

Побудова прогностичної моделі оцінки ризику наявності метастазів медулярного раку щитоподібної залози із застосуванням бінарної логістичної регресії



О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹, Ю. І. Караченцев⁴,
В. В. Куц^{1,2}, В. А. Смоляр¹, Ю. М. Тарашченко³

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

³ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

⁴ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Останніми роками рак щитоподібної залози мав найбільший темп поширення серед солідних пухлин. Відзначено зниження частоти медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ) у структурі захворюваності з 2,6 до 1,6 %. Очевидно, це відбувається за рахунок збільшення виявлення папілярних карцином. Тому вимоги до адекватності первинного хірургічного лікування МРЩЗ надзвичайно високі [1]. Щодо первинного хірургічного лікування МРЩЗ Американська тиреоїдна асоціація (АТА) рекомендує тиреоїдектомію з центральною дисекцією шийних лімфатичних вузлів (рекомендація 24), але рекомендації щодо необхідності латеральної дисекції неоднозначні (рекомендація 25, 26) [2]. Деякі хірурги віддають перевагу агресивнішому лікуванню із застосуванням профілактичної латеральної дисекції

шиї для поліпшення післяопераційних біохімічних показників, інші є прихильниками консервативного лікування через можливість ускладнень хірургічного втручання та його нез'ясовані переваги [3, 4]. Нині відсутні абсолютно точні методи доопераційної топічної діагностики локорегіонарних метастазів (ЛМ) МРЩЗ у лімфатичні вузли як центральних, так і латеральних яремних колекторів. Розвиток принципів визначення прецизійності найоптимальнішого обсягу хірургічного втручання у пацієнтів з МРЩЗ є актуальним [5].

Впровадження в клінічну практику індивідуальної методології прогностичних критеріїв для об'єктивної оцінки ризику наявності локорегіонарного клінічно недіагностованого метастазування пов'язане з необхідністю впровадження обґрунтованих рішень,

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, Київ, Кловський узвіз, 13А. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, e-mail: paldoc@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Караченцев Юрій Іванович, академік НАМН України, д. мед. н., проф., директор, зав. хірургічного відділення, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-7298>; Смоляр В. А., лікар-хірург, зав. хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ. E-mail: SmolyarV@i.ua; Тарашченко Ю. М., лікар-хірург, відділення хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ. E-mail: yutar0380@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4787-359X>.

які ґрунтуються на статистично значущому прогнозі клінічних параметрів та особливостях захворювання для застосування оптимального обсягу оперативного втручання [6]. В аналізованих джерелах використано різні математичні методи прогнозування, але не враховано деякі досить інформативні та об'єктивні показники клінічного перебігу МРЩЗ. Тому для розробки прогностичного комплексу і персоналізації лікувального алгоритму у хворих з МРЩЗ з відсутніми за даними ультразвукової діагностики (УЗД) ЛМ застосували логістичний регресійний аналіз із розрахунком адекватності та якості прогнозу отриманої моделі [7, 8].

Застосування в клінічній практиці методів математичного моделювання ризиків метастазування МРЩЗ дасть змогу ефективніше визначати пацієнтів з високим ризиком, які потребують проведення активнішого хірургічного втручання. З одного боку, це може знизити ризик післяопераційного рецидиву та повторної операції, з іншого — допомогти уникнути небажаних медичних, економічних і психологічних наслідків надмірного лікування.

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних і достовірних потенційних чинників при розробці математичного рівняння розрахунку персоналізованої ймовірності виявлення метастазів медулярного раку щитоподібної залози за відсутності їх клінічних та інструментальних ознак на доопераційному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Як навчальну вибірку використано групу зі 142 хворих (95 (66,9%) без метастазів, решта — з наявними ЛМ), які проходили хірургічне лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з приводу первинно встановленого діагнозу МРЩЗ. Серед пацієнтів переважали жінки — 114 (77%). Вік хворих — від 12 до 83 років, середній вік — $(48,2 \pm 1,9)$ року.

Верифікацію метастатичних депозитів проводили за результатами патоморфологічного дослідження за допомогою класифікації TNM (UICC). Цю класифікацію застосовували лише у разі підтвердження раку морфологічно. Регіонарними вважали лімфатичні вузли шиї та верхнього середостіння [9].

Контрольну групу утворили 147 осіб (69 (46,9%) з наявними ЛМ, решта — без метастазів), прооперованих в інших лікувальних закладах України (Інститут

ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України).

Накопичення та первинну обробку даних досліджень здійснювали за допомогою програми MS Excel. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням спеціалізованої програми StatPlus Pro v.7.6 (AnalystSoft Inc., США, ліцензія № 21735752), статистичних калькуляторів EpiTools (<https://epitools.ausvet.com.au/testshome>) та MedCalc (<https://www.medcalc.org/calc/index.php>).

Оцінку ступеня впливу потенційних предикторів проведено з використанням технології Data Mining за допомогою надбудови інтелектуального аналізу даних для MS Office. Діагностичну цінність тесту оцінювали за допомогою ROC-аналізу з побудовою відповідної характеристичної кривої та розрахунком площі під нею (за методом DeLong). Для операційних характеристик тестів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ) за методом Уілсона. Результати вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Завданням роботи було створення прогностичної моделі, яка б урахувала одночасний вплив декількох чинників та була зручною для використання.

За потреби дослідити залежність бінарної змінної, тобто такої, яка може приймати лише два значення («Так/Ні»), від кількох незалежних змінних (предикторів) застосовували метод бінарної логістичної регресії. Предиктори могли мати вигляд будь-якої шкали.

Відмітною ознакою методу є те, що він дає змогу розрахувати ймовірність (p) настання певної події (у нашому випадку — це виявлення метастазів у хворого) залежно від значень предикторів (1):

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

де e — число Ейлера, y — стандартне рівняння регресії, яке в загальному випадку має вигляд (2):

$$y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_k \cdot X_k \quad (2)$$

де X_1, X_2, \dots, X_k — значення незалежних змінних; $b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ — коефіцієнти регресії (b_0 — константа).

Розрахунок коефіцієнта регресії є завданням логістичної регресії, яке виконують за допомогою спеціалізованих статистичних програм. Ми застосували для цієї мети програму StatPlus 7.6 (AnalystSoft Inc., США).

Для уточнення спроможності та ступеня впливу потенційних предикторів на результат (наявність



Рис. 1. Застосування функції «Аналіз ключових факторів впливу» з надбудови інтелектуального аналізу даних у програмі MS Excel

Mts+) додатково проведено їх оцінку із застосуванням технології Data Mining, а саме за допомогою функції «Аналіз ключових факторів впливу» з надбудови інтелектуального аналізу даних для MS Office (рис. 1), яка дає змогу програмі MS Excel використовувати обчислювальні можливості системи керування базами даних Microsoft SQL Server.

Діаграма на рис. 2 демонструє, що показники «Сумарний розмір пухлин > 2,69 см», «Доопераційний рівень кальцитоніну (КТ) ≥ 1497,9 пг/мл», наявність багатофокусності та чоловіча стать свідчать на користь наявності метастазів (Mts+), тоді як показники «Сумарний розмір пухлин < 1,65 см», «Доопераційний рівень КТ ≤ 489,2 пг/мл», відсутність багатофокусності та жіноча стать — про їх відсутність. Графічно відносна сила впливу відображується величиною відповідних стовпчиків діаграми.

Відсутність показника «Вік» на діаграмі свідчить про незначний вплив цього предиктора. Однак п'ять показників (вік, стать, мультифокальність, сумарний розмір пухлин та доопераційний рівень КТ) залучено до початкового варіанта моделі для аналізу у програмі StatPlus (табл. 1).

Аналіз таблиці дав змогу зробити такі висновки. Рівень значущості коефіцієнтів показників «Вік» та «Сумарний розмір пухлин» виявився недостатнім ($p = 0,15271$ та $p = 0,56152$, відповідно) попри виявлений на початковому етапі вплив останнього показника. Крім того, показник «Сумарний розмір пухлин» мав бути вилучений з розгляду, бо однією з умов застосування бінарної логістичної регресії є відсутність кореляції між предикторами, а між розміром пухлин і доопераційним рівнем КТ кореляційний зв'язок виявлено.

| Ключові фактори впливу та їх вплив на значення "Mts+" (1 - наявні, 0 - відсутні) | | | |
|--|-----------------|-----------|-----------------|
| Стовпчик | Значення | Підходить | Відносний вплив |
| Сумарний розмір пухлин, см | 2,69 - 4,12 | 1 | |
| КТ доопераційний, пг/мл | 1497,9 - 2303,1 | 1 | |
| КТ доопераційний, пг/мл | >= 4911,2 | 1 | |
| Стать | ч | 1 | |
| КТ доопераційний, пг/мл | 489,2 - 1497,9 | 1 | |
| Багатофокусність (1 - є, 0 - немає) | 1 | 1 | |
| КТ доопераційний, пг/мл | < 489,2 | 0 | |
| Сумарний розмір пухлин, см | < 1,65 | 0 | |
| Стать | ж | 0 | |
| Багатофокусність (1 - є, 0 - немає) | 0 | 0 | |

Рис. 2. Ключові чинники впливу

Результати розрахунків моделі для початкового варіанта у програмі StatPlus

| Повна підгонка моделі | | | | | |
|------------------------------|-----------|------------------------|------------|------------|-----------------------|
| χ^2 | 39,696 | Число ступенів свободи | 5 | p-значення | $1,720 \cdot 10^{-7}$ |
| Регресійна статистика | | | | | |
| VAR | Бета | Стандартна похибка | p-значення | | |
| Стать (#1) | - 1,42176 | 0,47007 | 0,00249 | | |
| Вік (#2) | 0,02054 | 0,01436 | 0,15271 | | |
| Мультифокальність (#3) | 1,27562 | 0,54731 | 0,01977 | | |
| Сумарний розмір пухлин (#4) | 0,08897 | 0,15325 | 0,56152 | | |
| Доопераційний рівень КТ (#5) | 0,00094 | 0,00027 | 0,00048 | | |
| Y-перетин (intercept) | - 0,56735 | | | | |

У найбільш значущого показника — «Доопераційний рівень КТ» ($p = 0,00048$) першою значущою цифрою у регресійному коефіцієнті є четвертий знак після коми (0,00094), тоді як зазвичай при розрахунках беруться до уваги перші три розряди після коми. Цей факт, безумовно, пов'язаний з тим, що показник змінювався у дуже великому діапазоні — від одиниць до тисяч, тобто мінімальні та максимальні значення відрізнялися на три порядки. Прийнято рішення замінити у моделі значення цього показника на його десятковий логарифм, що, як показала подальша перевірка, дало змогу суттєво поліпшити її характеристики (табл. 2).

Таким чином, з урахуванням отриманих коефіцієнтів бета регресійне рівняння набуло такого вигляду:

$$y = -7,882 + 1,473 \cdot X_1 + 1,145 \cdot X_2 + 2,375 \cdot X_3. \quad (3)$$

Критерій χ^2 , який є мірою спроможності моделі, був дуже високим (50,825, що відповідає $p = 5,335 \cdot 10^{-11}$).

Подальша обробка результатів була спрямована на отримання відповіді про ймовірність певного результату прогнозу у хворого. Послідовність дій при цьому була такою:

– розрахунок за формулою (3) значення регресійної функції (y) для пацієнта на підставі значень трьох обраних предикторів;

Кінцевий результат розрахунків моделі у програмі StatPlus

| Повна підгонка моделі | | | | | |
|---|--------|------------------------|------------|------------|------------------------|
| χ^2 | 50,823 | Число ступенів свободи | 3 | p-значення | $5,335 \cdot 10^{-11}$ |
| Регресійна статистика | | | | | |
| VAR | Бета | Стандартна похибка | p-значення | | |
| Стать (X_1) | 1,473 | 0,510 | 0,003866 | | |
| Мультифокальність (X_2) | 1,145 | 0,550 | 0,037486 | | |
| Логарифм десятковий від доопераційного рівня КТ (X_3) | 2,375 | 0,475 | 0,000001 | | |
| Y-перетин (b_0) | -7,822 | | | | |

| G2 | | | | | | | | | | | |
|--|------------|---------------------|--------------|---------------------------------|---|----------------------|--------|-------|-------|--------|--|
| =B\$5+\$B\$2*D2+\$B\$3*E2+\$B\$4*LOG10(F2) | | | | | | | | | | | |
| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
| 1 | Змінна | Значення коэф. b | № хворого | Стать (X1) (ч - 1, ж - 0) | Багатофокусність (X2) (1 - так, 0 - ні) | КТ дооперац. (X3) | y | p | 1-p | odds | Прогноз МТс+ (1 - є, 0 - немає) |
| 2 | X1 | 1,473 | 1 | 0 | 1 | 783,00 | 0,196 | 0,549 | 0,451 | 1,216 | 1 |
| 3 | X2 | 1,145 | 2 | 0 | 0 | 38,50 | -4,057 | 0,017 | 0,983 | 0,017 | 0 |
| 4 | X3 | 2,375 | 3 | 0 | 1 | 2000,00 | 1,163 | 0,762 | 0,238 | 3,199 | 1 |
| 5 | Const (b0) | -7,822 | 4 | 1 | 0 | 543,90 | 0,148 | 0,537 | 0,463 | 1,159 | 1 |
| 6 | | | 5 | 1 | 0 | 980,00 | 0,755 | 0,680 | 0,320 | 2,128 | 1 |
| 7 | | | 6 | 0 | 0 | 35,70 | -4,134 | 0,016 | 0,984 | 0,016 | 0 |
| 8 | | | 7 | 0 | 0 | 1051,00 | -0,646 | 0,344 | 0,656 | 0,524 | 0 |
| 9 | | | 8 | 0 | 0 | 2486,00 | 0,242 | 0,560 | 0,440 | 1,274 | 1 |
| 10 | | | 9 | 0 | 1 | 311,00 | -0,757 | 0,319 | 0,681 | 0,469 | 0 |
| 11 | | | 10 | 1 | 0 | 373,20 | -0,241 | 0,440 | 0,560 | 0,786 | 0 |
| 12 | | | 11 | 0 | 0 | 2000,00 | 0,018 | 0,504 | 0,496 | 1,018 | 1 |
| 13 | | | 12 | 1 | 1 | 1951,00 | 2,610 | 0,932 | 0,068 | 13,604 | 1 |

Рис. 3. Шаблон для розрахунків у середовищі MS Excel для роботи з прогностичною моделлю

– розрахунок ймовірності (p) за формулою (1) виявлення у пацієнта певної ознаки та формулювання висновку про наявність/відсутність (МТс+);

– додатково — визначення ймовірності протилежної події (1 — p) і показника odds (шанси події), тобто співвідношення ймовірності здійснення події до ймовірності, що вона не відбудеться (4):

$$\text{odds} = \frac{p}{1-p}. \quad (4)$$

Це співвідношення додатково до формального результату тесту (МТс+ є/немає) дає змогу об'єктивніше оцінити ситуацію.

Для забезпечення швидкості, зручності та точності обчислень створено спеціальний шаблон для розрахунків у середовищі MS Excel за допомогою вбудованих математичних і логічних функцій програми та їх комбінацій (рис. 3).

Для автоматизації підрахунку загальної кількості правильних (істинно позитивних (TP) та істинно негативних (TN)) і помилкових (хибно позитивних (FP) та хибно негативних (FN)) результатів у навчальній вибірці, що необхідно для оцінки операційних характеристик тесту, розроблений у MS Excel шаблон доповнено відповідним блоком, операції в якому ґрунтуються на різних варіантах використання логічної функції «Якщо» («IF») (табл. 3).

Якість моделі оцінювали за допомогою визначення площі під відповідною ROC-кривою (AUC) (рис. 4).

При значенні AUC від 0,8 до 0,9 якість моделі вважали дуже хорошою.

Дані щодо основних операційних характеристик отриманого тесту наведено у табл. 4.

Для перевірки якості моделі проведено її верифікацію на контрольній вибірці із 147 осіб, прооперованих в інших лікувальних закладах України (табл. 5).

Величина показників у цілому відповідала отриманим на навчальній вибірці, але вони були дещо кращі (табл. 6).

Таким чином, застосування багатофакторного аналізу для прогнозування ЛМ МРЩЗ має хорошу діагностичну ефективність — > 84 %.

Раннє та достовірне виявлення ЛМ на доопераційному етапі має важливе значення, оскільки наявність у 29—38 % пацієнтів з первинним МРЩЗ локорегіонарних метастазів різко збільшує частоту рецидивів [10—12]. У нашому попередньому дослідженні зареєстровано 32,4 % випадків ЛМ МРЩЗ, з

Таблиця 3
Результати тестування на навчальній вибірці (n = 142)

| Показник | Кількість спостережень |
|-----------------------------------|------------------------|
| Істинно позитивний результат (TP) | 33 |
| Істинно негативний результат (TN) | 82 |
| Хибно позитивний результат (FP) | 13 |
| Хибно негативний результат (FN) | 14 |
| Усього | 142 |

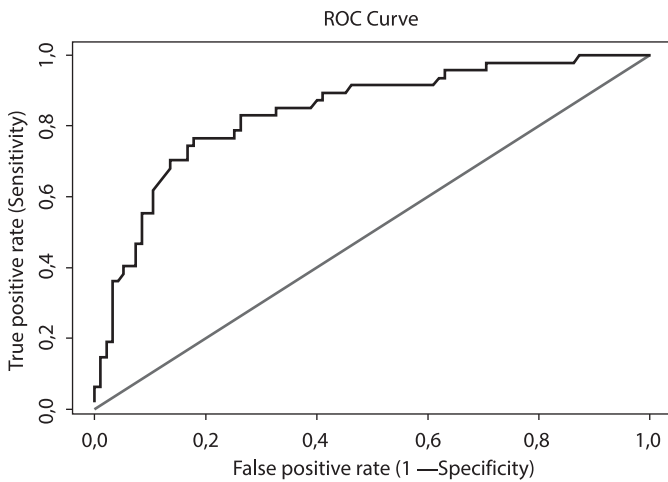


Рис. 4. ROC-крива для оцінки якості тесту (AUC = 0,84, 95 % ДІ 0,77—0,911)

них лише 11,7 % виявлено на доопераційному етапі. Оскільки пацієнти з ЛМ мають агресивніший перебіг хвороби, вищий ризик рецидиву та смерті, підготовка до хірургічної операції — основного методу лікування МРЩЗ має передбачати точну діагностику можливого метастазування [13].

Ультрасонографія — основний метод візуалізації регіонарних метастазів у пацієнтів з МРЩЗ, який має високу специфічність (85—97,4 %), але низьку чутливість (36,7—61,0 %) щодо виявлення метастазів у шийних лімфатичних вузлах при МРЩЗ. Комп'ютерна томографія чутливіша, але менш специфічна, ніж УЗД, при оцінці як регіонарних, так і віддалених метастазів [14—16]. Удосконалення методів візуалізації відіграє ключову роль у діагностиці метастазів, але їх діагностична ефективність недостатня. Тому є потреба в аналізі можливості застосування додаткових предикторів метастазування.

Таблиця 4
Основні операційні характеристики тесту
(навчальна вибірка, n = 142)

| Показник | Значення (95 % ДІ) |
|---|--------------------|
| Чутливість (Se), % | 70,2 (55,1; 82,7) |
| Специфічність (Sp), % | 86,3 (77,7; 92,5) |
| Прогностична значущість позитивного результату тесту (PPV), % | 71,7 (59,7; 81,3) |
| Прогностична значущість негативного результату тесту (NPV), % | 85,4 (78,9; 90,2) |
| Діагностична ефективність (Accuracy), % | 81,0 (73,6; 87,1) |

Таблиця 5
Основні операційні характеристики тесту (контрольна вибірка, n = 147)

| Показник | Значення (95 % ДІ) |
|---|--------------------|
| Чутливість (Se), % | 76,8 (65,1; 86,3) |
| Специфічність (Sp), % | 89,7 (80,8; 95,5) |
| Прогностична значущість позитивного результату тесту (PPV), % | 86,9 (77,2; 92,8) |
| Прогностична значущість негативного результату тесту (NPV), % | 81,4 (73,9; 87,1) |
| Діагностична ефективність (Accuracy), % | 83,7 (76,7; 89,3) |

У нашому дослідженні чоловіча стать, розмір пухлини > 2,7 мм, мультифокальність і рівень кальцитоніну > 489 пг/мл були значущими чинниками ризику для прогнозування ЛМ. Це узгоджується з результатами інших досліджень, а відмінності за числовими значеннями, можливо, пов'язані з параметрами вибірки пацієнтів.

Ретроспективне дослідження H. S. Oh та співавт. показало, що екстратиреоїдне поширення пухлини було незалежним чинником ризику розвитку ЛМ МРЩЗ та рецидиву захворювання [17]. Ми не досліджували цей параметр, оскільки це більш патоморфологічна характеристика, а явна екстраорганна інвазія, що локується на УЗД, є рідкісним явищем.

W. Fan та співавт. повідомили, що розмір пухлини > 1 см пов'язаний із шийними лімфатичними вузлами, але лише інвазія капсули щитоподібної залози ідентифікована як незалежний чинник ризику ураження латеральних лімфатичних вузлів [18].

Демографічними чинниками, пов'язаними з ЛМ МРЩЗ, є чоловіча стать і літній вік [19]. Однак у нашому дослідженні вік не був чинником ризику розвитку ЛМ МРЩЗ. Це потребує додаткового підтвердження за допомогою проспективних досліджень пацієнтів.

Спрогнозувати наявність метастазів за їх відсутності за даними УЗД неодноразово намагалися багато дослідників. З цією метою зазвичай використовували біохімічні маркери — кальцитонін і РЕА (раковий ембріональний антиген) [20, 21].

Найчастіше застосовуваний біохімічний маркер — кальцитонін має високу чутливість, але недостатню специфічність. Так, для центрального метастазування при Cut-off 137 пг/мл чутливість становила 0,88, а специфічність — 0,37, для латерального метастазу-

вання при точці відсікання КТ — 358 пг/мл — відповідно 0,89 та 0,64 [22].

Застосування багатофакторного аналізу для прогнозування наявності метастазів, імовірно, може поліпшити операційні характеристики моделі. З цієї метою ми проаналізували ефективність незалежних параметрів (фокальність пухлини, стать пацієнта і рівень доопераційного кальцитоніну) для прогнозування прихованого метастазування, застосувавши методи багатофакторної логістичної регресії. Побудована на базі навчальної вибірки модель виявилася дуже якісною: AUC — 0,84. Чутливість знизилася до 70,2 % (55,1; 82,7), а специфічність, навпаки, підвищилася до 86,3 % (77,7; 92,5). У контрольній вибірці виявлено деяке поліпшення характеристик: чутливість зросла до 76,8 % (65,1; 86,3), специфічність — до 89,7 % (80,8; 95,5) [23]. Схожі дані (AUC — 0,82) та порівнянні операційні характеристики тесту наводять інші дослідники [24].

У нашого дослідження є декілька обмежень. Як і будь-яка модель, модель прогнозу метастазування лише частково відображує реальність з діагностичною ефективністю 0,84 з декількох причин: 1) навчальна вибірка утворена із пацієнтів, прооперованих в одному лікувальному закладі, 2) перевірка моделі проведена на контрольній вибірці, до якої залучено пацієнтів, прооперованих в інших лікувальних закладах, тому отримані операційні характеристики дещо відрізняються, але не виходять за межі обраного ДІ, 3) застосування лише одного показника КТ для прогнозу метастазування МРЩЗ має більшу чутливість, але меншу специфічність, ніж багатофакторний аналіз. Імовірно, вдосконалення математичного апарату позбавить запропоновану модель цього недоліку. У майбутньому необхідна подальша робота з оптимізації моделі за допомогою багатоцентрового дослідження з великою вибіркою та проспективного клінічного дослідження.

ВИСНОВКИ

Застосування методу бінарної логістичної регресії для оцінки наявності прихованого метастазування порівняно з монофакторним прогнозом, отриманим на підставі доопераційного рівня кальцитоніну, має нижчу чутливість (0,77 і 0,89) та вищу специфічність (0,90 і 0,64).

Подальше вдосконалення моделі може бути спрямоване на додатковий докладний аналіз помилкових результатів тесту в застосованій навчальній вибірці.

Запропонована прогностична модель, яка завдяки реалізації розрахунків у MS Excel відрізняється зручністю та швидкістю отримання кінцевої інформації, може бути додатковим діагностичним інструментом при виборі методу хірургічного лікування та заслуговує на впровадження в клінічну практику і популяризацію.

Фінансування. Дане дослідження не фінансувалося.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що стосовно публікації даної статті не існує конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. А. Товкай, В. А. Паламарчук, Ю. І. Караченцев, В. А. Смоляр, Ю. М. Таращенко; обстеження/підбір хворих — В. А. Смоляр, В. О. Куц; написання тексту — В. О. Паламарчук, В. В. Куц, В. А. Смоляр; редагування — О. А. Товкай, Ю. І. Караченцев, В. О. Паламарчук, Ю. М. Таращенко.

Етичні нюанси. Усі процедури проведеного дослідження із залученням пацієнтів відповідали етичним стандартам установи з клінічної практики та вимогам Гельсінської декларації 1964 р. з поправками. Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди на лікування та проведення всіх необхідних діагностичних процедур.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25:242-9. doi: 10.1089/thy.2014.0277.
4. Spanheimer PM, Ganly I, Chou JF, et al. Prophylactic lateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma is not associated with improved survival. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:6572-9. doi: 10.1245/s10434-021-09683-8.
5. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Eur Thyroid J.* 2019;8:159-66. doi: 10.1159/000499018.
6. Palamarchuk VO, Smolyar VA, Tovkai OA, Kuts VV. Analysis

- of some prognostic factors significance for medullary thyroid cancer metastasis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(1):4-11. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1139> (in Ukrainian).
7. Полковнікова КЮ, Полковніков АЮ. Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019;4(2):159-67.
 8. Tian-Han Zhou, Ling-Qian Zhao, Yu Zhang, et al. The prediction of metastases of lateral cervical lymph node in medullary thyroid carcinoma. *Front. Endocrinol*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741289>.
 9. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):849-51. doi:10.1016/S1470-2045(17)30438-2.
 10. Ceolin L, Duval M, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:R499-518. doi: 10.1530/ERC-18-0574.
 11. Zhao J, Yang F, Wei X, et al. Ultrasound features value in the diagnosis and prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2021;72:727-34. doi: 10.1007/s12020-020-02510-2.
 12. Wang X, Li C, Huang L, et al. Progression of diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. [*Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*]. 2019;54:306-10. doi: 10.3760/cma.j.issn. 1673-0860.2019.04.015.
 13. Maia AL, Wajner SM, Vargas CV. Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017;29:25-32. doi: 10.1097/CCO.0000000000000340.
 14. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*. 2008;18:411-8. doi: 10.1089/thy.2007.0269.
 15. Liu X, Ouyang D, Li H, et al. Papillary thyroid cancer: dual-energy spectral ct quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes. *Radiology*. 2015;275:167-76. doi: 10.1148/radiol.14140481.
 16. Xing Z, Qiu Y, Yang Q, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol*. 2020;129:109103. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
 17. Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Preoperative clinical and sonographic predictors for lateral cervical lymph node metastases in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28:362-8. doi: 10.1089/thy.2017.0514.
 18. Fan W, Xiao C, Wu F. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastases in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Int Med Res*. 2018;46:1982-9. doi: 10.1177/0300060518762684.
 19. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Fukushima M, Miya A. Static prognostic factors and appropriate surgical designs for patients with medullary thyroid carcinoma: The second report from a Single-Institution Study in Japan. *World J Surg*. 2018;42:3954-66. doi: 10.1007/s00268-018-4738-z.
 20. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Eur Thyroid J*. 2019;8:159-66. doi: 10.1159/000499018.
 21. Park H, Park SY, Park J, Choe JH, Chung MK, Woo SY, Kim TH. Prognostic value of preoperative serum calcitonin levels for predicting the recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*. 2021:1273. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749973>.
 22. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Смоляр ВА, Нечай ОП, Куц ВВ, Січінава РМ. Роль кальцитоніну на доопераційному етапі як предиктора метастазування медулярного раку щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021;4(72):4-18.
 23. Palamarchuk V, Smolyar V, Tovkai O, et al. The role of calcitonin in the preoperative stage as the predictor of medullary thyroid cancer metastasis. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2021;4(127):68-76. DOI: <https://doi.org/10.32345/USMYJ>.
 24. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med*. 2000;45:23-41. doi: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X.

РЕЗЮМЕ

Побудова прогностичної моделі оцінки ризику наявності метастазів медулярного раку щитоподібної залози із застосуванням бінарної логістичної регресії

О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹, Ю. І. Караченцев⁴, В. В. Куц^{1,2}, В. А. Смоляр¹, Ю. М. Тарашенко³

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

³ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

⁴ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Медулярний рак щитоподібної залози часто супроводжується метастазами, тому потребує вчасного і адекватного оперативного втручання.

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних і достовірних потенційних чинників при розробці математичного рівняння розрахунку ймовірності виявлення метастазів медулярного раку щитоподібної залози за відсутності їх клінічних та інструментальних ознак на доопераційному етапі.

Матеріали та методи. В дослідженні взяли участь пацієнти з медулярною карциномою щитоподібної залози без метастазів та з локорегіонарними метастазами. Для верифікації метастатичних депозитів проводили патоморфологічне дослідження за допомогою класифікації TNM (UICC). Для статистичної обробки результатів використовували програму StatPlus Pro v.7.6, статистичні калькулятори EpiTools та MedCalc, для оцінки ступеня впливу потенційних предикторів — технології Data Mining за допомогою надбудови інтелектуального аналізу даних для MS Office. Для оцінки діагностичної цінності тесту проводили ROC-аналіз та будували відповідну характеристичну криву з розрахунком площі під нею (за методом DeLong). Для операційних характеристик тестів розраховували 95 % довірчий інтервал за методом Вілсона. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Виявлено статистично значуще значення рівня базального кальцитоніну, статі пацієнта, багатофокусності та сумарного розміру пухлини в апіорній оцінці ризику метастазування медулярного раку щитоподібної залози, що дає змогу розглядати їх не лише як предиктори несприятливого прогнозу, а й як показники для індивідуального визначення обсягу оперативного втручання.

Висновки. Для оцінки прихованого метастазування метод бінарної логістичної регресії порівняно з монофакторним прогнозом за доопераційним рівнем кальцитоніну показав нижчу чутливість (0,77 та 0,89) і вищу специфічність (0,90 та 0,64). Удосконалення моделі потребує додаткового аналізу помилкових результатів тесту в навчальній вибірці. Запропонована прогностична модель завдяки виконанню розрахунків у програмі MS Excel дає

змогу зручно і швидко отримати інформацію, тому може бути застосована як додатковий діагностичний інструмент при виборі методу хірургічного лікування.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози; предиктори метастазування; кальцитонін; Data Mining; логістична регресія; ROC-аналіз.

ABSTRACT

Construction of the prognostic model for assessing the risk of medullary thyroid cancer metastases using binary logistic regression

O. A. Tovkai¹, V. O. Palamarchuk¹,
I. I. Karachentsev⁴, V. V. Kuts^{1,2}, V. A. Smolyar¹,
Yu. M. Tarashchenko³

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² SI «National institute of pathophysiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv

³ SI «Institute of Endocrinology and Metabolism named after VP Commisarenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

⁴ SI «Institute of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Background. Medullary thyroid cancer is a topical disease that is often accompanied by metastases. The danger of this pathology requires timely and adequate surgery.

Objective to assess the prognostic value and informativeness of some clinical indicators with the selection of the most optimal and reliable potential factors in the development of the mathematical equation for calculating the personal probability of detecting metastases of medullary thyroid cancer in the absence of clinical and instrumental signs in the preoperative stage.

Materials and methods. Patients with medullary thyroid carcinoma with and without locoregional metastases participated in this study. To verify metastatic deposits, a pathomorphological study was performed using the TNM classification (UICC). StatPlus Pro v.7.6, EpiTools and MedCalc statistical calculators were used for statistical processing of results. Data Mining technologies were used to assess the degree of impact of potential predictors using the data mining add-on for MS Office. To assess the diagnostic value of the test, ROC analysis was performed and the corresponding characteristic curve was constructed with the calculation of the area under it (according to

the DeLong method). For the operational characteristics of the tests, 95 % confidence interval was calculated according to the Wilson method. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Basal calcitonin, patient sex, multifocality, and total tumor size have been shown to be significant in the a priori of the medullary thyroid cancer metastatic risk assessment. These indicators can be used not only as predictors of unfavourable prognosis, but also as indicators for individual determination of the surgery scope.

Conclusions. The method of binary logistic regression to assess latent metastasis showed lower

sensitivity (0.77 vs 0.89) and higher specificity (0.90 vs 0.64) in contrast to the monofactorial prognosis based on preoperative calcitonin levels. Further improvement of the model requires additional analysis of erroneous test results in the applied training sample. The proposed prognostic model due to calculations in MS Excel allows you to easily and quickly obtain information, so it can be used as an additional diagnostic tool when choosing a method of surgical treatment.

Keywords: medullary thyroid cancer; predictors of metastasis; calcitonin; Data Mining; logistic regression; ROC analysis.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.