

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ

Н. Г. Ширлина

Целью научного исследования явилась обоснованность методики расчета индивидуального риска развития рака молочной железы у женщин на основе байесовской модели для организации первичной профилактики в виде компьютерной программы. Проведена оценка информативности факторов риска развития рака молочной железы с помощью алгоритма, основанного на теореме Байеса, и признаков по показателям отношения правдоподобия. Определены показатели чувствительности и специфичности предлагаемого диагностического теста. Данный диагностический тест реализован в виде компьютерной программы. Данная программа валидна и может быть рекомендована для практического применения.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска, байесовский подход, Омская область, первичная профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости и смертности женского населения устойчиво занимает лидирующие позиции [1]. Факторы риска развития РМЖ в мире достаточно хорошо изучены, в то же время их значимость и информативность в конкретных социально-экономических, климато-географических и медико-социальных условиях может существенно варьироваться.

В России наблюдается негативная динамика показателей, характеризующих РМЖ. В 2000 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин на опухоли молочных желез приходилось 19,3 % [2–3]. К 2012 г. этот показатель в РФ составил 20,0 %, что обеспечило РМЖ ведущее место в структуре онкологической заболеваемости женщин [2; 4]. Та же динамика наблюдается и на территории Омской области [5].

В процессе формирования онкологической патологии популяционного уровня биологическую основу его составляет спектр различных по характеру и силе патогенных (этиологических) факторов во взаимодействии с гетерогенной по степени восприимчивости к ним популяцией людей [6].

Ведущую роль в снижении онкологической заболеваемости играет первичная профилактика рака. Оценка персонализированного риска возникновения и своевременное профилактическое вмешательство является одним из эффективных мероприятий, однако вопросы прогнозирования индивидуального риска развития патологии недостаточно разработаны [7].

Для решения проблемы может быть использован байесовский подход [8]. Теорема Байеса применима

для оценки вероятности наличия изучаемой патологии при конкретном комплексе симптомов (факторов).

Цель работы – обосновать методики оценки индивидуального риска развития рака молочной железы у женщин на основе байесовской модели для организации первичной профилактики в виде компьютерной программы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено эпидемиологическое исследование распространенности известных факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) в женской популяции Омской области ($n = 1002$).

Все женщины-участницы были разделены на две группы: пациентки с РМЖ (205 человек) – группа А, и участницы без РМЖ (797 человек) – группа Б.

К факторам риска развития РМЖ отнесены 25 известных факторов (табл. 1), которые были разделены на три группы: корригируемые, условно корригируемые и некорригируемые. Опрос участников выборки проводился посредством пассивного анкетирования. Для оценки вероятности развития РМЖ у конкретной женщины при определенном сочетании факторов риска применялась теорема Байеса. Проведена оценка информативности факторов риска и признаков по показателям отношения правдоподобия. Оценка операционных характеристик (чувствительность, специфичность) предлагаемого диагностического теста проводилась с применением ROC-анализа [9].

Производился расчет отношения шансов, доверительных интервалов показателей, критерия хи-квадрат. Статистический анализ осуществлялся с исполь-

COMPUTER-AIDED BREAST CANCER RISK ASSESSMENT

N. G. Shirlina

The objective is studying the feasibility of a Bayes-based personal breast cancer risk assessment procedure and software intended for primary screening. The breast cancer development factors have been estimated in terms of diagnostic value with a Bayes-based algorithm and a likelihood ratio. The proposed test's sensitivity and selectivity have been measured. The test has been implemented as an application. The application is valid and suitable for deployment.

Keywords: breast cancer, risk factors, Bayes-based approach, Omsk region, primary prevention.

зованием пакета STATISTICA-6 и приложения MS Office 7.0 Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенными факторами риска развития РМЖ в группе А были: низкая физическая активность (87,8 %), малое употребление куриных яиц (80,9 %), избыточная масса тела (77,0 %), чрезмерное употребление черного чая (68,3 %), аборт в анамнезе (58,0 %).

В группе Б с высокой частотой установлены: недостаточное употребление куриных яиц (87,8%), малая физическая активность (86,6 %), избыточная масса тела (70,0%), аборт в анамнезе (44,7%), малое употребление фруктов (44,5%) (табл. 1).

Статистически значимые различия между группами были выявлены по частоте употребления куриных яиц (p < 0,05), **черного чая** (p < 0,001), фруктов (p < 0,001), количеству аборт (p < 0,001).

Из изученных факторов риска по распространенности подтвердили свою значимость восемь: наличие нескольких аборт, фиброаденомы молочной железы и мастопатии в анамнезе, проживание в областном центре, женское одиночество, злоупотребление черным чаем в день, отягощенная наследственность, позднее наступление менопаузы. По 11 факторам различий в группах не было, а по шести факторам: курение, возраст начала первой менструации ранее 12 лет, отсутствие беременностей в анамнезе, употребление менее 1 порции фруктов в день, употребление более 2 чашек кофе в день, употребление менее 5 куриных яиц в неделю – обнаружилась «парадоксальная» ситуация, выразившаяся в более частом обнаружении фактора в группе здоровых женщин.

Среди некорректируемых факторов риска развития РМЖ существенные различия между группами были выявлены по 3 факторам: раннее начало менструации (p < 0,001), наличие мастопатии (p < 0,001), отягощенная наследственность по РМЖ (p < 0,05).

Из числа условно корректируемых факторов риска чаще выявлялись следующие факторы: отсутствие бе-

Таблица 1

Факторы риска развития рака молочной железы у женщин*

Код	Фактор риска	Источник	Управляемость фактора
F1	Проживание в областном центре	[10]	корректируемый
F2	Семейное положение – не замужем	[10]	корректируемый
F3	Высшее образование	[11]	корректируемый
F4	Курение в настоящее время	[10; 12; 13]	корректируемый
F5	Употребление алкоголя чаще 1 раза в месяц	[4; 12; 14]	корректируемый
F6	Нахождение в позе сидя более 5 ч в сутки	[1]	корректируемый
F7	Физическая активность менее одного ч в неделю	[1]	корректируемый
F8	Возраст начала менструации ранее 12 лет	[10; 15]	некорректируемый
F9	Наступление менопаузы в 55 и более лет	[10; 15]	условно корректируемый
F10	Первые роды в возрасте старше 25 лет	[11]	некорректируемый
F11	Короткий период лактации при кормлении первого ребенка (менее шести мес.)	[10]	условно корректируемый
F12	Отсутствие беременностей в анамнезе	[16]	условно корректируемый
F13	Наличие двух и более аборт в анамнезе	[1; 4]	корректируемый
F14	Наличие мастопатии	[10; 15; 16]	некорректируемый
F15	Наличие кисты молочной железы	[10; 15; 16]	некорректируемый
F16	Наличие фиброаденомы молочной железы	[10; 15; 16]	некорректируемый
F17	Наличие мастита	[10; 15; 16]	некорректируемый
F18	Избыточная масса тела	[10]	корректируемый
F19	Употребление фруктов менее 1 порции в день	[8]	корректируемый
F20	Употребление овощей менее 1 порций в день	[8]	корректируемый
F21	Отягощенная наследственность по РМЖ	[3]	некорректируемый
F22	Употребление более 2 чашек кофе в день	[1; 10; 12]	корректируемый
F23	Употребление более 3 чашек черного чая в день	[1; 10; 12]	корректируемый
F24	Употребление сахара более 2 ч. л. на 1 чашку	[8; 10]	корректируемый
F25	Употребление менее 5 куриных яиц в неделю	[1; 10; 12]	корректируемый

Примечание: * – данные из опубликованных источников

ременностей в анамнезе ($p < 0,001$), позднее наступление менопаузы ($p < 0,05$), травмы молочной железы ($p < 0,05$).

С различной частотой в изучаемых группах обнаружались 9 корригируемых факторов: проживание в городе ($p < 0,001$), избыточная масса тела ($p < 0,05$), курение ($p < 0,001$), наличие 2 и более аборт в анамнезе ($p < 0,05$), недостаточное употребление фруктов ($p < 0,001$), увлечение кофе и черным чаем ($p < 0,001$), недостаточное использование в рационе куриных яиц ($p < 0,05$). Различий по остальным факторам в группах нет.

Среди женщин с РМЖ (группа А) из числа корригируемых факторов риска наибольшее значение имели: недостаточное употребление овощей (ранг 2), курение и проживание в областном центре (ранг 4 и 6, соответственно). Существенное влияние оказали следующие условно корригируемые факторы – позднее наступление менопаузы (ранг 14), короткий период лактации при кормлении первого ребенка (ранг 19). В значительной степени на риск развития РМЖ оказывает влияние также фиброаденома молочной железы (ранг 1).

По результатам анкетирования участниц исследования были рассчитаны условные вероятности обнаружения факторов. Установленные величины инфор-

мативности и шансы были использованы для расчета вероятности развития РМЖ. Благодаря наличию такой информации, появляется возможность оценки и прогнозирования риска при изменении сочетания факторов у конкретной женщины.

Так как алгоритм прогнозирования является методом диагностики, то для него были рассчитаны операционные характеристики: чувствительность составила 71,7 % (ДИ 68,9 ÷ 74,6), специфичность 73,2 % (ДИ 70,5 ÷ 76,1); прогностичность положительного результата – 40,8 % (37,7 ÷ 43,9), прогностичность отрицательного результата – 91,0 % (89,2 ÷ 92,8), преваленс – 20,46 %.

Результаты ROC-анализа позволили определить оптимальные характеристики предлагаемого теста с пороговым уровнем принятия решения в 25 %. В случае превышения порогового значения участницам рекомендована консультация специалиста. В группе женщин без РМЖ 161 женщин (20,2 %) имели риск развития данной патологии выше порогового.

Наиболее удобно реализовать данную методику в виде компьютерной программы, которая была нами разработана и зарегистрирована (свидетельство о гос. регистрации № 2015611235) (рис. 1, 2).

Программа может быть использована в практической деятельности онколога, терапевта, врача общей

Рис. 1. Вид программы

Рис. 2. Вид программы при условии всех отрицательных ответов

практики с целью оценки индивидуального риска развития РМЖ и дачи рекомендаций по индивидуальной профилактике патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из числа известных факторов риска развития РМЖ у жительниц Омской области наиболее значимыми являются: фиброаденома молочной железы, недостаточное количество овощей в рационе, наличие патологии молочной железы, курение, проживание в областном центре.

2. По шести факторам (курение, раннее начало менархе, отсутствие беременностей, недостаточное упо-

ребление фруктов, употребление более двух чашек кофе с кофеином в день, употребление менее пяти куриных яиц в неделю) выявлена «парадоксальная» ситуация, выразившаяся в более частом обнаружении фактора в группе здоровых женщин

3. Среди женщин, не имевших в анамнезе диагноз РМЖ, 20,2 % имели риск развития патологии выше порогового.

4. Разработанная программа по оценке индивидуального риска развития РМЖ валидна и может быть рекомендована для практического применения. Также данная программа может быть адаптирована под любую актуальную онкологическую патологию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусина Е. Б., Магарилл Ю. А., Кутихин А. Г. Эпидемиология рака. Кемерово : КемГМА, 2011. С. 76–80.

2. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – Москва : РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85–106.

3. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. С. 29.

4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития РФ, 2012. С. 19.

5. Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Ширинский В. А., Щербаков Д. В. Территориальные особенности заболеваемости раком молочной железы женского населения Омской области // Медицинский альманах. 2014. № 4 (34). С. 84–87.

6. Далматов В. В., Стасенко В. Л., Турчанинов Д. В. Реализация системного подхода в теории и практике современной эпидемиологии // Информатика и системы управления. 2008. № 2 (16). С. 20–24.

7. Профилактика рака и борьба с ним : мат-лы 58-й сессии всемир. ассамблеи здравоохранения. URL: http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58_22-ru.pdf (дата обращения: 09.09.2014).

8. Чесноков В. А. Чеснокова М. Г., Миронов А. Ю. и др. Байесовские подходы к определению кариеогенных стрептококков в зубной бляшке у детей с дистальной окклюзией при ортодонтическом лечении // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 8. С. 54–58.

9. Власов В. В. Эпидемиология : учеб. пособие для студентов вузов. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. 464 с.

10. Заридзе Д. Г. Профилактика рака : руководство для врачей. М. : ИМА-ПРЕСС, 2009. С. 70–77.

11. McCormack V. A., Dowsett M., Folkard E. et al. Sex steroids, growth factors and mammographic density: a cross-sectional study of UK postmenopausal Caucasian and Afro-Caribbean women // Breast Cancer Res. 2009. № 11 (3) P. 38. URL: <http://www.breast-cancer-research.com/content/11/3/R38> (дата обращения: 02.10.2014).

12. Gaudet M. M., Gapstur S. M., Diveret W. R. et al. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: a cohort study // Cancer Epidemiol. 2014. Jun.11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24929357> (дата обращения: 05.10.2014).

13. Johnson K. C., Miller A. B., Collishaw et al. N. E. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer // Pubmed. 2011. Jan. № 20 (1) URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148114> (дата обращения: 09.09.2014).

14. Schutze M., Boeing H., Pischon T. et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study // BMJ. 2011. Vol. 342. P. 1584. URL: <http://breast-cancer-research.com/content/11/3/R38> (дата обращения: 27.10.2014).

15. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies // Lancet Oncology. 2012. November P. 1141–1151. URL: [http://www.thelancet.com/journalF/lanonc/article/PIIF1470-2045\(12\)70425-4/abstract](http://www.thelancet.com/journalF/lanonc/article/PIIF1470-2045(12)70425-4/abstract) (дата обращения: 14.10.2014).

16. Key T. J., Appleby P. H., Reeves G. K. et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies // PubMed. 2013. Sep. № 4 (10). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890780> (дата обращения: 02.09.2014).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ширлина Наталья Геннадьевна – ассистент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: Shirlina.n@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHOR

Shirlina Natalia Gennadievna – Assistant Professor, Epidemiology Dept., Omsk State Medical University; e-mail: Shirlina.n@yandex.ru.