

УДК 311.21:[519.246.8:616-036.8]:[618.19:616-006.04]:364-785.6

JEL Classification: C14, C22, I19

Doi: 10.31767/su.1(100)2023.01.10

Н. В. Ковтун,

доктор економічних наук, професор,

завідувач кафедри,

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

E-mail: kovtun_natali@ukr.net

ResearcherID: M-6596-2017,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-8597>;**І. М. Мотузюк,**

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри онкології,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,

E-mail: 180978igor@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8332-3280>;**О. М. Думенко,**

старший статистик, ТОВ "ВЕРАМЕД Україна",

E-mail: dumenkoolga@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6565-3382>;

Статистичний аналіз факторів, що невідповідно впливають на виживаність жінок, хворих на рак грудної залози, за типами лікування

Проведений статистичний аналіз факторів, що невідповідно впливають на виживаність жінок, хворих на онкологію грудної залози, за типами лікування в Україні за даними національного канцер-реєстру. Описана складність та неоднозначність проблеми вибору виду спеціального лікування, а саме: оперативного лікування та комбінованого оперативного лікування. Комбіноване оперативне лікування представлено у двох варіантах: як комбінація оперативного лікування та променевої терапії та як комбінація оперативного лікування, променевої терапії і хіміотерапії. За даними про пацієток, які отримали лікування у Національному інституті раку, проведено статистичний аналіз, у рамках якого досліджено позитивні та негативні результати кожного виду спеціального лікування.

Обґрунтовано необхідність і здійснено перевірку припущення щодо пропорційності на основі графічного аналізу у розрізі групувальних факторів. На підставі отриманих результатів зроблені висновки, що до моделі можуть бути додані такі категоріальні фактори: тип лікування (групувальний фактор); вид операції; стадія хвороби.

Здійснено оцінювання та проаналізовано вплив факторів залежно від типу лікування. Доведено, що до моделі можуть бути додані ефекти взаємодії, наявність яких надає можливості розрахувати відносний ризик залежно від комбінації групи лікування та відповідного фактора. Серед усіх ефектів, доданих у модель, жоден із ефектів взаємодії не виявився статистично значущим. Це означає, що не можна робити висновки про взаємодію факторів за кожного типу лікування окремо. Інтерпретація усіх інших факторів, які виявилися істотними, була поширена на усю сукупність. Найбільшу прогностичну силу у моделі має фактор стадії хвороби, далі йде тип лікування та – у рівних пропорціях – вік і вид оперативного втручання. За результатами перевірки глобального тесту доведено можливість прогнозування виживаності для загальної моделі на рівні істотності 0,05.

Доведено, що ад'ювантна променева та хіміопроменева терапії дійсно знижують ризик настання рецидиву, проте цей отриманий результат не є цілком статистично валідним. Попри позитивний безрецидивний результат виживаність за групами все одно знижується і на це безперечно впливають зазначені типи лікування.

Ключові слова: рак грудної залози, виживаність, ад'ювантна терапія, модель Кокса, LLS криві, відносний ризик.

Вступ. У статті [1] вже було здійснено відбір факторів, що невідповідно впливають на виживаність. Наступним етапом є моделювання виживаності жінок, хворих на онкологію грудної залози, за типами лікування.

Вибір методу лікування хворих на рак грудної залози (РГЗ) визначається стадією захворюван-

ня, молекулярним підтипом пухлини, віком та загальним станом, а також додатковими даними, що характеризують окремі властивості пухлини та організму жінки. Переважна більшість пухлин може бути видалена хірургічно, але, як показують результати подальшого спостереження, навіть у цьому випадку не менше половини прооперованих хворих гинуть через деякий час унаслідок ускладнень, що виникають при прогресуванні за-

хворювання. Це свідчить про те, що в момент проведення операції у значної кількості хворих є мікрометастази, які не можуть бути визначеними, а отже, хвороба має системний характер [2].

Як зазначено в Уніфікованому клінічному протоколі, затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України, до комплексного лікування входить: а) оперативне втручання; б) післяопераційна ад'ювантна променева терапія; в) ад'ювантна хіміотерапія за наявності факторів поганого прогнозу [3].

Оскільки на виживаність жінок з РГЗ впливає не лише хвороба, але й побічні ефекти від лікування, то доцільно аналізувати фактори, що впливають на виживаність, за типами лікування.

Зважаючи на те, що ад'ювантна терапія спрямована на попередження появи метастазів, доцільно брати до уваги не лише загальну, а й безрецидивну виживаність. Такий аналіз дає змогу порівняти позитивні та негативні ефекти від додаткового лікування та зіставити вплив факторів у кожній підгрупі пацієнтів. Саме тому аналіз та оцінювання прогностичних факторів у хворих на РГЗ є необхідним для виявлення пацієнток, що мають більший ризик смерті чи рецидиву у довготривалій перспективі. Ця інформація може допомогти виявити пацієнток, яким необхідна чи, навпаки, не рекомендована ад'ювантна терапія.

Метою статті є моделювання виживаності пацієнток за типами лікування на базі використання моделі пропорційних інтенсивностей задля вибору найбільш ефективного методу лікування.

Методологія. У дослідження включено 2032 пацієнтки, які отримали спеціальне лікування у відділенні пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку з січня 2008 року по грудень 2015 року в межах рандомізованого контрольованого відкритого дослідження з вивчення критеріїв об'єктивізації вибору обсягу оперативного втручання у хворих на РГЗ. Усі розрахунки зроблені у середовищі SAS з використанням спеціальних програмних процедур SAS 9.4.

Для дослідження відібрано три типи лікування для жінок, які отримали спеціальне лікування у відділенні пухлин грудної залози (усього 1619 пацієнток):

- 1) оперативне лікування (363 пацієнтки);
- 2) оперативне лікування + променева терапія (1044 пацієнтки);
- 3) оперативне лікування + хіміопротеневна терапія (212 пацієнток).

Отже, аналіз виживаності здійснювався за такими комбінаціями лікування (порівняння проводиметься попарно):

1. Оперативне лікування та оперативне лікування + променева терапія.
2. Оперативне лікування + променева терапія та оперативне лікування + хіміопротеневна терапія.

Інтенсивність ризику являє собою ймовірність того, що подія, яка не сталася до певного моменту часу, трапиться в наступний інтервал часу, віднесений до тривалості цього інтервалу. Часовий інтервал може бути встановлений дуже коротким, тому оцінку можна робити для будь-якого моменту часу. Іншими словами, у випадку клінічного випробування, в якому очікуваним результатом є, наприклад, одужання пацієнтки, відношення ризиків відображає відносну ймовірність якнайшвидшого одужання у хворих, які отримують лікування, щодо пацієнток контрольної групи для будь-якого моменту часу.

Модель пропорційних інтенсивностей – це найзагальніша регресійна модель, оскільки вона не пов'язана з будь-якими припущеннями щодо розподілу часу виживання. Ця модель передбачає, що рівень інтенсивності y визначається як функція незалежних змінних. Ніяких припущень щодо вигляду функції інтенсивності не робиться. Тому модель Кокса може розглядатись у деякому сенсі як непараметрична. Модель може бути записана в такому вигляді:

$$h_{(t)} = h_0(t) \times \exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k), \quad (1)$$

де t – час виживання; $h_{(t)}$ – функція ризику, визначена набором k факторів $(x_1, x_2, \dots, x_k)$; $(b_1, b_2, \dots, b_k)$ – коефіцієнти детермінації факторів $(x_1, x_2, \dots, x_k)$ відповідно; h_0 – базовий ризик [4].

Вищенаведене рівняння передбачає три припущення. По-перше, залежність між функцією інтенсивності та логлінійною функцією коваріат є мультиплікативною. Це називається також припущенням (гіпотезою) пропорційності. Це означає, що для двох заданих спостережень з різними значеннями незалежних змінних співвідношення їх функцій інтенсивності не залежить від часу (щоб послабити це припущення використовуються коваріати, які залежать від часу). Друге припущення полягає саме в логарифмічній лінійності співвідношення між функцією інтенсивності та незалежними змінними [5]. І третє припущення стосується незалежності коваріат між собою [6].

Ця модель дозволяє включати в дослідження всіх пацієнток, які нас цікавлять, незважаючи на цензурування (часткову неповноту даних), оскільки базується на припущенні, що вибування пацієнток відбувається випадковим чином і з однаковою ймовірністю як у досліджуваній, так і в контрольній групі. Крім того, спочатку передбачається, що пацієнтки, у яких відбудеться або не відбудеться подія, вибувають з дослідження з однаковою ймовірністю (правила пропорційності моделі) [7].

Пропорційна модель Кокса останнім часом отримує все більше визнання і популярності в біомедичних дослідженнях. З погляду інформатив-

ності вихідних статистичних характеристик вона надає можливість провести більш точний і зважений аналіз виживаності, ніж розглянуті вище методи/моделі, оскільки дозволяє включити в розрахунки цілий набір змінних, які впливають або ймовірно впливають на результат.

Регресія Кокса вимірює відносний ризик виживаності. У медицині поняття абсолютного та відносного ризику мають різний клінічний зміст. Абсолютний ризик (absolute risk) або так званий додатковий ризик (additional risk) – це різниця показників захворюваності або смертності в осіб, на яких впливає або не впливає досліджуваний фактор. Абсолютний ризик вказує на додаткове число випадків захворювань або смертей, обумовлене впливом факторів ризику, і підтверджує, що є фактичні шанси виникнення якоїсь події протягом заданого періоду часу (ймовірність хвороби, смерті). Цей ризик дає можливість виявити, до якого абсолютного підвищення захворюваності (смертності, інвалідності) призведе вплив фактора, що підкреслює важливість проблеми з погляду суспільного здоров'я.

Відносний ризик (relative risk) характеризується показником відношення ризику (risk ratio) і визначається як це відношення показника захворюваності (або смертності) осіб, які перебувають під впливом досліджуваного фактора до показника захворюваності (або смертності) осіб, на яких не впливає цей фактор. Відносний ризик – досить наочний і найпростіший показник, що характеризує ступінь ризику виникнення захворювання. Він визначає силу зв'язку між впливом фактора і смертністю, тобто біологічний аспект. Більша величина відносного ризику вказує на важливу роль впливу певного фактора в етіології досліджуваної патології.

Величина відносного ризику дозволяє відповісти на запитання, у скільки разів вище захворюваність серед осіб, що зазнають впливу фактора ризику, ніж серед осіб, що не зазнають цього впливу? Відношення ризику, що дорівнює 1, свідчить, що ризик захворювання однаковий у групі за певним фактором (тобто виникнення захворювання, відповідно, пов'язане / не пов'язане з цим фактором). Відношення ризику більше за 1 дає підставу говорити про підвищений ризик виникнення захворювання в експонованій до цього впливу групі, менше за 1 свідчить про менший ризик в експонованій групі (можна припустити, що в цій групі діє якийсь захисний фактор).

Одним із істотних недоліків показника відносного ризику є те, що його значення змінюється залежно від періоду часу, до якого він віднесений. При збільшенні періоду спостереження ризик для будь-якого захворювання наближається до одиниці [8].

Оскільки додатковий ризик відбиває додаткову ймовірність захворювання, його застосування як індивідуального показника ризику в більшос-

ті ситуацій більш інформативне порівняно з відносним ризиком. З іншого боку, відносний ризик краще демонструє силу причинного зв'язку. Відносний ризик не несе інформації про величину абсолютного ризику захворюваності або смертності. Навіть за високих значень відносного ризику абсолютний ризик може бути зовсім низьким, якщо захворювання досить рідке.

Результати. Як зазначалося вище, у статті [1] вже було здійснено відбір факторів, що не випадково впливають на виживаність. Для розв'язання завдання перевірки припущення щодо пропорційності може бути використаний графік LLS (log negative log survival function – логарифм негативного логарифму функції виживаності). Згідно з цим припущенням, криві LLS повинні бути приблизно паралельними серед шарів [9]. Нижче на рис. 1–5 (розраховано авторами за даними Національного інституту раку) наведені LLS криві (цей підхід можна застосовувати для категоріальних змінних, у нашому випадку – для усіх значущих факторів, окрім віку).

Фактор типу лікування також буде змінною у майбутній моделі, тому здійснена перевірка пропорційності і цих груп. На рис. 1 видно, що умова пропорційності дотримується для другої та третьої групи лікування, тоді як перша група значно відрізняється від них. Це пов'язано з невеликою кількістю спостережень і подій, що відбулися в останній групі. Рис. 2 свідчить, що умова пропорційності не дотримана для розміру пухлини (на цьому рисунку лінії, позначені 1, 2, 3, 4, відповідають категорії T (tumour) за системою TNM Classification of Malignant Tumors [10]). Лінії 1 та 2 статусу лімфатичних вузлів перетинаються, що не є припустимим, і в цілому криві не повторюють форму одна одної (рис. 3, на цьому рисунку лінії, позначені 0, 1, 2, 3, відповідають категорії N (nodulus) за системою TNM Classification of Malignant Tumors [10]).

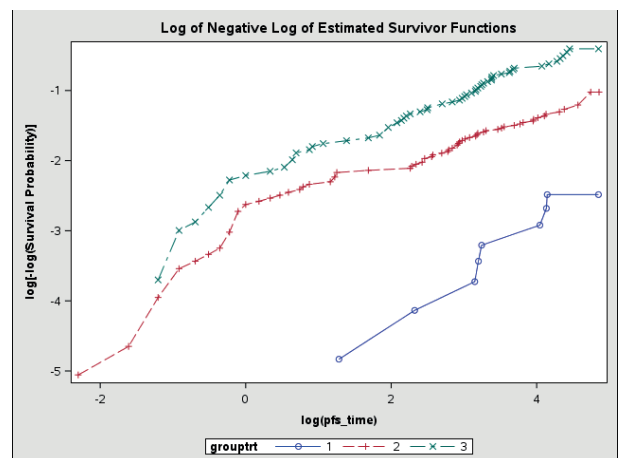


Рис. 1. LLS криві для групового фактора "тип лікування"

1 – оперативне лікування; 2 – оперативне лікування + променева терапія; 3 – оперативне лікування + хіміопроменева терапія.

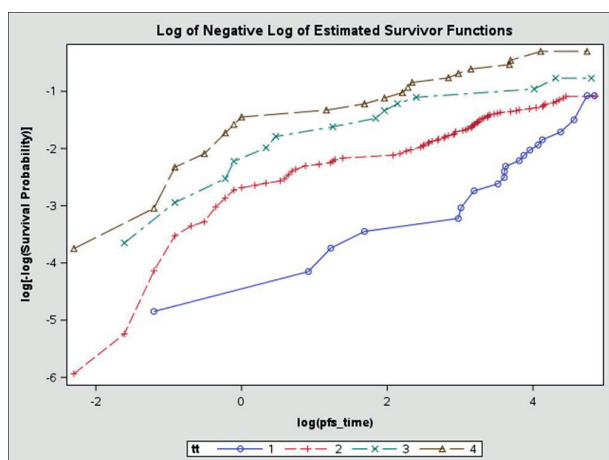


Рис. 2. LLS криві для фактора “розмір пухлини”

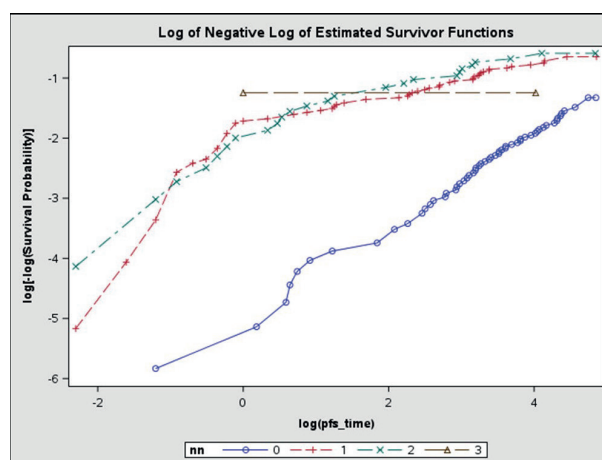


Рис. 3. LLS криві для фактора “статус лімфатичних вузлів”

Поширення на лімфатичні вузли: 0 – відсутнє; 1 – I стадія; 2 – II стадія; 3 – III стадія.

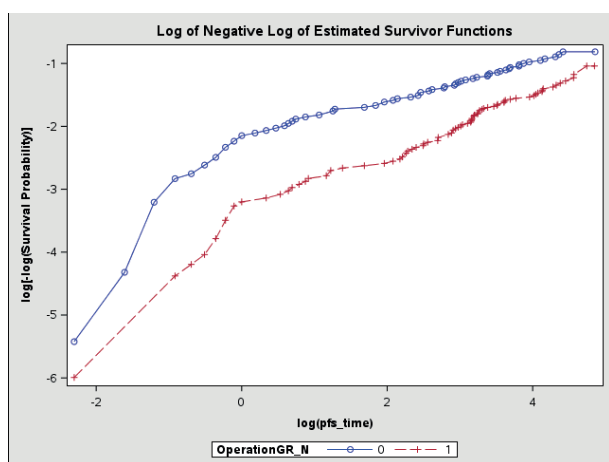


Рис. 4. LLS криві для фактора “вид операції”
0 – мастектомія; 1 – органозберігаюча операція.

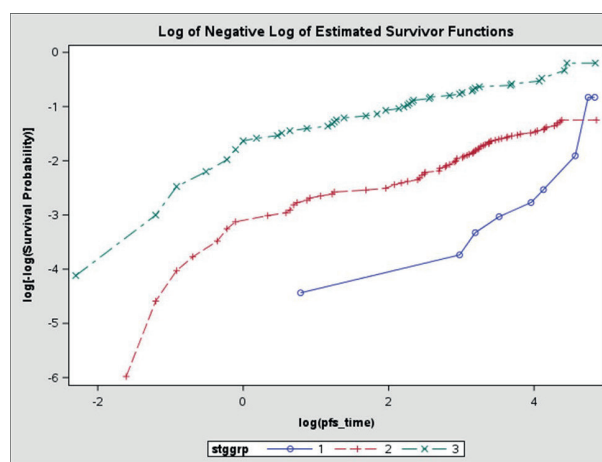


Рис. 5. LLS криві для фактора “стадія хвороби”
1 – I стадія; 2 – II стадія; 3 – III стадія.

Спираючись на вищенаведені результати, можна стверджувати, що фактор “розмір пухлини” не можна використовувати у моделі Кокса. Оскільки розмір пухлини та статус лімфатичних вузлів поєднуються у факторі “стадія хвороби”, то тепер вибір прогностичної змінної залишається між розміром пухлини та стадією.

Як показує рис. 4, що стосується видів операцій, то умова пропорційності для них дотримується, криві паралельні у часі.

На рис. 5 видно, що умову пропорційності дотримано для другої та третьої стадій хвороби, тоді як перша стадія значно відрізняється від них. Це також пов'язано з незначним обсягом вибірки. Тому доцільно включити до моделі фактор, який поєднує у собі два: розмір пухлини та статус лімфатичних вузлів.

Отже, за результатами перевірки на пропорційність у часі з допомогою використання кривих LLS до моделі можуть бути включені такі фактори, як тип лікування (групувальний фактор), вид

операції і стадія хвороби. Фактор “статус лімфатичних вузлів” перевірку не пройшов, а розмір пухлини був виключений через включення стадії хвороби. Цей вибір на користь одного з факторів виконується для уникнення мультиколінеарності при побудові моделі.

Побудова моделі та порівняльна характеристика впливу факторів виживаності за різних типів лікування. Попередній аналіз пропорційності ризиків та визначення оптимальної сукупності прогностично значущих параметрів показав можливість використання моделі Кокса для багатфакторного регресійного аналізу. Як предиктори було обрано: тип лікування (Grouptrt), вид операції (OperationGR), стадія хвороби (Stggrp) та вік (Age). Також у статті [1] було доведено необхідність проведення аналізу за типами лікування та побудови для кожного типу окремої моделі. На жаль, це не є можливим через ряд причин: висока частка цензурованих спостережень (у першій групі з високою виживаністю дуже мало настання

подій), маленький обсяг вибірки. Тому для підвищення прогностичної здатності моделі регресію Кокса побудовано на загальній вторинній вибірці (628 пацієнток) [1].

Щоб оцінити та проаналізувати вплив факторів залежно від типу лікування до моделі бути додані ефекти взаємодії (Grouptrt·Stggrp, Grouptrt·OperationGR, Grouptrt·Age). Наявність цих ефектів дозволяє розрахувати відносний ризик залежно від комбінації групи лікування та відповідного фактора.

Усі змінні є категоріальними та кодувалися за простою схемою [11]: перший рівень відповідає еталонному рівню в інтерпретації лінійних оцінок, табл. 1 (зазначимо, що таблиці 1–6 розраховано авторами за клінічними даними Національного інституту раку).

Таблиця 1

Схема кодування категоріальних змінних

Фактор та його рівні	Значення	Дизайн змінних	
Grouptrt	1	0	0
	2	1	0
	3	0	1
Stggrp	1	0	0
	2	1	0
	3	0	1
OperationGR	0	0	–
	1	1	–

Сутність моделі полягає в тому, що за результатами перевірки глобального тесту нульові гіпотеза ($Beta[i] = 0$) відхиляється на користь альтернативної ($Beta[i] \neq 0$), а це говорить про те, що кінцеві моделі мають сенс і можуть прогнозувати виживаність [12]. За результатами перевірки глобального тесту гіпотеза про відсутність істотних невинуватих чинників, що визначають виживаність, перевірялася на істотність і була відхилена на користь альтернативної, що говорить про можливість прогнозування виживаності для загальної моделі на рівні істотності 0,05 (табл. 2).

У результаті моделювання оброблено 628 спостережень, із яких відбулося 165 подій (настання рецидиву/метастазування) і 463 особи цензуровано, що складає 73,73% усієї вибірки.

Таблиця 2

Тестування глобальної нульової гіпотези

Тест	Хі-квадрат	Ступені свободи	Pr > Хі-квадрат
Likelihood Ratio	109,3702	6	<0,0001
Score	116,4431	6	<0,0001
Wald	98,8162	6	<0,0001

Фактори до моделі додавалися покроковим методом (stepwise selection). На кожному кроці розглядається змінна для додавання або віднімання з набору пояснювальних змінних на основі певного попереднього критерію [12]. У регресії Кокса такий критерій – тести типу 3 (Type 3 Tests). Критерій оцінює змінні ефекту (головного чи взаємодії) та відповідає тестуванню гіпотези рівності граничних середніх (табл. 3).

Таблиця 3

Результати тесту типу 3 покроковим методом

Ефект	Ступені свободи	Wald Хі-квадрат	Pr > Хі-квадрат
Grouptrt	2	35,6406	<0,0001*
Stggrp	2	40,5243	<0,0001*
OperationGR	1	5,4411	0,0197*
Age	1	4,5314	0,0333*
Grouptrt·Stggrp	4	3,5912	0,4641
Grouptrt·OperationGR	2	1,7221	0,4227
Grouptrt·Age	2	0,9928	0,6087

*) достовірні розбіжності.

Найбільшу прогностичну силу у моделі має фактор “стадія хвороби”, далі йдуть тип лікування та вік і вид оперативного втручання (порівню).

Серед усіх ефектів доданих до моделі, жоден з ефектів взаємодії не виявився статистично значущим. Це означає, що не можна робити висновки про взаємодію факторів за кожного типу лікування окремо. Інтерпретація усіх інших факторів, які виявились істотними, відбуватиметься з поширенням на всю сукупність пацієнток. У табл. 4 наведені параметри регресії Кокса.

За результатами моделювання можна зробити такі висновки (ураховуючи особливості кодування змінних, для покращання сприйняття величини впливу деяких факторів необхідно змінити базу порівняння шляхом визначення оберненого показника відносного ризику):

– у випадку вибору другої групи лікування, а саме, оперативного втручання та променевої терапії, ризик рецидиву онкологічного захворювання зростає в 3,89 раза порівняно з жінками, в яких мало місце лише оперативне втручання за незмінності інших факторів;

– у випадку вибору третьої групи лікування, а саме, оперативного втручання та хіміопроменевої терапії, ризик рецидиву онкологічного захворювання у пацієнток зростає в 7,2 раза порівняно з жінками, в яких мало місце лише оперативне втручання за незмінності інших факторів;

– у випадку II стадії хвороби ризик рецидиву онкологічного захворювання у пацієнток зростає

Параметри моделі						
Параметр та його рівень		Оцінка	Стандартна помилка	Хі-квадрат	Pr > Хі-квадрат	HR
Grouptrt 1	2	1,35914	0,37316	13,21366	0,0003*	3,893
Grouptrt 1	3	1,9748	0,37191	28,1953	<0,0001*	7,205
Stggrp 1	2	0,41833	0,27288	2,3501	0,1253	1,519
Stggrp 1	3	1,38861	0,28737	23,3499	<0,0001*	4,009
OperationGR 0	1	-0,37257	0,15972	5,4411	0,0197*	0,689
Age	x	-0,01584	0,00744	4,5314	0,0333*	0,984

*) достовірні коефіцієнти.

в 1,5 раза порівняно з жінками з I стадією за незмінності інших факторів;

– у випадку III стадії хвороби ризик рецидиву онкологічного захворювання у пацієток зростає учетверо порівняно з жінками з I стадією за незмінності інших факторів;

– у випадку проведення мастектомії ризик рецидиву онкологічного захворювання у пацієток зростає в 1,45 раза порівняно з жінками з органозберігаючими операціями за незмінності інших факторів;

– з кожним подальшим роком життя пацієнтки ризик рецидиву онкологічного захворювання зростає на 1,6% за незмінності інших факторів.

За результатами додаткових розрахунків відносного ризику (табл. 5) можна розглядати другий рівень показника за базу порівняння і довірчі інтервали, які не надаються у стандартному представленні. Отже, у випадку вибору третьої групи лікування, а саме, оперативного втручання та хіміопроменевої терапії у пацієток ризик рецидиву онкологічного захворювання зростає в 1,85 раза порівняно з жінками, в яких мало місце оперативне втручання та променева терапія за незмінності інших факторів. У випадку III стадії хвороби у пацієток ризик рецидиву онкологічного захворю-

вання зростає в 2,63 раза порівняно з жінками з II стадією за незмінності інших факторів.

Незважаючи на неможливість порівняння вибірок за типами лікування, з моделі видно, що виживаність для цих груп знижується, а отже, не досягається ціль проведення ад'ювантної терапії – підвищення рівня виживаності. Для пояснення такої закономірності необхідно початково формувати дослідження за цими групами, бо вторинне групування додало помилок і зменшило обсяг сукупності,

Протестувавши модель на більшому обсязі первинної вибірки (непропорційної, 1614 спостережень у цілому), ми дійшли висновку, що ефект взаємодії стадії захворювання та типу лікування є істотним; результати розрахунку відносного ризику представлені у табл. 6.

Таблиця 6

Порівняння відносного ризику залежно від стадії та виду лікування

Рівні факторів	Оперативне лікування, N=363	Оперативне лікування + променева терапія, N=1044	Оперативне лікування + хіміопроменева терапія, N=212
II vs I	2,72	1,79	1,25
III vs II	5,52	2,49	1,58
III vs I	14,9	4,48	1,97

Таблиця 5

Розрахунки відносного ризику для інших рівнів факторів

Порівняння	Відносний ризик, HR	Нижня границя довірчого інтервалу	Верхня границя довірчого інтервалу
Grouptrt 1 vs 2	0,257	0,124	0,534
Grouptrt 1 vs 3	0,139	0,067	0,288
Grouptrt 2 vs 3	0,540	0,393	0,743
OperationGR 0 vs 1	1,451	1,061	1,985
Age	0,853	0,738	0,988
Stggrp 1 vs 2	0,658	0,386	1,124
Stggrp 1 vs 3	0,249	0,142	0,438
Stggrp 2 vs 3	0,379	0,271	0,53

Дані таблиці свідчать, що у групі оперативне лікування + хіміопроменева терапія ризик настання рецидиву найнижчий серед усіх груп. Однак, наприклад, на II стадії ця зміна вже не така суттєва. Отже, ад'ювантна променева та хіміопроменева терапії дійсно знижують ризик настання рецидиву, проте цей отриманий результат не є цілком статистично доведений. Попри позитивний безрецидивний результат виживаність за групами все одно знижується і на це безперечно впливають зазначені типи лікування.

Висновки. Ад'ювантна терапія використовується з метою уникнення рецидиву і це є загальною практикою. Водночас, проаналізувавши різницю між трьома видами спеціального лікування, автори виявили, що

виживаність відрізняється, і достатньо суттєво, за різних факторів для різних груп лікування. Оскільки метод Каплана – Мейєра є описовим, то для перевірки невинності відношення ризиків різних факторів необхідно використовувати додаткові семіпараметричні методи. Отже, за результатами перевірки на пропорційність у часі з допомогою використання кривих LLS обґрунтовано, що до моделі можуть бути додані такі категоріальні фактори: тип лікування (групувальний фактор); вид операції; стадія хвороби. Фактор “статус лімфатичних вузлів” перевірку не пройшов, а фактор “розмір пухлини” був виключений через включення стадії хвороби. Такий вибір на користь одного з факторів виконується для уникнення мультиколінеарності при побудові моделі.

Серед усіх ефектів, доданих у модель, жоден з ефектів взаємодії не виявився статистично значущим. Це означає, що не можна робити висновки про взаємодію факторів за кожного типу лікування окремо. Інтерпретація усіх інших факторів, які виявилися істотними, відбуватиметься з поширенням на усю сукупність пацієнток.

З метою моделювання та прогнозування виживаності жінок, хворих на РГЗ, під впливом різних факторів з урахуванням виду спеціального лікування в подальшому необхідно розробити стратифіко-

вану модель виживаності на основі регресії Кокса. Це уможливить порівняльний аналіз відношення ризиків істотних факторів за різних видів лікування та розроблення рекомендацій щодо необхідності проведення тієї чи іншої ад’ювантної терапії.

Дискусія. Незважаючи на неможливість порівняння вибірок за типами лікування, з моделі видно, що виживаність за цих груп знижується, тобто не відбувається підвищення рівня виживаності, що є метою проведення ад’ювантної терапії. Для пояснення такої закономірності необхідно початково формувати дослідження за цими групами, бо вторинне групування додало помилок і зменшило обсяг сукупності. Також необхідно дослідити більше факторів, наприклад додати причину того, що лікар надав перевагу певному методу, та медичні передумови, які цьому посприяли. Очевидно для виділення підгруп на такому рівні наявної інформації наразі недостатньо.

Протестувавши модель на більшому обсязі первинної вибірки (непропорційної, 1614 спостережень в цілому) отримали, що ефект взаємодії стадії захворювання та типу лікування є істотним і результати розрахунку відносного ризику дійсно у групі оперативне лікування + хіміопроменева терапія ризик настання рецидиву найнижчий серед усіх груп. Проте, наприклад, на II стадії ця зміна уже не така суттєва.

References

1. Motuziuk, I. M., & Dumenko, O. M. (2020). Statystychnyi analiz faktoriv, shcho vplyvaiut na vyzhyvanist zhynok, khvorykh na rak hrudnoi zalozy, za vydamy spetsialnoho likuvannia [Statistical Analysis of Factors Influencing Survival of Women with Breast Cancer by Treatment Types]. *Statystyka Ukrainy – Statistics of Ukraine*, 1, 108–115. Doi: 10.31767/su.1(88)2020.01.13
2. Lu, J., & Shen, D. (2014). Survival analysis approaches and new developments using SAS. *Pharmaceutical Industry SAS Users Group Proceedings*. Retrieved from <https://www.pharmasug.org/proceedings/2014/PO/PharmaSUG-2014-PO02.pdf>
3. Pro stvorennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v systemi Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28.09.2012 r. № 751, stanom na 26.09.2018 r. [On the creation and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care in the system of the Ministry of Health of Ukraine: order of the Ministry of Health of Ukraine of September 28, 2012 No. 751, as of September 26, 2018]. *www.dec.gov.ua*. Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/751_1422_nakaz_moz.pdf [in Ukrainian].
4. Royston, P., Parmar, M. K., & Altman, D. G. (2008). Visualizing of survival in time-to-event studies: a compliment to Kaplan-Meier Plots. *Journal of the National Cancer Institute*, 100, 92–97. DOI:10.1093/jnci/djm265
5. Barton, B., & Peat, J. (2014). *Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal*. (2nd ed.). Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Petrie, A., Sabin, C. (2019). *Medical Statistics at a Glance*. (4th ed.). New York: Wiley – Blackwell.
7. Machin, D., Cheung, Y., & Parmar, M. (2006). *Survival Analysis: A practical approach*. (2nd ed.). John Wiley & Son, Ltd.
8. Bowers, D., House, A., & Owens, D. (2006). *Understanding clinical papers*. (2nd ed.). John Wiley and Sons Ltd.
9. Spruance, S. L., Reid, J. E., & Grace, M., & Samore, M. (2004). Minireview: Hazard ratio in clinical trial. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48, 2787–2792. DOI: 10.1128/AAC.48.8.2787-2792.2004
10. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, Ch. (Eds.). (2016). *TNM Classification of Malignant Tumours*. (8th Ed.). Retrieved from <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
11. Rao, S. R., & Schoenfeld, D. A. (2007). Survival methods. *Circulation*, 115, 119–113. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614859
12. Kovtun, N. V., Motuziuk, I. M., & Ganzha, R. O. (2018). Vykorystannia rehresii Koksia dlia prohnozuvannia vyzhyvanosti zhynok z mnozhynnymy zloiakisnymy novoutvorenniamy. [Using Cox Regression to Forecast of Survival of Women with Multiple Malignant Neoplasms]. *Statystyka Ukrainy – Statistics of Ukraine*, 4, 65–71. DOI: 10.31767/su.4(83)2018.04.08

N. V. Kovtun,

DSc in Economics, Professor,
Department of Statistics and Demography,
Taras Shevchenko National University of Kyiv,
E-mail: kovtun_natali@ukr.net
ResearcherID: M-6596-2017,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-8597>;

I. M. Motuziuk,

PhD in Medicine, Associate Professor,
Associate Professor of Oncology Department,
O. O. Bogomolets National Medical University,
E-mail: 180978igor@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8332-3280>;

O. M. Dumenko,

Senior Statistician, VERAMED UKRAINE LLC,
E-mail: dumenkoolga@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6565-3382>

A Statistical Analysis of the Factors with Nonrandom Impact on the Survival Rate of Women with Breast Cancer, by Type of Medical Treatment

A statistical analysis of the factors with nonrandom impact of the survival rate of women with breast cancer, by type of medical treatment in Ukraine, was made using data from the National Cancer Register. The complexity and ambiguity of the problem related with the choice of a special treatment type, i. e. surgical treatment or combined surgical treatment, was emphasize. The combined surgical treatment is available in two options: as a combination of surgical treatment and radiation therapy and a combination of surgical treatment, radiation therapy and chemical therapy. The data on female patients who had medical treatment in the National Institute of Cancer used for a statistical analysis to reveal positive and negative results from each type of special medical treatment.

The need for the assumption on proportionality was substantiated, with its testing based on a graphic analysis by grouping factors. The obtained results led to the conclusion that the model could be extended by the categorical factors: type of treatment (grouping factor), type of surgical operation, phase of decease.

The assessment was made based on analyzing the factors' impact by type of medical treatment. It was demonstrated that the model could be extended by interaction effects that would enable for estimating the relative risk depending on a combination of the treatment group and the respective factor. None of the effects included in the model could prove to be statistically significant. It means that no conclusions could be made about the factors' interactions by type of the medical treatment. The interpretation of all the other factors that proved to be significant was applied to all the population. The strongest projection weight in the model was with the factor of decease phase, followed by the type of medical treatment and, in equal proportions, by the age and the type of surgical operation. The results of checking the global test could demonstrate the feasibility of predicting the survival rate for the overall model with the significance level equal to 0.05.

It was proved that adjuvant and chemical therapies could reduce the risks of the recurrence, but this result had not an ultimate statistical validity. Despite of the positive non-recurrence result, the survival rate by groups still reduces, being an obvious effect of the abovementioned groups of medical treatment.

Key words: breast cancer, survival rate, adjuvant therapy, Cox model, LLS curves, relative risk.

Бібліографічний опис для цитування:

Ковтун Н. В., Мотузіук І. М., Думенко О. М. Статистичний аналіз факторів, що не випадково впливають на виживаність жінок, хворих на рак грудної залози, за типами лікування. *Статистика України*. 2023. № 1. С. 103–110. Doi: 10.31767/su.1(100)2023.01.10

Bibliographic description for quoting:

Kovtun, N. V., Motuziuk, I. M., & Dumenko, O. M. (2023). Statystychnyi analiz faktoriv, shcho nevyypadkovo vplyvaiut na vyzhyvanist zhinok, khvorykh na rak hrudnoi zalozy, za typamy likuvannia [A Statistical Analysis of the Factors with Nonrandom Impact on the Survival Rate of Women with Breast Cancer, by Type of Medical Treatment]. *Statystyka Ukrainy – Statistics of Ukraine*, 1, 103–110. Doi: 10.31767/su.1(100)2023.01.10 [in Ukrainian].