окончательной формулы были исключены еще 2 фактора: статус Т и хирургическое лечение, так как они были самыми высокоррелирующими переменными и взаимозаменяемыми факторами.

Таким образом, в окончательную прогностическую модель были включены: стадия, гистотип, степень дифференцировки (Grade) опухоли, результаты УЗИ после химиотерапии, уровни СА 125 до начала комбинированной терапии, уровни НЕ 4 после комбинированной терапии. В результате процент точной классификации окончательной модели составил 82,2%, а значение коэффициента «В» было использовано для вычисления индекса риска рецидивирования рака яичников.

Индекс ИРРРЯ был рассчитан по формуле (логистическая функция):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

где переменная z является мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели и известна как logit.

$$z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n \quad (2)$$

В нашей модели после расчета кумулятивного риска всех независимых факторов (А–Ж таблицы 2) осталось только интегрировать значения в формулу (1) для окончательного расчета индекса ИРРРЯ.

Для определения диагностических характеристик модели мы провели ROC анализ (рисунок 1). Площадь под кривой (AUC) составила 0,761 (95% CI: 0,733–0,789). Значения ИРРРЯ распределились от минимального значения (0,0764) до максимального (0,996).

При анализе таблицы координат мы выделили 3 промежуток значений, соответствующих низкому (0–0,39), умеренному (0,40–0,85) и высокому (0,86–1,0) риску рецидивирования.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что рак яичников занимает всего лишь седьмое место в статистике заболеваемости злокачественными новообразованиями, данная онкопатология стабильно остается на лидирующих позициях в

Шаги вычислений	Параметр	Вычисление шкалы ИРРРЯ
A	Стартовый балл	- 3,346
B	Стадия	
	IA	0
	IB	0,621
	IC	0,930
	IIA	1,005
	IIB	1,200
	IIIA	1,238
	IIIB	1,412
	IIIC	1,503
	IVA	1,605
	IVB	1,637
C	Гистотип	
	Другое	0,41
	Муцинозный	0,5215
	Недифференцированный	0,79
	Светлоклеточный	0,351
	Серозный	0,86
	Эндометриоидный	0
D	Степень дифференцировки	
	G1	0
	G2	0,583
	G3	1,342
E	УЗИ	
	Есть резидуальная ткань	2,5
H	Нет резидуальной ткани	0
	СА 125	
	≥ 200 Ед/мл	1,207
F	< 200 Ед/мл	0
	НЕ 4 _{после}	
J	> 35 Пмоль/л/л	1,0479
	≤ 35 Пмоль/л/л	0
J	Расчет общего балла	Сумма баллов А–J
H	ИРРРЯ = $1/1 + \exp(-\text{Общий балл А–J})$	

Таблица 2. Алгоритм оценки индивидуального риска рецидива рака яичников

Table 2. Algorithm of the Assessment of Risk of Relapse of Neoplasm of Ovary

структуре женской онкологической смертности. Отчасти это объясняется диагностикой рака яичников на запущенных стадиях и высоким риском рецидивирования [7]. Ранняя диагностика рецидивов рака яичников дает

Рисунок 1. ROC-анализ диагностических характеристик индекса ИРРРЯ в прогнозировании рецидива рака яичников.

Figure 1. ROC-analysis of diagnostic characteristics of ARRNO index in the prediction of ovarian cancer relapse.

возможность своевременного проведения вторичных циторедуктивных операций в сочетании с различными схемами химиотерапии, что, по данным некоторых авторов, увеличивает выживаемость пациентов до 47% [8].

Наиболее близким к нашему алгоритму является способ прогнозирования рецидива серозного рака яичников, описанный Rizzuto I., Stavraka Ch., Chatterjee J. et al. в 2015 году. Прогноз рассчитывается по формуле логистической регрессии. В конечную формулу входит комбинация нескольких переменных, включающих стадию заболевания, степень дифференцировки опухоли, результаты компьютерной томографии (КТ) после окончания химиотерапии первой линии и уровень онкомаркера СА 125 на момент первичного диагноза. После расчета формулы риск рецидивирования разделяют на 3 категории: низкий (0–0,33), умеренный (0,34–0,67) и высокий ($\geq 0,68$) [9].

Несмотря на степень разработанности индекса ROVAR, этот метод прогнозирования применим только к пациентам с раком яичников, которым была применена комбинированная терапия первой линии, включающая первичную циторедуктивную операцию и химиотерапию на основе платиновых препаратов.

Предложенный нами индекс включает больше параметров (6): стадию, степень дифференцировки и гистотип опухоли, результаты УЗИ после химиотерапии,

уровни СА 125 до начала терапии и НЕ 4 после окончания химиотерапии первой линии. Более того, на основании индекса ИРРРЯ был разработан программный модуль, облегчающий применение в клинической практике [10–11].

Таким образом, математическое моделирование риска рецидивирования рака яичников при помощи многоуровневого анализа позволяет рассмотреть все прогностические маркеры риска, их взаимодействие друг с другом и влияние на общий результат модели.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами индекс риска рецидивирования рака яичников обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Он позволяет стратифицировать пациентов в группы высокого, умеренного и низкого риска. Интегрирование последнего в план динамического наблюдения пациентов по окончании химиотерапии первой линии позволяет корректировать план динамического наблюдения и своевременно предпринимать лечебно-профилактические меры против рецидива рака яичников. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baker TR, Piver MS. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(4):242–248.
2. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000;19(1):3–10.
3. Deraco M, Baratti D, Laterza B, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:4–9.
4. Diaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005;7:451–458.
5. Klymenko Y, Nephew KP. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers (Basel)*. 2018;10(9):295. doi: 10.3390/cancers10090295
6. Yang WL, Lu Z, Bast RC Jr. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(6):577–591. doi: 10.1080/14737159.2017.1326820
7. Kensler TW, Spira A, Garber JE, et al. Transforming cancer prevention through precision medicine and immune-oncology. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(1):2–10.
8. Escalona RM, Chan E, Kannourakis G, et al. The many facets of metzincins and their endogenous inhibitors: perspectives on ovarian cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):450. doi: 10.3390/ijms19020450
9. Rizzuto I, Stavraka Ch, Chatterjee J, et al. Risk of ovarian cancer relapse score. A prognostic algorithm to predict relapse following treatment for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;V.25:416–422.
10. Savinova AR, Gataullin IG, Shakirov RR. Method of assessment of the risk of relapse of ovarian cancer. Patent of Russian Federation No.2251692, published on 10.05.2005, Bulletin No.13 (In Russ.) [Савинова А.Р., Гатауллин И.Г., Шакиров Р.Р. Способ оценки риска рецидивирования рака яичников. Патент Российской Федерации №2251692, опубликованный 10.05.2005, бюллетень №13].
11. Savinova AR, Gataullin IG. Individual approach to the treatment of ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2016;V.97(3):P.388–393. (In Russ.) Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников. *Казанский медицинский журнал*. 2016;V.97(3):P.388–393.