

С. И. КИРКИЛЕВСКИЙ¹, В. Г. ДУБИНИНА², О. В. ЛУКЬЯНЧУК^{2,3}, А. Г. ЛУРИН³,
А. А. МАШУКОВ^{1,2,3}, А. А. БИЛЕНКО², А. Н. ЗГУРА³, С. В. МЕРЛИЧ³,
Д. В. РАЦИБОРСКИЙ³, И. В. ШИЛИН³

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА С ПЛАВАЮЩЕЙ ПЕРЕМЕННОЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ПЕРСОНИФИКАЦИИ ПРОГРАММ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

¹Национальный институт рака (Киев); ²Одесский национальный медицинский университет;

³КУ «Одесский областной онкологический диспансер» <mashukster@gmail.com>

В статье показаны возможности современных онлайн инструментов для математических вычислений систем анализа линейных уравнений и подробный алгоритм на примере группы больных раком желудка ($n = 221$). С помощью построения достаточно простой для понимания системы с девятью переменными установлены специфические множители, составившие формулу для расчёта выживаемости больных раком желудка, оперированных радикально в КУ «Одесский областной онкологический диспансер» в течение 2007–2013 гг. Выживаемость данной группы больных рассчитывали с помощью компьютерной программы «Областной канцер-регистр». Определена роль в выживаемости больных таких факторов, как степень дифференцировки первичной опухоли желудка, экспрессия онкобелка TP53, степень прорастания толщи стенки желудка с T1 = 1 и до T4a = 4, T4b = 5, количество регионарных лимфатических узлов, в которых обнаружены метастазы, площадь опухоли, измеренной морфологом после удаления препарата, и других факторов.

Ключевые слова: рак желудка, математическая формула, иммуногистохимия, выживаемость.

Введение. Изучение выживаемости больных онкологическими заболеваниями является главной задачей клинического и экспериментального онколога. Множество факторов влияет на количественный и качественный анализ продолжительности жизни пролеченных пациентов. В настоящее время не известно ни одного инструмента или прибора, который мог бы измерить продолжительность предстоящей жизни конкретного человека. Однако, опираясь на математический анализ многих факторов, можно прогнозировать ожидаемую продолжительность жизни больного раком желудка. Это зависит от многих факторов, которые являются переменными, т. е. они могут меняться в зависимости от данного конкретного больного. Нашей задачей было наблюдение этих тенденций, когда, зная возраст больного, стадию заболевания, показатели степени агрессивности биологии опухоли, можно составить ориентировочный прогноз продолжительности предстоящей после операции жизни. При этом не учитывали возможные другие причины смерти больного, не связанные с онкологическим заболеванием (инфаркт, инсульт, другие причины). Необходимость подобного математического инструментария в рутинной клинической работе является актуальной.

Жизнь конкретного больного онкологическим заболеванием – это не только стадия. В группу определителей прогноза следует обязательно включить возраст больного, объём опухоли (численность колонии клеток, чего не учитывает TNM), степень генной «подконтрольности» клеточного цикла (выраженность ИГХ экспрессии онкобелка TP53), факторы выраженности неоангиогенеза (VEGFR).

Цель исследования – изучение выживаемости больных онкологическим заболеванием в зависимости от морфологических и некоторых, чаще всего анализируемых в клинической практике иммуногистохимических факторов; анализ возможностей формирования математического прогноза выживаемости в зависимости от этих факторов.

Материалы и методы. В исследование, проведённое на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический дис-

пансер», включён 221 больной, оперированный по поводу рака желудка в течение 2007–2013 гг. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, нерандомизированным, включало только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст – $(60,88 \pm 10,50)$ года, мужчин – 180, женщин – 41. Всего выполнено 143 гастрэктомии и 78 дистальных субтотальных резекций. Гастрэктомию выполняли по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадибодочного эзофагоюноанастомоза с межкишечным соустьем по Брауну. Дистальная субтотальная резекция заканчивалась в большинстве случаев формированием позадибодочного гастроэнтероанастомоза по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера – Финстерера. Летальность составила 1,2 %, операбельность – 84 %. Учитывали выживаемость данной группы больных по стадиям и виду операции.

Для облегчения понимания выполненных вмешательств приведём соответствующий пример из академической программы по математике:

$$\begin{aligned}x + y &= 5; \\2x + 3y &= 13,\end{aligned}$$

где $x = 2$, $y = 3$, в чём не возникает никаких сомнений. В нашем случае единственным отличием было то, что у нас была система не двух линейных уравнений из двух переменных (x и y), а девять линейных уравнений из девяти переменных (G , x , p53, T , N , S , VEGFR, her2, month), где G – степень дифференцировки удалённой опухоли; P53 – экспрессия онкобелка TP53; T – степень прорастания толщи стенки желудка, баллы; N – количество удалённых хирургически регионарных лимфатических узлов, в которых обнаружены метастазы; S – площадь опухоли, измеренная либо с помощью КТ до операции либо морфологом после удаления препарата; X – «плавающая переменная»; Her2 – экспрессия соответствующего онкобелка; month – приблизительная (оценочная) продолжительность жизни, мес.

С увеличением количества переменных и линейных уравнений в системе необходима более высокая вычислительная мощность для корректного прогнозирования множителей переменных. Ниже приведён пример системы линейных уравнений (СЛАУ) со многими переменными:

$$\begin{aligned}a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n &= b_1; \\a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n &= b_2; \\a_{m1}x_1 + a_{m2}x_2 + \dots + a_{mn}x_n &= b_m.\end{aligned}$$

Смысл изобретения заключается в нахождении специфических цифровых множителей и математической формулы для оценочного прогнозирования продолжительности жизни больного раком желудка и, соответственно, некоторого расширения возможностей персонификации/индивидуализации комплексного лечения.

Метод и формула могут быть использованы хирургами и химиотерапевтами для персонификации химиотерапевтического (her2/new, VEGFR) и индивидуализации хирургического (инвазия в стенку, возраст больного, поражённые лимфатические узлы, объём опухоли, степень злокачественности G и биоагрессивности p53) методов лечения рака желудка.

Результаты и их обсуждение. Обнаруженные цифровые значения множителей соответствующих переменных и их взаимоотношения в формуле (например, $X6$ – «плавающая» переменная, характеризующая значение концентрации онкобелка VEGFR) являются сутью изобретения:

множитель степени дифференцировки = 38.57020554889854;

множитель экспрессии маркера p53 = $14.79373951516277 + x6$;

множитель переменной степени инвазии стенки = 10.631088579592571;

множитель переменной количества поражённых лимфатических узлов = -14.096156327772121 ;

переменная объёма опухоли, измеренного с помощью КТ, = -0.37371001935662385 ;

переменная, характеризующая концентрацию белка her2/new, = 2.2679620241496714 ;

множитель переменной, характеризующей оценочную продолжительность жизни,
 $= -1.1666992349525311$;

множитель переменной, характеризующей концентрацию белка VEGFR, – свободная переменная (может быть любой).

Изобретённая формула подсчёта прогнозируемой выживаемости:

$$\text{month} = [38,6G + (14,8 + x) p53 + 10,6T - 14,1N - 0,37S + x + \text{VEGFR} - 2,27 \text{ her}^2]/1,17.$$

Пример:

$$[38.6 \cdot 2 + (14.8 + 1) \cdot 1 + 10.6 \cdot 4 - 14.1 \cdot 5 - 0.37 + 20 - 2.27]/1.17 = 51,09 \text{ мес.}$$

Использован метод Гаусса для решения системы линейных уравнений, переменные и множители матрицы которой составляют первичный диссертационный материал А. А. Машукова.

Данная формула не была «случайной находкой», но появилась после многократных неудачных попыток определить закономерности в имевшейся у нас многомерной матрице не коррелировавших между собой показателей.

Создан образец из имеющейся матрицы:

№	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	b
1	2.5	1	5	0	48	-1	-1	61	73
2	3	1	2	0	104	-1	1	61	44
3	1.5	1	5	0	10	-1	1	62	52
4	1	1	5	0	36	-1	1	14	79
5	1	1	5	0	64	-1	-1	20	57
6	4	-1	5	7	38	1	-1	15	60
7	4	-1	5	3	64	1	-1	61	53

где X – соответствующие множители переменных G, x, p53, T, N, S, VEGFR, her2, month. Найдена единица в 1-м столбце и поменяны местами 4-я и 1-я строки.

№	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	b
1	1	1	5	0	36	-1	1	14	79
2	3	1	2	0	104	-1	1	61	44
3	1.5	1	5	0	10	-1	1	62	52
4	2.5	1	5	0	48	-1	-1	61	73
5	1	1	5	0	64	-1	-1	20	57
6	4	-1	5	7	38	1	-1	15	60
7	4	-1	5	3	64	1	-1	61	53

Сделан последний шаг и получены множители переменных G, x, p53, T, N, S, VEGFR, her2, month.

Вычли 7-ю строку из 6-й и восстановили её

№	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	b
1	1	0	0	0	0	0	0	0	38.57020554889854
2	0	1	0	0	0	-1	0	0	14.79373951516277
3	0	0	1	0	0	0	0	0	10.631088579592571
4	0	0	0	1	0	0	0	0	-14.096156327772121
5	0	0	0	0	1	0	0	0	-0.37371001935662385
6	0	0	0	0	0	0	1	0	2.2679620241496714
7	0	0	0	0	0	0	0	1	-1.1666992349525311

Ответ:

$$x1 = 38.57020554889854;$$

$$x2 = 14.79373951516277 + x6;$$

$$x3 = 10.631088579592571;$$

$$x4 = -14.096156327772121;$$

$$x5 = -0.37371001935662385;$$

$$x7 = 2.2679620241496714;$$

$$x8 = -1.1666992349525311;$$

x6 – свободные.

С нашей точки зрения, огромный интерес представляют возникшие взаимосвязи именно между множителями двух ключевых иммуногистохимических факторов TP53 и VEGFR: $x^2 = 14.79373951516277 + x6$.

Таким образом получены множители, на которые следует умножить переменные для получения уже известного значения выживаемости, полученного в рутинной практике работы абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер». Результаты получены экспериментальным путём с помощью уже имеющегося математического аппарата, доступного он-лайн:

Например, <https://www.symbolab.com/solver/system-of-equations-calculator>.

Для получения более компактной формы имеющиеся цифровые значения с 17 знаками после запятой были округлены до 2–3 знаков после запятой, что является достаточным для медико-биологических исследований. Исследование и суть его решения не имеют ничего общего с попыткой точного прогноза судьбы больных онкологическим заболеванием. Нет возможности определить количество дней, минут и секунд человеческой жизни. Для различных локализаций рака имеется вполне конкретная информация о выживаемости больных по стадиям заболевания. В настоящее время есть потребность подобной справочной информации для более узких клинических ситуаций (количество поражённых лимфатических узлов, объём опухоли, измеренной с помощью КТ, и т. д.). Необходимы решения, которые в дальнейшем можно использовать как консультативную справочную информацию для больного, его родственников, планирования количества курсов химиотерапии, степени агрессивности комплексного лечения, учитывая высокую стоимость химиотерапии, и т. д. Подобная мотивация может сыграть важную роль в персонификации/индивидуализации/модификации лечебного подхода.

Полученные результаты носили предварительный характер.

Выводы. 1. Учитывая высокую информированность больных и их родственников и зависимость медицинского сообщества от тотальной доступности медицинской информации на различные темы, возникла необходимость создания более чётких градаций зависимостей выживаемости больных раком от различных клиничко-морфологических ситуаций. 2. Персонификация/индивидуализация схем лечения рака желудка должна содержать некие математические алгоритмы со многими переменными для обоснования медико-социального обеспечения, доступные как узкому медицинскому, так и широкому публичному сообществу.

МАТЕМАТИЧНА ФОРМУЛА З ПЛАВАЮЧОЮ ЗМІННОЮ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИЖИВАНОСТІ ТА ПЕРСОНІФІКАЦІЇ ПРОГРАМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

С. І. Кіркільєвській, В. Г. Дубініна, О. В. Лук'яничук, А. Г. Лурін,
А. О. Машуков, О. А. Біленко, О. М. Згура, С. В. Мерліч,
Д. В. Раціборський, І. В. Шилін (Київ, Одеса)

У статті показано можливості сучасних онлайн інструментів для математичних обчислень систем аналізу лінійних рівнянь і ретельний алгоритм на прикладі групи хворих на рак шлунка ($n = 221$). За будовою досить простої для розуміння системи з дев'ятьма змінними встановлено специфічні множники, що стали формулою для розрахунку виживаності хворих на рак шлунка, оперованих радикально в КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер» протягом 2007–2013 рр. Виживаність даної групи хворих розраховано за комп'ютерною програмою «Обласний канцер-регістр». Визначено роль у виживаності хворих таких факторів, як ступінь диференціювання первинної пухлини шлунка, експресія онкобілка TP53, ступінь проростання товщі стінки шлунка від T1 = 1 до T4a = 4, T4b = 5, кількість регіонарних лімфатичних вузлів, у яких виявлено метастази, площа пухлини, що вимірюється морфологом після видалення препарату, та інших факторів.

Ключові слова: рак шлунка, математична формула, імуногістохімія, виживаність.

MATHEMATICAL FORMULA WITH FLOATING VARIABLE FOR PROGNOSIS
OF SURVIVAL AND PERSONIFICATION OF PROGRAMS OF INTEGRATED
TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER OF STOMACH

*S. I. Kirkilevsky¹, V. G. Dubinina², O. V. Lukyanchuk^{2,3}, A. G. Lurin³,
A. A. Mashukov^{1,2,3}, A. A. Bilenko², A. N. Zgura³, S. V. Merlich³, D. V. Ratsiborsky³,
I. V. Shilin³ (Kiev, Odessa; Ukraine)*

¹National Cancer Institute (Kiev); ²Odessa National Medical University;

³KU «Odessa Regional Oncology Clinic»

In this paper, we illustrate the possibilities of modern online tools for mathematical computations of linear equation analysis systems and show a detailed algorithm that was done for a group of patients with stomach cancer ($n = 221$). Using the construction of a 9-variable system that is simple enough to understand, specific factors have been established that formed the formula for calculating the survival rate of gastric cancer patients operated radically in the Odessa Regional Oncology Dispensary in the period 2007–2013. Survival of this group of patients was calculated using the computer program “Regional Cancer Registry”. The role in the survival of patients of such factors as the degree of primary tumor differentiation, the expression of TP53 oncoprotein, the degree of infiltration of stomach wall from T1 = 1 to T4a = 4, T4b = 5, the number of regional lymph nodes in which metastases are found, measured by a morphologist after removal and some other factors.

Key words: stomach cancer, mathematical formula, immunohistochemistry, survival.