



Курчин В.П.¹, Гапеенко В.В.², Кузнецова Т.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь

Влияние пола на риск смерти радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Курчин В.П. – куратор написания публикации, осуществлял статистический анализ данных; Гапеенко В.В. – осуществлял набор пациентов для выборочной совокупности, проводил хирургические операции, участвовал в написании литературного обзора; Кузнецова Т.А. – редактирование публикации, участвовала в написании литературного обзора.

Подана: 12.04.2022

Принята: 16.06.2022

Контакты: naruto_hero234@list.ru

Резюме

Цель. Оценка влияния пола на выживаемость радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–IIIA стадии и целесообразность включения этой переменной в прогностическую модель.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужила база данных с клиническими данными 697 радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIA стадии за период с 2000 по 2010 г. Для моделирования зависимости относительного риска смерти от пола и других факторов после радикального лечения использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Оценка качества прогностических моделей, включающих переменную «пол», проводилась с помощью статистики «минус 2 логарифм отношения правдоподобия» (–2LL).

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость во всей выборке равнялась $39,1 \pm 1,9\%$. 5-летняя выживаемость была выше у женщин и составила $53,5 \pm 6,6\%$ против $37,8 \pm 1,9\%$ у мужчин. Для оценки этого предиктора была создана одномерная модель с переменной «пол», установлена статистическая достоверность влияния пола на выживаемость, однако при усложнении модели путем последовательного добавления в нее переменных значимость переменной «пол» нивелировалась, по результатам теста «–2LL» усложнение модели данной переменной не улучшает ее подгонку к данным.

Заключение. Пол в совокупности с другими предикторами в рамках модели выживаемости пациентов не улучшает ее подгонку к данным.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, прогностические факторы, регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, пол пациентов как прогностический фактор

Kurchin V.¹, Gapeenko V.², Kuznetsova T.¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus

Influence of gender on the risk of death of radically operated patients with non-small cell lung cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kurchin V. – the curator of writing the publication, carried out statistical analysis of the data; Gapeenko V. – carried out a set of patients for a selective population, performed surgical operations, participated in writing a literature review; Kuznetsova T. – editing of the publication, participated in writing a literature review.

Submitted: 12.04.2022

Accepted: 16.06.2022

Contacts: naruto_hero234@list.ru

Abstract

Purpose. To assess the effect of gender on the survival rate of radically operated patients with stage I–IIIA NSCLC and the feasibility of including this variable in the prognostic model.

Methods. The material for the study was a database with clinical data of 697 radically operated patients with stage I–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) for the period from 2000 to 2010. We used Cox proportional hazards regression analysis to model the dependence of the relative risk of death on gender and other factors after radical treatment. Assessment of the quality of predictive models that include the variable "sex" was carried out using the statistic "minus 2 log likelihood ratio" (–2LL).

Results. The overall 5-year survival rate in the entire sample was $39.1 \pm 1.9\%$. 5-year survival rate is higher in women and amounted to $53.5 \pm 6.6\%$ versus $37.8 \pm 1.9\%$ in men. To assess this predictor, a one-dimensional model was created with the variable "sex", the statistical significance of the influence of sex on survival was established, however, when the model was made more complex by successively adding variables to it, the significance of the variable "sex" was leveled, according to the results of the test "–2LL" the complication of the model of this variable does not improve its fit to the data.

Conclusion. Gender in the aggregate of other predictors in the patient survival model does not improve its fit to the data.

Keywords: non-small cell lung cancer, prognostic factors, Cox proportional hazards regression analysis, patient gender as a prognostic factor

■ ВВЕДЕНИЕ

Оценка пола как фактора, который может оказывать влияние на выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), была неоднозначной на протяжении длительного периода времени, начиная с 1970-х гг., когда были опубликованы первые исследования по этой проблеме.

Хотя пол и рассматривался в консенсусном докладе, принятом на рабочем совещании IALC по НМРЛ в 1990 г., как возможный прогностический фактор, нуждающийся в дальнейшем изучении [1], однако в систематическом обзоре 2002 г. авторы констатировали, что при раке легкого пол пациента устойчиво демонстрировал отсутствие влияния на выживаемость [2]. Только в 6 из 104 исследований с применением мультивариантного анализа этот фактор оценивался как прогностический, что в целом характеризует его слабую прогностическую значимость [2].

Противоречивая оценка пола как прогностического фактора была обусловлена небольшими объемами выборок в исследованиях. Еще в 1994 г. отмечалось, что исследования прогностических факторов требуют большого числа пациентов [3].

С 2000 г. по мере увеличения статистической мощности исследований растет и количество публикаций, рассматривающих женский пол как благоприятный прогностический фактор, снижающий риск прогрессирования и смерти от НМРЛ после лечения [4–7].

Пол как прогностический фактор учитывался при оценке относительного риска между предлагаемыми группировками по стадиям при разработке 7-й редакции классификации TNM рака легкого [8]. В 8-й редакции классификации TNM пол рассматривается как дополнительный прогностический фактор, связанный с пациентом [9].

Вместе с этим имеются исследования, в которых не было выявлено прогностического значения пола в отношении выживаемости пациентов с НМРЛ после радикального лечения [10–13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния пола на выживаемость радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–IIIA стадии и целесообразность включения этой переменной в прогностическую модель.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужила база данных с клиническими данными 697 радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIA стадии за период с 2000 по 2010 г.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При отклонении распределения от нормального количественные данные описывались при помощи значений медианы (Me) и межквартильного размаха (разницы между 1-м и 3-м квартилями, Q1–Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Доверительные интервалы для долей рассчитывались с помощью онлайн-калькулятора (<https://measuringu.com/calculators/wald/>) по методу Вальда в модификации по Агрести – Коуллу [14].

Для сравнения средних значений (медианных) в группах при отклонении от нормального распределения использовался U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения номинальных данных в двух независимых группах использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона [15]. Уровень значимости (p) с 3 и более нулями в десятичных знаках обозначался как $<0,001$, в остальных случаях – с точностью до 3-го знака после запятой.



Расчет выживаемости производился по методу Каплана – Майера [16]. Для сравнения выживаемости в группах применялся логарифмический ранговый критерий [17].

Для моделирования зависимости относительного риска смерти от пола и других факторов после радикального лечения использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса [18]. Дихотомическая переменная Gender, характеризующая пол, кодировалась как 0 – женский и 1 – мужской и включалась в модели с независимыми предикторами, которые были рассмотрены нами ранее [19]. Оценка качества прогностических моделей, включающих переменную «пол», проводилась с помощью статистики «минус 2 логарифм отношения правдоподобия» ($-2LL$) [20].

Статистический анализ проводился с помощью программ SPSS Statistics 17.0 и R v.4.0.3 с использованием пакетов rms [21] и survival [22].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентов мужского пола было 638 человек (91,8%), а женского – 59 (8,5%). Возраст пациентов колебался от 28 до 79 лет. Размер опухоли варьировал от 0,4 см до 11,8 см. Распределение возраста пациентов и размера опухоли отличалось от нормального (р-значение в тесте Колмогорова – Смирнова составило 0,002 и $<0,001$ соответственно).

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена операция в объеме не менее лобэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из 7 табличных показателей статистически значимые различия имелись между 5 из них. У женщин преобладала аденокарцинома, отмечался меньший размер опухоли и в 3 раза реже выполнялась пульмонэктомия. В целом распределение по прогностическим факторам у женщин было более благоприятным, чем у мужчин.

Таблица 1
Характеристика пациентов в зависимости от пола
Table 1
Characteristics of patients depending on gender

Показатели	Пол		р-значение
	Мужской	Женский	
Возраст (Me, Q1–Q3), годы	61,0; 54–66	62,0; 53–67	0,691
T1	76 (11,9)	15 (25,4)	$<0,001$
T2	436 (68,3)	44 (74,6)	
T3	126 (19,7)	0 (0,0)	
Размер опухоли (Me; Q1–Q3), см	4,0; 3,2–5,2	3,0; 2,5–4,1	$<0,001$
Доля пациентов с N2*, абс. (%)	238 (37,3)	26 (44,1)	0,306
Доля пациентов с ПЭ**, абс. (%)	378 (59,2)	12 (20,3)	$<0,001$
Клинико-анатомическая форма рака: – центральный – периферический	345 (54,1) 293 (45,9)	10 (16,9) 49 (82,1)	$<0,001$
Доля пациентов с АК***, абс. (%)	124 (19,4)	47 (79,7)	$<0,001$

Примечания: * N2 – метастазы в медиастинальных лимфоузлах; ** ПЭ – пульмонэктомия, *** АК – аденокарцинома.

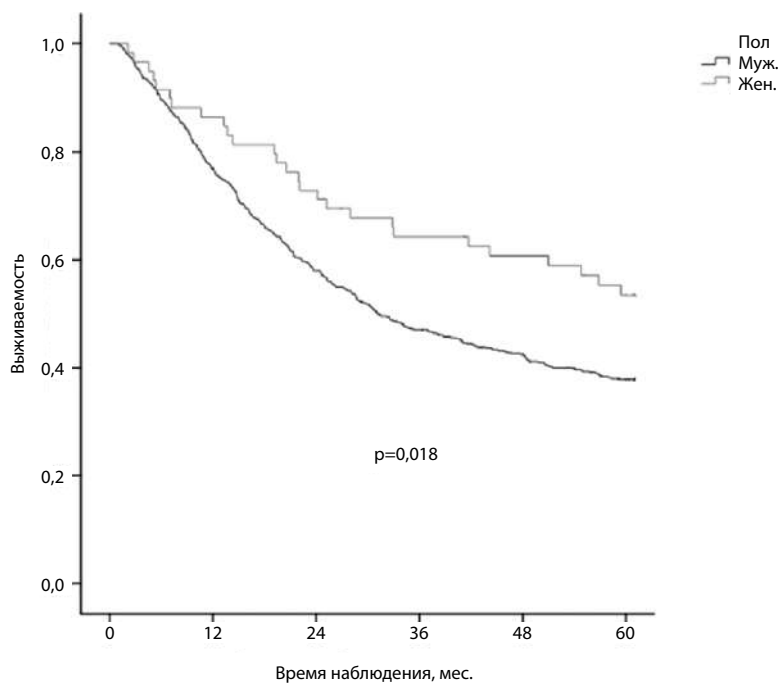


Рис. 1. Выживаемость радикально оперированных пациентов в зависимости от пола
Fig. 1. Survival rate of radically operated patients depending on gender

Общая 5-летняя выживаемость во всей выборке равнялась $39,1 \pm 1,9\%$. Как и следовало ожидать, 5-летняя выживаемость оказалась выше у женщин и составила $53,5 \pm 6,6\%$ против $37,8 \pm 1,9\%$ у мужчин (рис. 1).

Для объективной оценки влияния пола на выживаемость с учетом основных прогностических факторов была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Сначала была создана одномерная модель с переменной «пол», которая подтвердила результат оценки выживаемости по Каплану – Майеру в зависимости от пола (рис. 2).

Model Tests				Discrimination Indexes	
Obs	697	LR chi2	6.36	R2	0.009
Events	419	d.f.	1	Dxy	0.035
Center	0.4265	Pr(> chi2)	0.0117	g	0.072
		Score chi2	5.65	gr	1.075
		Pr(> chi2)	0.0175		
	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)	
Gender=1	0.4660	0.1988	2.34	0.0191	

Рис. 2. Модель 1 с переменной «пол»
Fig. 2. Model 1 with variable gender

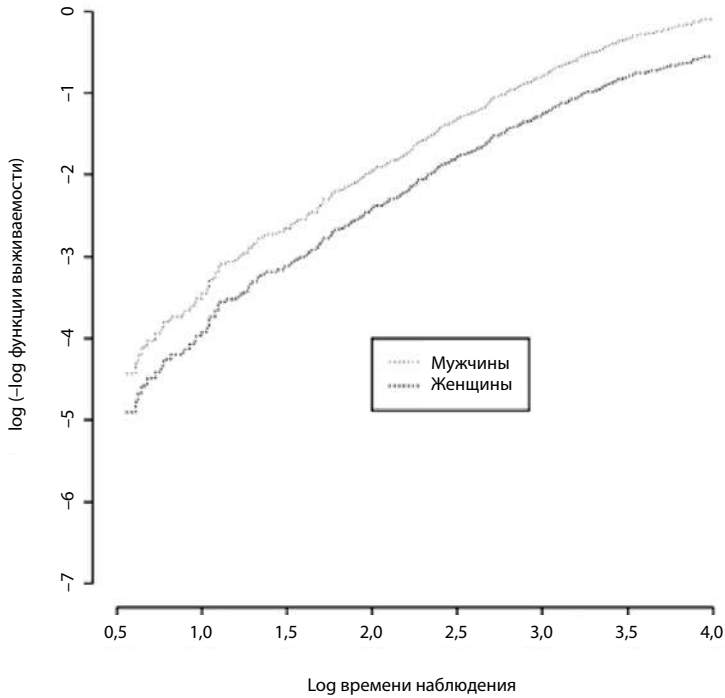


Рис. 3. Оценка пропорциональности рисков у мужчин и женщин
Fig. 3. Assessment of the proportionality of risks in men and women

Тест на пропорциональность рисков не выявил отклонений (рис. 3).

В связи с тем, что влияние пола на выживаемость необходимо скорректировать с учетом основных факторов, определяющих прогноз при раке легкого, необходимо вводить эти факторы последовательно в прогностическую модель. После введения переменной T (log10 размера опухоли в см) влияние переменной Gender риск смерти перестало быть статистически значимым (рис. 4).

Model Tests				Discrimination Indexes	
Obs	697	LR chi2	65.02	R2	0.089
Events	419	d.f.	2	Dxy	0.234
Center	1.4095	Pr(> chi2)	0.0000	g	0.455
		Score chi2	59.25	gr	1.577
		Pr(> chi2)	0.0000		
	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)	
Gender=1	0.2057	0.2024	1.02	0.3096	
T	2.0724	0.2793	7.42	<0.0001	

Рис. 4. Модель 2 с переменными «пол» и «размер опухоли»
Fig. 4. Model 2 with variable gender and tumor size

Модель 2 с двумя переменными свидетельствует о том, что при одном и том же размере опухоли риск смерти мужчин не отличается от риска смерти женщин. Это интерпретируется через натуральный логарифм функции риска для мужчин и женщин:

$$\begin{aligned}\ln [h(\beta, \text{Gender} = 1, T, t)] &= \ln [h_0(t)] + \beta_1 * 1 + \beta_2 T; \\ \ln [h(\beta, \text{Gender} = 0, T, t)] &= \ln [h_0(t)] + \beta_1 * 0 + \beta_2 T.\end{aligned}$$

Тогда $\ln$ относительного риска (HR) определяется как:

$$\ln (HR) = \ln [h(\beta, \text{Gender} = 1, T, t)] - \ln [h(\beta, \text{Gender} = 0, T, t)] = \beta_1 * 1$$

$HR = \exp(\beta_1) = \exp(0,2057) = 1,2284$ и статистически незначимо отличается от 1 ($p=0,3096$).

На этом исследование влияния пола на риск смерти можно было бы закончить, но ситуация меняется при введении в модель 3 взаимодействия переменных пола и размера опухоли (рис. 5).

При введении в модель третьей переменной в виде взаимодействия двух предикторов влияние пола на риск смерти изменилось и стало статистически значимым ($p=0,0403$), при этом само взаимодействие имеет пограничный уровень значимости ($p=0,0515$) и не может быть удалено из модели. Значение критерия $-2LL$ для этой модели составило 5078,247 против 5141,107 для первой модели, и, следовательно, последняя модель лучше отражает влияние предикторов на риск смерти.

В модели 3 при условии равного размера опухоли у обоих полов $\ln$ относительного риска смерти пациента мужского пола выражается через функцию:

$$\ln (HR) = 1.6606 - 2.6807 * \ln(T).$$

График этой убывающей функции представлен на рис. 6.

Таким образом, взаимодействие предикторов указывает на то, что $\ln$ относительного риска для мужчин есть величина непостоянная, монотонно уменьшающаяся по мере увеличения размера опухоли. На графике видно, что при определенном

Model Tests				Discrimination Indexes	
Obs	697	LR chi2	69.22	R2	0.095
Events	419	d.f.	3	Dxy	0.233
Center	2.7733	Pr(> chi2)	0.0000	g	0.482
		Score chi2	59.76	gr	1.620
		Pr(> chi2)	0.0000		
	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)	
Gender=1	1.6606	0.8100	2.05	0.0403	
T	4.6217	1.3477	3.43	0.0006	
Gender=1 * T	-2.6807	1.3768	-1.95	0.0515	

Рис. 5. Модель 3 с переменными «пол», «размер опухоли» и их взаимодействием
Fig. 5. Model 3 with variables sex, tumor size and their interaction

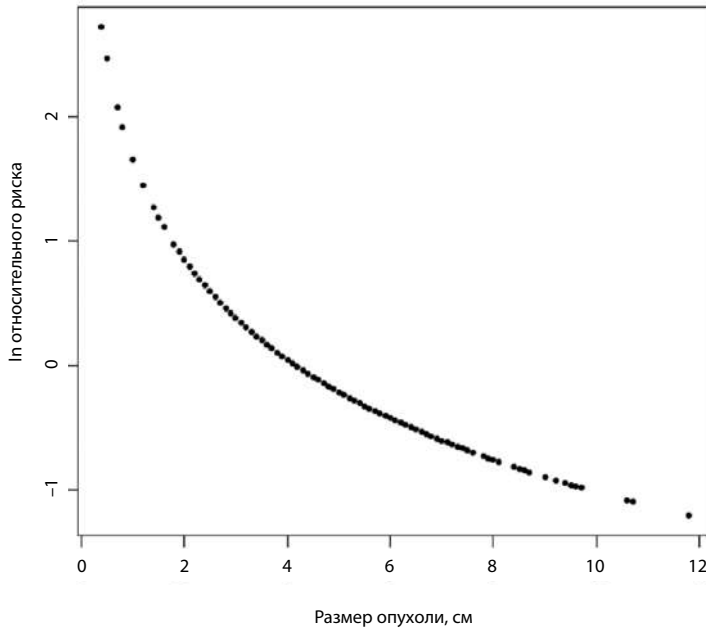


Рис. 6. Логарифм относительного риска пациента мужского пола в зависимости от размера опухоли (эффект взаимодействия размера опухоли и пола)
Fig. 6. Logarithm of the relative risk of a male patient depending on tumor size (the effect of interaction between tumor size and gender)

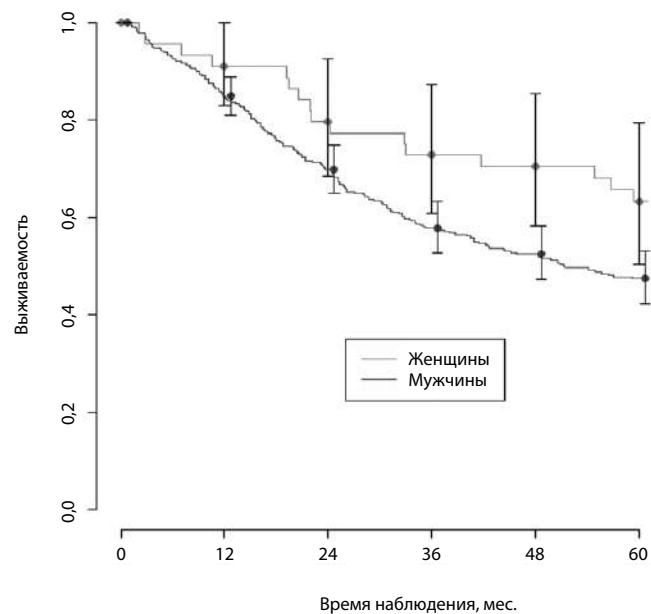
размере опухоли $\ln$ относительного риска становится равным 0, что свидетельствует о равенстве риска смерти мужчин и женщин. Этот размер легко определяется из уравнения:

$$\ln(HR) = 1.6606 - 2.6807 \cdot \log_{10}(T) = 0, \text{ отсюда:} \\ T = 10^{1.6606/2.6807} = 4,1 \text{ см.}$$

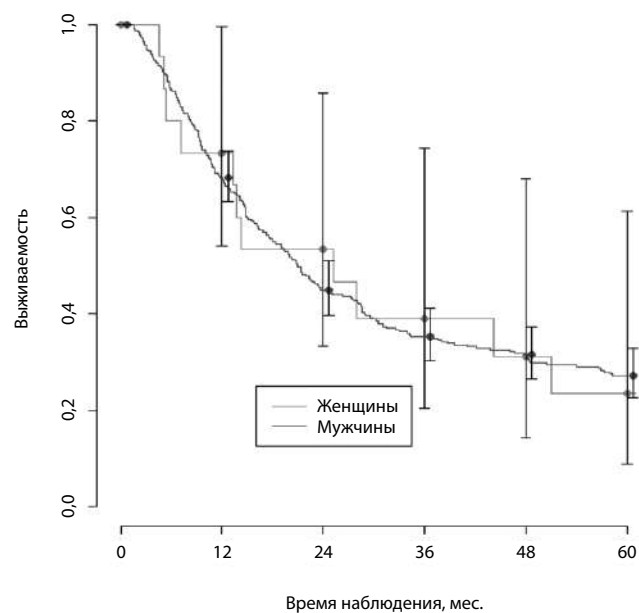
Согласно модели 3 относительный риск смерти у мужчин выше, чем у женщин, при размере опухоли $T < 4,1$ см, однако при $T > 4,1$ см этот риск становится выше у женщин. Кривые наблюдаемой в выборке выживаемости по Каплану – Майеру в зависимости от пола и размера опухоли соответствуют данным, полученным с помощью модели 3 (рис. 7).

При $T \leq 4,1$ см показатели общей 5-летней выживаемости мужчин и женщин составили $47,2 \pm 2,7\%$ и $63,2 \pm 7,3\%$ ($p=0,044$), а при $T > 4,1$ см – $27,6 \pm 2,6\%$ и $23,3 \pm 11,5\%$ ($p=0,927$) соответственно.

При изучении основных клиничко-патологических характеристик в группах пациентов в зависимости от размера опухоли и пола было установлено, что при $T \leq 4,1$ у женщин преобладал периферический рак, в 4 раза чаще выявлялась аденокарцинома и в 7 раз реже выполнялась пульмонэктомия по сравнению с мужчинами.



A



B

Рис. 7. Общая выживаемость пациентов в зависимости от пола и размера опухоли: А – $T \leq 4,1$ см, В – $T > 4,1$ см («бары» отображают доверительные интервалы)
Fig. 7. Overall survival of patients depending on gender and tumor size: A – $T \leq 4.1$ cm, B – $T > 4.1$ cm ("bars" represent confidence intervals)



Таблица 2

Клинико-патологическая характеристика пациентов в зависимости от пола и размера опухоли

Table 2

Clinical and pathological characteristics of patients depending on gender and tumor size

Признаки	Размер опухоли			
	T≤4,1 см		T>4,1 см	
	мужчины, n=346	женщины, n=44	мужчины, n=292	женщины, n=15
Возраст	59,3±0,45	59,2±1,57	60,5±0,5	62,3±2,73
Периферический рак	48,0±5,26%	93,2±7,44%**	43,5±5,69%	53,3±30,17%
Аденокарцинома	20,2±4,23%	88,6±9,39%**	16,8±4,29%	40,0±24,79%*
Пульмонэктомия	48,8±5,27%	6,8±7,44%**	71,6±5,17%	60,0±24,79%
Метастазы N2	31,5±4,89%	34,1±14,0%	44,2±5,7%	73,3±17,7%*

Примечания: * p<0,05; ** p<0,001.

При большем размере опухоли у женщин статистически значимо чаще выявлялись метастазы в медиастинальных лимфоузлах (73,3%), чем у мужчин (44,2%), что отрицательно отразилось на прогнозе выживаемости.

Чтобы окончательно определить прогностическую значимость пола, необходимо ввести эту переменную в прогностическую модель, включающую основные независимые предикторы выживаемости. Ранее [19] нами была разработана прогностическая модель, включающая такие предикторы, как поражение регионарных лимфоузлов (N_TNM), инвазия опухоли в структуры средостения и грудную стенку (Inva) и возраст (Old_n) (рис. 8).

Последовательное добавление в эту модель переменной Gender (модель 5) и взаимодействия ее с переменной T (модель 6, рис. 9) приводит к оценке статистики «-2LL» для этих вложенных моделей по отношению к модели 4 (табл. 3).

В обеих моделях коэффициенты β для добавленных переменных статистически незначимы.

По результатам теста «-2LL» дополнительный эффект переменной Gender в отношении риска смерти при введении ее в модель статистически незначим, и усложнение модели не улучшает ее подгонку к данным.

Model Tests						Discrimination Indexes	
Obs	697	LR chi2	134.73	R2	0.176		
Events	419	d.f.	5	Dxy	0.331		
Center	1.6352	Pr(> chi2)	0.0000	g	0.658		
		Score chi2	141.42	gr	1.930		
		Pr(> chi2)	0.0000				
	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)			
T	1.3089	0.3023	4.33	<0.0001			
N_TNM=1	0.4336	0.1429	3.03	0.0024			
N_TNM=2	0.9420	0.1279	7.36	<0.0001			
Inva=1	0.7951	0.2087	3.81	0.0001			
Old_n	0.1775	0.0651	2.73	0.0064			

Рис. 8. Модель 4 с основными предикторами

Fig. 8. Model 4 with main predictors

	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)
Gender=1	0.3573	0.2034	1.76	0.0789
T	1.2088	0.3058	3.95	<0.0001
N_TNM=1	0.4269	0.1428	2.99	0.0028
N_TNM=2	0.9606	0.1283	7.49	<0.0001
Inva=1	0.7818	0.2087	3.75	0.0002
Old_n	0.1855	0.0655	2.83	0.0046

A

	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)
Gender=1	1.5582	0.8148	1.91	0.0558
T	3.2951	1.3621	2.42	0.0156
N_TNM=1	0.4231	0.1426	2.97	0.0030
N_TNM=2	0.9486	0.1286	7.38	<0.0001
Inva=1	0.8011	0.2092	3.83	0.0001
Old_n	0.1836	0.0655	2.80	0.0051
Gender=1 * T	-2.1907	1.3863	-1.58	0.1141

B

Рис. 9. Модели 5 (А) и 6 (В), полученные добавлением к модели 4 переменной Gender (пол) и ее взаимодействия с Т (размер опухоли)

Fig. 9. Models 5 (A) and 6 (B), obtained by adding to model 4 the variable Gender (gender) and its interaction with T (tumor size)

Таблица 3

Результаты теста «-2LL» для вложенных моделей

Table 3

"-2LL" test results for nested models

Модель	loglik	-2LL (χ²)	df	p-значение
4	-2506,4			
5	-2504,7	3,3939	1	0,065
6	-2503,3	2,6849	1	0,101

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование эффекта пола на выживаемость пациентов после радикальной операции с помощью мультивариантного регрессионного анализа Кокса показало, что данный параметр не является независимым предиктором выживаемости. Этот результат не является неожиданным, так как к подобному выводу пришли авторы и других исследований, в которых изучалось влияние пола на выживаемость пациентов с НМРЛ после хирургического и комплексного лечения [10, 11]. Hanagiri с соавт. при изучении общей и канцероспецифической 5-летней выживаемости пациентов с НМРЛ после операции установили, что, хотя общая выживаемость женщин выше, чем у мужчин, однако канцероспецифическая выживаемость не различается [23]. При разработке прогностической модели выживаемости оперированных пациентов с НМРЛ с учетом молекулярных и клинико-патологических факторов выживаемости пол не являлся независимым прогностическим фактором [24].

В ряде исследований отмечались клиничко-патологические особенности, обусловленные половым различием. В популяционном исследовании (Италия), включавшем 2553 пациентов с НМРЛ (из них 483 были оперированы), женщины чаще страдали аденокарциномой, у них реже выполнялась пульмонэктомия по сравнению с мужчинами. Однако влияния пола на прогноз не было отмечено [13]. Chang с соавт. установили, что выживаемость женщин после операции при аденокарциноме I–II стадии выше, чем мужчин, однако при других гистологических типах НМРЛ пол не оказывал влияния на выживаемость. Авторами была дополнительно выполнена псевдорандомизация пациентов по полу с учетом возраста, статуса курения, гистологического типа опухоли и патологической стадии, и анализ выживаемости мужчин и женщин в полученных группах не выявил статистически значимых различий [25]. В другом исследовании авторы также констатировали преимущество выживаемости женщин при I–II ст. аденокарциномы после операции и отсутствие различий в выживаемости с мужчинами при других гистологических типах НМРЛ [26].

Вместе с тем другие исследователи отмечают взаимосвязь мужского пола с худшим прогнозом независимо от метода лечения или стадии [4, 27]. По данным Agarwal M. с соавт., относительный риск смерти у мужчин в 1,45 раза выше, чем у женщин, с учетом таких факторов в мультивариантной модели Кокса, как объем операции, размер опухоли и возраст [28]. Łochowski с соавт. определили в мультивариантном анализе, что у оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором [29].

Противоречия в оценке пола как прогностического фактора прослеживаются и при изучении прогностических моделей выживаемости оперированных пациентов с НМРЛ. Одни модели включали пол как прогностический фактор выживаемости [30–33], а в других моделях пол не учитывался, т. к. не демонстрировал прогностической значимости [34–38].

Данное исследование имеет ограничение в плане небольшого числа женщин в выборке – 59 (8,5%). Возможно, при увеличении количества наблюдений (мощности исследования) прогностический эффект пола достигнет статистической значимости, необходимой для включения данной переменной в прогностическую модель. Однако по своему влиянию на функцию риска в модели Кокса она будет уступать другим независимым предикторам, которые проявляют свою прогностическую значимость даже в сравнительно небольших по объему выборках.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feld R, Arriagada R, Ba D.L. et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung cancer*. 1991;7(1–2):3–5. doi: 10.1016/0169-5002(91)90003-O.
2. Brundage M.D., Davies D., Mackillop W.J. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002;122(3):1037–1057. doi: 10.1378/chest.122.3.1037.
3. Feld R, Borges M., Giner V., et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1994;11 Suppl 3:S19–S23. doi: 10.1016/0169-5002(94)91861-9.
4. De Perrot M., Licker M., Bouchardy C., Usel M., Robert J., Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(1):21–26. doi: 10.1016/s0022-5223(00)70213-3.
5. Radzikowska E., Glaz P., Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*. 2002;13(7):1087–1093. doi: 10.1093/annonc/mdf187.
6. Visbal A.L., Williams B.A., Nichols F.C. 3rd., et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):209–215. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.11.021.
7. Hsu L.H., Chu N.M., Liu C.C., et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer*. 2009;66(2):262–267. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.01.020.

Влияние пола на риск смерти радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого

8. Groome P.A., Bolejack V., Crowley J.J., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):694–705. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812d05d5.
9. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. *TNM classification of malignant tumours*. 8-th Edition. New York: Wiley-Blackwell; 2017.
10. Jazieh A.R., Hussain M., Howington J.A., et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1168–1171. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01529-0.
11. Keller S.M., Vangel M.G., Adak S., et al. The influence of gender on survival and tumor recurrence following adjuvant therapy of completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;37(3):303–309. doi: 10.1016/s0169-5002(02)00103-4.
12. Zhang Y.H., Lu Y., Lu H., Zhou Y.M. Development of a Survival Prognostic Model for Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:362. Published 2020 Mar 20. doi: 10.3389/fonc.2020.00362.
13. Caldarella A., Crocetti E., Comin C.E., Janni A., Pegna A.L., Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(6):763–768. doi: 10.1016/j.ejso.2007.01.001.
14. Agresti Alan and Brent A. Coull. Approximate Is Better than 'Exact' for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician.* 1998;52(2):119–26. doi: 10.2307/2685469.
15. Glanz S. *Biomedical statistics*. Moscow: Praktika; 1999. (in Russian)
16. Kaplan E.L. and Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53(282):457–481. doi.org/10.2307/2281868.
17. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):163–170.
18. Cox D.R. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological).* 1972;34(2):187–220. doi: 10.1007/978-1-4612-4380-9_37.
19. Kurchyn V., Gapeenko V. The prognosis of individual survival in radical operated non-small cell lung cancer on the basis of the nomogram. *Oncological journal.* 2019;13(3):119–129.
20. Hosmer D.W., Lemeshow Jr.S. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1999.
21. Harrell F.E. *rms: Regression Modeling Strategies*. R package version R.5.0-0; 2018.
22. Therneau T.M. *survival: Survival Analysis*. R package version 2.42-3; 2018.
23. Hanagiri T., Sugio K., Uramoto H., et al. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today.* 2007;37(7):546–551. doi: 10.1007/s00595-006-3453-9.
24. Liu L., Shi M., Wang Z., et al. A molecular and staging model predicts survival in patients with resected non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):966. Published 2018 Oct. 11. doi: 10.1186/s12885-018-4881-9.
25. Chang J.W., Asamura H., Kawachi R., Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):807–812. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.026.
26. Sakurai H., Asamura H., Goya T., et al. Survival differences by gender for resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 12,509 cases in a Japanese Lung Cancer Registry study. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10):1594–1601. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1923b.
27. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Scott E., et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest.* 2006;130(6):1796–1802. doi: 10.1378/chest.130.6.1796.
28. Agarwal M., Brahmanday G., Chmielewski G.W., Welsh R.J., Ravikrishnan K.P. Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer after surgical resection. *Lung Cancer.* 2010;68(3):398–402. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.08.008.
29. Łochowski M., Łochowska B., Chałubińska-Fendler J., Zawadzka I., Rębowski M., Kozak J. Prognostic Factors Determining Survival of Patients Operated for Non-Small Cell Lung Cancer with Consideration Given to Morphological Parameters of Blood. *Cancer Manag Res.* 2021;13:479–487. Published 2021 Jan 18. doi: 10.2147/CMAR.S280252.
30. Lin J., Carter C.A., McGlynn K.A., et al. A Prognostic Model to Predict Mortality among Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in the U.S. Military Health System. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1694–1702. doi: 10.1097/JTO.0000000000000691.
31. Liang W., Zhang L., Jiang G., et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):861–869. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6661.
32. Zeng Y., Mayne N., Yang C.J., et al. A Nomogram for Predicting Cancer-Specific Survival of TNM 8th Edition Stage I Non-small-cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(7):2053–2062. doi: 10.1245/s10434-019-07318-7.
33. Zeng Y., Mayne N., Yang C.J., et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with resected non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(4):1690–1699. doi: 10.21037/tlcr-20-1220.
34. Zhang Y., Sun Y., Xiang J., Zhang Y., Hu H., Chen H. A clinicopathologic prediction model for postoperative recurrence in stage Ia non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(4):1193–1199. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.064.
35. Wu C.Y., Fu J.Y., Wu C.F., et al. Survival Prediction Model Using Clinicopathologic Characteristics for Nonsmall Cell Lung Cancer Patients After Curative Resection. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(45):e2013. doi:10.1097/MD.0000000000002013.
36. Xiao H.F., Zhang B.H., Liao X.Z., et al. Development and validation of two prognostic nomograms for predicting survival in patients with non-small cell and small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(38):64303–64316. Published 2017 Aug 2. doi:10.18632/oncotarget.19791.
37. Balata H., Foden P., Edwards T., et al. Predicting survival following surgical resection of lung cancer using clinical and pathological variables: The development and validation of the LNC-PATH score. *Lung Cancer.* 2018;125:29–34. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.08.026.
38. Zhang Y.H., Lu Y., Lu H., Zhou Y.M. Development of a Survival Prognostic Model for Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:362. Published 2020 Mar 20. doi: 10.3389/fonc.2020.00362.