

Новый метод дооперационного прогноза эффективности лимфодиссекции у больных раком молочной железы

А.Н. РЕДЬКИН², С.М. БАНОВ¹, С.С. ПОПОВ², Н.И. НОВОМЛИНСКАЯ²,
А.П. ОСТРОУШКО², А.П. СОКОЛОВ³, М.Г. СОКОЛОВА³, А.А. ГЛУХОВ²

Российская медицинская академия последипломного образования, ул. Баррикадная, д. 2\1, Москва, 125993, Российская Федерация¹

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация²

Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО "РЖД", пер. Здоровья, д. 2, Воронеж, 394024, Российская Федерация³

Актуальность По данным литературных источников около 60% пациенток с раком молочной железы (РМЖ) к началу обследования и лечения имеют пораженные метастазами регионарные лимфоузлы, а у 10% пациенток, с pN0 при гистологическом исследовании, дополнительное иммуногистохимическое исследование обнаруживает наличие микрометастазов. С другой стороны, низкая вероятность поражения зон регионарного метастазирования, основанная на данных взаимодополняющих методов обследования, давала бы возможность оценить эффективность планируемой лимфодиссекции. Таким образом, выявление поражения регионарного лимфатического аппарата у больных первично операбельным РМЖ с не визуализируемыми на дооперационном этапе регионарными лимфоузлами (N0) является актуальной задачей.

Цель исследования Улучшение дооперационного прогноза эффективности лимфодиссекции у больных раком молочной железы.

Материалы и методы В соответствии с поставленными в исследовании целями и задачами проведено обследование и лечение 83 пациенток с первичным РМЖ, находившихся на лечении в Клинике ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, г. Москва, и НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО "РЖД". Кроме стандартного обследования больным выполнена планарная сцинтиграфия молочных желез и органов грудной клетки с ^{99m}Tc-Технетрилом. Все данные о пациентках, включая информацию паспортной части истории болезни, были собраны и объединены в общую таблицу формата Microsoft Excel для последующего анализа.

Результаты и обсуждение В результате мультивариантного статистического анализа данных пациенток, участвовавших в исследовании, была создана математическая модель, состоящая из трех классифицирующих функций, позволяющая прогнозировать поражение регионарных лимфоузлов при РМЖ. При этом, данные каждой пациентки последовательно просчитываются в трех классифицирующих функциях и максимальное значение в одной из функций относит пациентку к соответствующей группе эффективности лимфодиссекции. На основе разработанной математической модели была создана и зарегистрирована компьютерная программа: «Дооперационная оценка эффективности лимфодиссекции» (регистрационный номер – 50200901168 от 2.12.2010 года), которая позволяет на дооперационном этапе отнести пациентку к одной из 3-х групп РМЖ с определенным процентом вероятности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанная методика прогноза количества пораженных метастазами регионарных лимфоузлов на дооперационном этапе может быть включена в клинический алгоритм обследования пациенток с РМЖ.

Выводы Уточнено место планарной МСГ с ^{99m}Tc-Технетрилом в общем алгоритме диагностики РМЖ. Это исследование необходимо проводить для улучшения дооперационной диагностики у больных РМЖ с N0 или в случае сомнительного статуса регионарных лимфоузлов для оценки эффективности предстоящей лимфодиссекции.

В перспективе планарная МСГ с ^{99m}Tc-Технетрилом поможет выявлять на дооперационном этапе группу больных низкого риска метастазирования в регионарные лимфоузлы. Данная методика, в сочетании с подтверждающей биопсией «сторожевого» лимфоузла, возможно, позволит отказаться от определенного числа диагностических лимфодиссекций.

Ключевые слова Лимфодиссекция, рак молочной железы, дооперационный прогноз

A New Method of Predicting of the Preoperative Effectiveness of Lymph Node Dissection in Patients with Breast Cancer

A.N. RED'KIN², S.M. BANOV¹, S.S. POPOV², N.I. NOVOMLINSKAYA², A.P. OSTROUSHKO²,
A.P. SOKOLOV³, M.G. SOKOLOVA³, A.A. GLUKHOV²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaia Str., Moscow, 125993,
Russian Federation¹

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036,
Russian Federation²

MSH "Road Hospital at the Voronezh Station - 1 JSC "RZD", 2 Zdorov'ia Str., Voronezh, 394024,
Russian Federation³

Relevance About 60% of patients with breast cancer to beginning of the examination and treatment have affected regional lymph node metastases, and 10% of patients with histologically pN0, additional immunohistochemical study reveals presence of micrometastases. On the other hand, low probability of hitting zones regional metastasis, based on data complementary methods of examination, would give the opportunity to evaluate effectiveness the proposed lymphadenectomy. Thus, the identification of regional lymph system in patients with primary operable breast cancer with no visualized on preoperative regional lymph nodes (N0) is an important task.

The purpose of the study To improve effectiveness of preoperative prediction lymphodissection in patients with breast cancer.

Materials and methods In line with the study goals and objectives were examined and treated 83 patients with primary breast cancer who were treated at the Clinic GBOU DPO RMAPO Health Ministry of Russia, Moscow and MSH Road Clinical Hospital Art. Voronezh-I JSC "Russian Railways". In addition to standard screening patients underwent planar scintigraphy mammary glands and organs of the chest with ^{99m}Tc-technetrit. All data about patients, including the rating of the medical history were collected and combined into one table in Microsoft Excel format for further analysis.

Results and their discussion As a result of multivariate statistical data analysis of patients in the study was a mathematical model consisting of three classifying functions, allowing to predict lymph node metastases in breast cancer. In this case, the data series are calculated each patient in three classifying functions and maximum value in one of the features include the patient to the appropriate group effectiveness lymphadenectomy. On the basis of the developed mathematical model was established and registered computer program "Preoperative evaluation of lymphadenectomy effectiveness" (registration number - 50200901168 from 12.02.2010 years), which allows preoperative patient referred to one of three groups of breast cancer with a certain percentage of probability. Based on the data generated conclusions.

Conclusion The results indicate that the developed method of forecasting the number of metastatic regional lymph nodes in the preoperative stage may be included in a clinical algorithm of examination of patients with breast cancer.

Specify the place planar ^{99m}Tc-MSH with technetrit in the general algorithm of diagnosis of breast cancer. This study should be carried out to improve the preoperative diagnosis of breast cancer in patients with N0 or in case of questionable status of regional lymph nodes to evaluate the effectiveness of the forthcoming lymphadenectomy.

In the future, the planar ^{99m}Tc-MSH with technetrit help identify preoperative group of patients at low risk of metastasis to regional lymph nodes. This technique, combined with supporting biopsy "sentinel" lymph node may refuse to allow a certain number of diagnostic lymphadenectomy.

Key words Lymphadenectomy, breast cancer, preoperative prediction

Среди всех факторов дооперационного прогноза рака молочной железы (РМЖ) одним из основных является количество пораженных метастазами регионарных лимфоузлов. По данным исследований [3,6,7,17] установлено, что безрецидивная выживаемость больных РМЖ, имеющих до 3 пораженных метастазами регионарных лимфоузлов, составляет от 70 до 80%, в то время как аналогичный показатель у больных РМЖ с числом пораженных лимфоузлов более 4 не превышает 50%.

Метастазирование в регионарные лимфоузлы, в свою очередь, зависит от размера первичного опухолевого очага [15,21]. Поражение лимфатических узлов имеет выраженную корреляцию с размером первичной опухоли: так, у больных с непальпируемой опухолью поражение регионарных лимфоузлов наблюдается в 22%, с пальпируемой – в 41% случаев и только у 6% больных с размером опухоли до 10 мм имелись метастазы в лимфатических узлах [14]. По данным других

авторов, при размере опухоли больше 3 см метастазы выявляются в 55,5% случаев [4]. Наибольшее значение имеет исследование аксиллярных лимфоузлов, так как поражение других групп регионарных лимфоузлов без поражения подмышечных встречается лишь в 5% случаев [3].

По данным литературы, около 60% пациенток к началу обследования и лечения имеют пораженные метастазами регионарные лимфоузлы [21]. У группы больных без выявленных в процессе обследования и лечения метастазов в регионарные лимфоузлы в 30% случаев возникают рецидивы заболевания. По данным ряда исследований [11,12,22], даже у пациенток с преинвазивной карциномой молочной железы и с инвазивными опухолями T₁N₀M₀ после проведения лимфодиссекции в 21% случаев находят метастазы в регионарных лимфатических узлах. У 10% пациенток с pN₀ дополнительное иммуногистохимическое исследование обнаруживает наличие микрометастазов. Следова-

тельно, установление поражения регионарного лимфатического аппарата позволяет перевести пациентку в группу больных высокого риска рецидива, что меняет направленность лечения в сторону более раннего проведения системной терапии. С другой стороны, низкая вероятность поражения зон регионарного метастазирования, основанная на данных взаимодополняющих методов обследования, давала бы возможность оценить эффективность планируемой лимфодиссекции. Таким образом, выявление поражения регионарного лимфатического аппарата у больных первично операбельным РМЖ с не визуализируемыми на дооперационном этапе регионарными лимфоузлами (N_0) является актуальной задачей.

С целью диагностики поражения регионарных зон при РМЖ в последнее время активно применяются радиоизотопные методики [5,10,19,20,23]. В настоящее время маммосцинтиграфия (МСГ) активно внедряется в диагностические программы при РМЖ. Высокая тропность ^{99m}Tc -Технитрила к злокачественным опухо-

лям молочной железы позволила разработать методику визуализации состояния регионарных лимфоузлов [8, 13, 16, 18]. Применяемая в этих методиках однофотонная эмиссионная компьютерная томография обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в определении поражения регионарного лимфатического коллектора при второй и третьей стадиях РМЖ. Диагностические возможности этого метода существенно снижаются при ранних стадиях РМЖ ($T_{0-1}N_0M_0$). Это во многом ограничивает информативность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Ограничение возможностей визуализации пораженных лимфоузлов при помощи МСГ связано с порогом чувствительности гамма камер. Имеющиеся ограничения диагностических возможностей метода показали необходимость поиска новых путей радиоизотопной диагностики метастатического поражения лимфатического коллектора при РМЖ, а значит и эффективности планируемой лимфодиссекции.

Таблица 1

Распределение больных РМЖ в зависимости от размера первичной опухоли по данным маммографии

Размер опухоли, оцененный как индекс Т	Число больных	
	абсолютное число	%
T ₁ менее 2 см	8	9,6
T ₂ от 2 до 5 см	50	60,3
T ₃ более 5 см	25	30,1
Всего	83	100

Таблица 2

Распределение больных РМЖ в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип рака молочной железы	Число больных	
	абсолютное число	%
Инфильтративный протоковый рак (ИПР)	52	62,7
Инфильтративный дольковый рак (ИДР)	4	4,8
Сочетание ИПР и ИДР	9	10,8
Низкодифференцированные формы рака.	1	1,2
Инфильтрирующий рак без уточнения принадлежности	17	20,5
Всего	83	100

Таблица 3

Распределение больных РМЖ в зависимости от наличия в первичной опухоли рецепторов эстрогена

Рецепторный статус опухоли РМЖ	Число больных	
	абсолютное число	%
Рецепторы эстрогенов в опухоли положительные	47	56,6
Рецепторы эстрогенов в опухоли отрицательные	33	39,8
Рецепторный статус не определен	3	3,6
Всего	83	100

Таблица 4

Распределение больных РМЖ в зависимости от наличия в опухоли рецепторов прогестерона

Рецепторный статус опухоли РМЖ	Число больных	
	абсолютное число	%
Рецепторы прогестерона в опухоли положительные	42	50,6
Рецепторы прогестерона в опухоли отрицательные	39	47
Рецепторный статус не определен	2	2,4
Всего	83	100

Таким образом, в доступной литературе имеется ограниченное количество работ по оценке количественных показателей планарной МСГ как предиктора поражения лимфатического коллектора при РМЖ. Неизвестно значение комбинации маммосцинтиграфических и клиничко-морфологических признаков в оценке поражения регионарного лимфатического коллектора; отсутствуют эффективные прогностические модели эффективности лимфодиссекции у больных РМЖ. Все вышперечисленное определило актуальность исследования диагностических возможностей планарной МСГ с ^{99m}Tc-Технетрилом в прогнозировании поражения зон регионарного метастазирования при РМЖ.

Цель исследования - улучшение дооперационного прогноза эффективности лимфодиссекции у больных раком молочной железы

Материалы и методы

В соответствии с поставленными в исследовании целями и задачами проведено обследование и лечение 83 пациенток с первичным РМЖ, находившихся на лечении в Клинике ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава содружества РФ, г. Москва, и НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1, ОАО «РЖД». Возраст пациенток составил от 32 до 74 лет (медиана - 58,2 года).

Всем пациенткам проведено стандартное обследование. План обследования включал в себя: выяснение жалоб и анамнестических данных; осмотр пациентки, визуальную и пальпаторную оценку распространенности процесса; рентгеновскую маммографию (использован аналоговый маммограф фирмы

Таблица 5

Распределение больных РМЖ в зависимости от гиперэкспрессии HER-2-neu

Рецепторный статус пациенток	Число больных	
	абсолютное число	%
HER2-neu негативные опухоли	32	38,5
HER 2-neu слабопозитивные опухоли	27	32,5
HER 2-neu позитивные опухоли	17	20,5
HER 2-neu статус не определен	7	8,5
Всего	83	100

Таблица 6

Распределение больных РМЖ в зависимости от уровня пролиферативной активности клеток (Ki 67)

Пролиферативная активность опухоли (Ki 67).	Число больных	
	абсолютное число	%
Ki 67 ≤ 14%	33	39,8
Ki 67 ≥ 14%	50	60,2
Всего	83	100

Таблица 7

Распределение больных РМЖ в зависимости от наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов

Показатели N	Число больных РМЖ	
	абсолютное число	%
pN0	13	15,6
pN1(в 1-3 лимфоузлах)	27	32,5
pN2(в 4-9 лимфоузлах)	36	43,4
pN3(в 10 лимфоузлах и более)	5	6,1
pN не определен	2	2,4
Всего	83	100

Таблица 8

Распределение больных РМЖ в зависимости от стадии процесса

Стадии РМЖ	Число больных	
	абсолютное число	%
Стадия 0	0	0
Стадия I (T ₁ N ₀ M ₀)	4	5,5
Стадия II (T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀ , T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	35	42
Стадия III (T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₂ M ₀ , T ₄ N ₁ M ₀ , T ₄ N ₂ M ₀ , Любой T, N ₃ , M ₀)	42	50
Стадия IV (M ₁)	0	0
Стадия не определена	2	2,5
Всего	83	100

Table 1

Patients distribution with breast cancer depending on the size of primary tumor according to mammography

Tumor size, T-index	Number patients	
	Abs.	%
T ₁ less 2 cm	8	9,6
T ₂ from 2 to 5 cm	50	60,3
T ₃ more than 5 cm	25	30,1
Total	83	100

Table 2

Patients distribution with breast cancer depending on histological type of tumor

Hystological type of cancer	Number patients	
	Abs.	%
Infiltrative ductal carcinoma (IDC)	52	62,7
Infiltrative lobular carcinoma (ILC)	4	4,8
IDC+ILC	9	10,8
Poorly differentiated cancers	1	1,2
Infiltrative cancer without specifying supplies	17	20,5
Total	83	100

Table 3

Patients distribution with breast cancer depending on availability primary tumor estrogen receptors

Receptor status of breast cancer tumors	Number patients	
	Abs.	%
Estrogen receptors in tumor are positive	47	56,6
Estrogen receptors in tumor are negative	33	39,8
Receptor status is not defined	3	3,6
Total	83	100

Table 4

Patients distribution with breast cancer depending on availability progesterone receptors in the tumor

Receptor status of breast cancer tumors	Number patients	
	Abs.	%
Progesterone receptors in tumor are positive	42	50,6
Progesterone receptors in tumor are negative	39	47
Receptor status is not defined	2	2,4
Total	83	100

Table 5

Patients distribution with breast cancer depending on the hyper-expression of HER-2-neu

Receptor status of patients	Number patients	
	Abs.	%
HER2-neu negative tumors	32	38,5
HER 2-neu low-positive tumors	27	32,5
HER 2-neu positive tumors	17	20,5
HER 2-neu not determined	7	8,5
Total	83	100

Table 6

Patients distribution with breast cancer, depending on the level of cell proliferation activity (Ki 67)

Proliferative tumor activity (Ki 67).	Number patients	
	Abs.	%
Ki 67 ≤ 14%	33	39,8
Ki 67 ≥ 14%	50	60,2
Total	83	100

«Philips»); ультразвуковое исследование с одномоментной аспирационной цитологической пункцией и, по-возможности, пункционной биопсией опухоли для проведения гистологического и иммуногистохимического

анализов. Использованы ультразвуковые аппараты «LOGIQ 5 PRO», «LOGIQ-500» фирмы «General Electric» (США). Биопсию опухоли осуществляли под контролем УЗИ по стандартной методике при

Table 7

Patients distribution with breast cancer, depending on the availability of a metastatic lesion of regional lymph nodes

Parameters N	Number patients	
	Abs.	%
pN0	13	15,6
pN1(in 1-3 lymphatic node(s))	27	32,5
pN2(in 4-9 lymphatic nodes)	36	43,4
pN3(in 10+ lymphatic nodes)	5	6,1
pN not determined	2	2,4
Total	83	100

Table 8

Patients distribution with breast cancer, depending on the availability of a metastatic lesion of regional lymph nodes

Стадии РМЖ	Number patients	
	Abs.	%
Stage 0	0	0
Stage I (T ₁ N ₀ M ₀)	4	5,5
Stage II (T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀ , T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	35	42
Stage III (T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₂ M ₀ , T ₄ N ₁ M ₀ , T ₄ N ₂ M ₀ , Любой T, N ₃ ,M ₀)	42	50
Stage IV (M ₁)	0	0
Stage not determined	2	2,5
Total	83	100



Рис. 1. Структура программного комплекса статистического моделирования. / Fig. 1. Structure of the program complex statistical modeling.



Рис. 2. Общая архитектура системы поддержки принятия врачебных решений. / Fig. 2. The overall architecture of the system support decision-making medical.



Рис. 3. Структура преобработки данных для программы. / Fig. 3. Structure preprocessing of data for program.

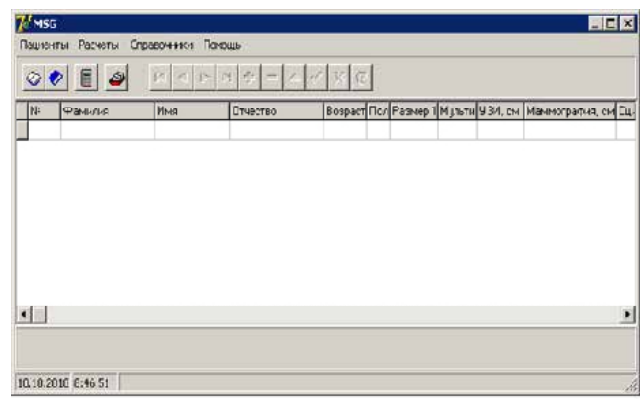


Рис. 4. Стартовый интерфейс программ. / Fig. 4. Start program interface.

помощи высокоскоростной толстоигольной биопсии «Angiomed BARD MAGNUM» с иглами калибра 12/14 или 16, длиной 100 мм и диаметром 1,9 мм. Всем 83 пациенткам в дооперационном периоде была выполнена планарная сцинтиграфия молочных желез и органов грудной клетки с ^{99m}Tc-Технетрилом. Для выявления метастатического поражения костной системы всем больным в послеоперационном периоде была проведена сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc-Пирофосфатом по стандартной методике планарной сцинтиграфии всего тела [2]. Данные маммографического исследования представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о преобладании больных с размером опухоли от 2 до 5 см (T2) как по данным УЗИ, так и по данным рентгеновской маммографии. Больные с опухолями более 5 см составили 30,1%. Таким образом, больные с местнораспространенными формами РМЖ (размер первичной

опухоли более 5 см) в исследованной выборке также составляют меньшую часть. Хирургическое лечение было выполнено всем пациенткам. Радикальная мастэктомия по Маддену и радикальная резекция молочной железы выполнялись как после неoadьювантной полихимиотерапии, так и на первом этапе комбинированного и комплексного лечения. Больным с медиальными и центральными локализациями опухоли в молочной железе (5 случаев) была одновременно с мастэктомией выполнена видеоторакоскопическая парастернальная лимфодиссекция по стандартной методике [1,9].

После оперативного лечения всем пациенткам проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала. Распределение пациенток по гистологическому типу опухоли представлено в табл. 2.

По результатам гистологического исследования (62,7% случаев) преобладали инфильтративная форма протокового рака и комбинированная инфильтративно-протоковая форма РМЖ. Пациентки с редкими формами РМЖ в исследование не включались.

Иммуногистохимические исследования проведены в МНИОИ им. П.А. Герцена с использованием моноклональных антител фирмы DACO по стандартной методике. Определялся гормональный статус опухоли, уровень пролиферативной активности (Ki-67) и статус Her2-neu. Результаты представлены в табл. 3-6.

В результате анализа полученных данных установлено, что в 56,6% случаев рецепторы эстрогенов в опухоли были положительные, а отрицательный эстрогеновый статус был установлен у 39,8% больных. В 3,6% случаев эстрогеновый статус не определялся.

В результате анализа полученных данных установлено, что в 50,6% случаев рецепторы прогестерона в опухоли были положительные, а отрицательный прогестероновый статус был установлен у 47% больных. В 2,4% случаев прогестероновый статус не определялся. Таким образом, в исследуемой выборке отмечено преобладание больных РМЖ с положительным рецепторным статусом.

В исследованной группе больных частота выявления гиперэкспрессии HER 2-neu (2+;3+) наблюдалась в 20,5% случаев. Таким образом в исследованной выборке большая часть больных имела HER2-neu отрицательный статус. У 7 больных HER2-neu статус не был определен.

При изучении пролиферативной активности опухолей исследованных больных отмечено преобладание пациенток с выраженной пролиферативной активностью (60,2% от общего числа больных). Эти данные представлены в табл. 6.

В результате анализа полученных данных установлено, что в 60,2% случаев имела высокая пролиферативная активность опухоли. Низкая пролиферативная активность опухоли встречалась в 39,8% случаев. Таким образом, в исследуемой выборке отме-

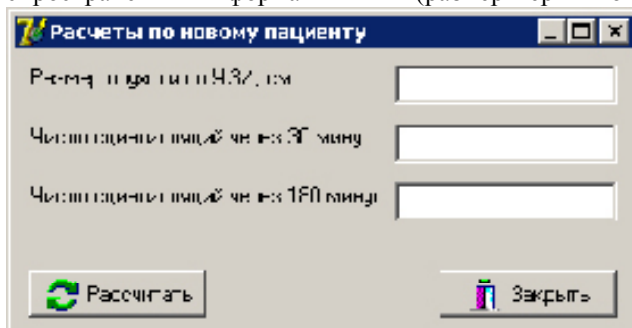


Рис. 5. Ввод данных пациента для эксперимента или моделирования. / Fig. 5. Enter patient data for an experiment or simulation.

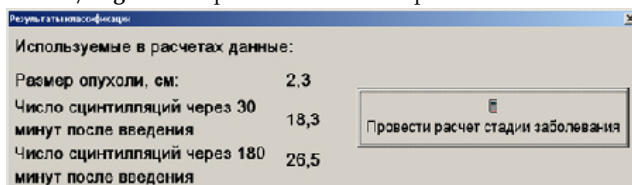


Рис. 6. Переход к режиму анализа данных и классификации. / Fig. 6. The transition to the data analysis and classification.

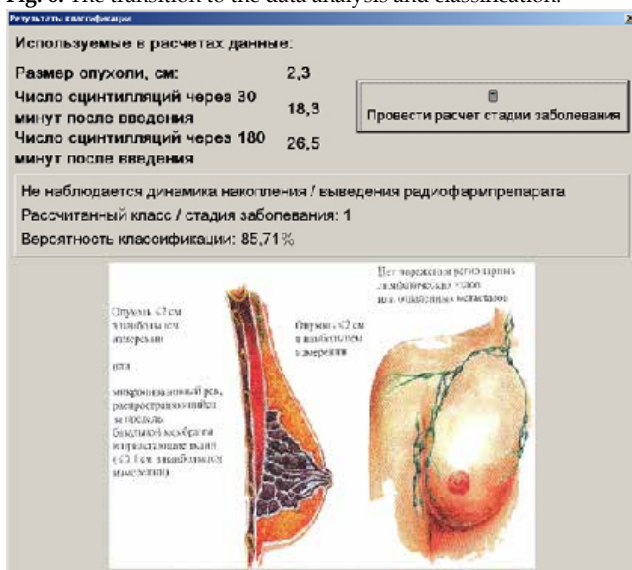


Рис. 7. Окно программы после проведения расчетов и классификации. / Fig. 7. Window of program after calculation and classification

чено преобладание больных РМЖ с высокой пролиферативной активностью.

При изучении послеоперационного гистологического материала особое внимание уделялось исследованию поражения зон регионарного метастазирования. Общее количество исследованных лимфоузлов было от 6 до 18. При видеоторокоскопической лимфодиссекции пораженных метастазами аксиллярных и парастеральных метастатических лимфоузлов выявлено не было, и эти пациентки вошли в группу N0.

Распределение больных в зависимости от наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов представлено в табл. 7.

Наибольшее количество пациенток (75,9%), по данным послеоперационного гистологического исследования, имеют пораженные метастазами лимфоузлы. В 49,5% случаев отмечено метастатическое поражение более 4 лимфоузлов. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов менее 4 отмечено в 32,5% случаев. Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов установлено в 15,6% случаев.

Общая информация о распределении больных по стадиям РМЖ, основанная на данных послеоперационного гистологического исследования, представлена в табл. 8.

Первично-операбельный РМЖ в исследованной группе больных был выявлен в 47,5% случаев (I и II стадии). Местно-распространенные формы установлены у 50% больных.

Все данные о пациентках, включая информацию паспортной части истории болезни, были собраны и объединены в общую таблицу формата Microsoft Excel для последующего анализа.

Результаты и их обсуждение

В результате мультивариантного статистического анализа данных пациенток, участвовавших в исследовании была создана математическая модель, состоящая из трех классифицирующих функций, позволяющая прогнозировать поражение регионарных лимфоузлов при РМЖ. При этом, данные каждой пациентки последовательно просчитываются в трех классифицирующих функциях и максимальное значение в одной из функций относит пациентку к соответствующей группе эффективности лимфодиссекции.

На основе разработанной математической модели была создана и зарегистрирована в Государственном информационном фонде неопубликованных документов ФГНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» компьютерная программа: «Дооперационная оценка эффективности лимфодиссекции» (регистрационный номер – 50200901168 от 2.12.2010 года), которая позволяет на дооперационном этапе отнести пациентку к одной из 3 групп РМЖ с определенным процентом вероятности.

Программный комплекс функционирует под управлением всей линейки операционных систем

Windows. Выбор данной платформы обусловлен решением проблем совместимости с различным аппаратным обеспечением компьютеров пользователей, возможностью использования готовых элементов интерфейса, а также относительной надежностью версий Windows 2000/XP/Vista/7, что является важным для функционирования в медицинском учреждении.

Структура программного комплекса статистического моделирования приведена на рис.1.

Разработанное программное обеспечение представляет собой комплекс взаимосвязанных программных модулей, обеспечивающих реализацию поддержки принятия решений врача на основе статистического моделирования. Модель строится на основе разработанных алгоритмов.

Общая архитектура системы поддержки принятия врачебных решений приведена на рис. 2. Предлагаемая структура препроцессинга данных для использования совместно с разработанной системой приведена на рис. 3.

К основным функциональным возможностям разработанного программного комплекса следует отнести:

- анализ состояния регионарных лимфоузлов в дооперационном периоде на основе данных обследования;
- моделирование поражения зон регионарного метастазирования;
- интеллектуализацию выбора тактики лечения на основе построенных статистических моделей поражения зон регионарного метастазирования.

В основе комплекса лежат математические модели прогноза поражения зон регионарного метастазирования при РМЖ, полученные ранее на основе регрессионного, кластерного и дискриминантного анализов.

Основными техническими характеристиками комплекса являются:

- оперативность проведения анализа клинико-морфологических характеристик первичной опухоли;
- доступность интерфейса комплекса для врача, имеющего ограниченный опыт работы на компьютере;
- поддержка как ручного ввода исходных данных для анализа клинико-морфологических характеристик первичной опухоли, так и импорта их из различных баз данных и систем (в частности, из базы данных компьютера ОЭКТ);
- возможность получения печатной формы отчета по каждой из пациенток;
- возможность адаптации приложения к различным платформам;
- стандартные требования (безотказность, надежность и т.д.).

Разработанная компьютерная программа имеет удобный пользовательский интерфейс. Работа с интерфейсом системы представлена на следующих рисунках. Стартовый интерфейс представлен на рис. 4.

Онколог-хирург выбирает базу данных для подключения к программе (есть возможность ведения нескольких каталогов с данными пациентов), далее он либо приступает к вводу первичной клинической информации, либо переходит к режиму анализа классификации пациентки.

Ввод данных при анализе новой пациентки происходит в следующем окне, представленном на рис. 5. Это окно используется также для проверки гипотезы отнесения пациентки к той или иной группе РМЖ без ввода её в общую базу.

Для существующей в базе пациентки необходимо выбрать её персональные данные в главном окне и перейти к режиму анализа (рис. 6).

После нажатия на кнопку «Провести расчет группы заболевания» система проводит расчеты по статистическим моделям дискриминантного анализа, обращается в подсистему работы с графическими образами и выводит на экран данные о динамике накопления/выведения РФП, рассчитанной стадии заболевания по справочнику TMN, а также показывает процент вероятности классификации. Внешний вид окна, представляемого онкологу-хирургу, показан на рис. 7.

Для облегчения работы хирурга система содержит модуль медицинских справочников, которые можно динамически подгружать и использовать для изучения существующих подходов и результатов других специалистов. Справочники могут формировать сами врачи, что служит одним из аспектов накопления общего массива медицинских знаний в лечебном учреждении.

Использование новых информационных технологий, основанных на интеллектуализации и компьютеризации процесса анализа основных прогностических характеристик опухоли, позволило решить ряд проблем:

Список литературы

1. Сигал Е.И. и др. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы. *Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ*. М., 1996; 515-516.
2. Габуния Р.И. Сцинтиграфия, сканирование опухолей с опухолетропными радиофармпрепаратами. *Стандартизированные методики радионуклидной диагностики*. под ред. А.Ф. Цыб. Обнинск, 1987; 327-334.
3. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М.: МАКС Пресс, 2010; 384.
4. Дорощев Л.В. Комплексный подход к отбору больных для органосохраняющего лечения рака молочной железы I, IIA, IIB стадий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996; 20.
5. Канаев С.В. Современные представления о значении радионуклидных методов в диагностике и определении степени распространенности рака молочной железы. *Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы 4 международ. конф.* СПб, 2009; 30-37.

- ускорить получение оперативной информации и создать архивы данных;

- получить на основе стандартных клинико-морфологических характеристик опухоли важные прогностические критерии;

- в результате моделирования принять решение о выборе последовательности и объёма методов лечения.

В результате применения компьютерной программы сократится время обнаружения пораженных метастазами лимфоузлов, а значит и сократится время до принятия оптимального решения, улучшатся исходы лечения и сократятся его сроки.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанная методика прогноза количества пораженных метастазами регионарных лимфоузлов на дооперационном этапе может быть включена в клинический алгоритм обследования пациенток с РМЖ.

2. Уточнено место планарной МСГ с ^{99m}Tc-Технетрилом в общем алгоритме диагностики РМЖ. Это исследование необходимо проводить для улучшения дооперационной диагностики у больных РМЖ с N0 или в случае сомнительного статуса регионарных лимфоузлов для оценки эффективности предстоящей лимфодиссекции.

3. В перспективе планарная МСГ с ^{99m}Tc-Технетрилом поможет выявлять на дооперационном этапе группу больных низкого риска метастазирования в регионарные лимфоузлы. Данная методика в сочетании с подтверждающей биопсией «сторожевого» лимфоузла возможно позволит отказаться от определенного числа диагностических лимфодиссекций.

References

1. Sigal E.I. et al. Videotorakoskopicheskaia parasternal'naiia limfadenektomiia pri rake molochnoi zhelezy. *Materialy 1 s'ezda onkologov stran SNG* [Proc. of Congress of Oncologists 1 CIS countries]. Moscow, 1996; 515-516. - (in Russ.).
2. Gabuniia R.I. *Stsintigrafia, skanirovanie opukholei s tumorotropnymi radiofarmpreparatami. Standartizirovannye metodiki radioizotopnoi diagnostiki* [Scintigraphy scan tumors with tumor tropism radiofarm drugs. Standardized methods of radionuclide diagnostics. Ed. by A.F. Tsyb]. Obninsk, 1987; 327-334. - (in Russ.).
3. Garin A.M., Bazin I.S. *Desiat' naibolee rasprostranennykh zlokachestvennykh opukholei* [Ten most common malignant tumors]. Moscow: MAKS Press, 2010; 384. - (in Russ.).
4. Dorofeev L.V. *Kompleksnyi podkhod k otboru bol'nykh dlia organosokhraniushchego lecheniia raka molochnoi zhelezy I, IIA, IIB stadii* [An integrated approach to the selection of patients for organ-preserving treatment of breast cancer I, IIA, IIB stages. Cand. Diss. Med. Sci.]. Saint-Petersburg, 1996; 20. - (in Russ.).
5. Kanaev S.V. Modern views on the meaning of radionuclide techniques in the diagnosis and determining the extent of breast cancer. *Problemy diagnostiki i lecheniia raka molochnoi zhelezy: materialy 4 mezhdunarod. konf.* [Problems of diagnosis and treatment of breast cancer: Proc. of 4th international conf.]. Saint-Petersburg, 2009; 30-37. - (in Russ.).

6. Портной С.М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997.
7. Рак молочной железы. под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: изд-во РАМН, 2005; 480.
8. Талахадзе Н.Т. Клиническая оценка скintiграфии с ^{99m}Tc-Технетрилом в диагностике метастатического поражения парастеральных лимфоузлов у больных раком молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004; 208.
9. Триголовос А.В. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в диагностике и лечении рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; 23.
10. Усов В.Ю., Обладович В., Костенников Н.А. Маммосцинтиграфия: краткий очерк современного клинического применения. Радиология—практика, 2001; 3: 10-23.
11. Silverstein M.J. et al. Axillary lymph node dissection for T_{1a} breast carcinoma. *Cancer*, 1994; 73: 3: 664-667.
12. Chontos A.J. et al. Axillary lymph node dissection: is it required in T_{1a} breast cancer. *J. Amer. Coll. Surg.*, 1997; 184: 5: 493-498.
13. Lumachi F. et al. Axillary lymph node metastases detection with 99mTc-sestamibi scintimammography in patients with breast cancer undergoing curative surgery. *Anticancer Res.*, 2001; 21:3: 2201-2205.
14. Ronaboldo C.J. et al. Axillary nodal status in women with screen-detected breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1993; 19: 2: 130-133.
15. Koscielny S. et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br. J. Cancer*, 1984; 49: 709-715.
16. Chen J. Using Tc-99m MIBI scintimammography to differentiate nodular lesions in breast and detect axillary lymph node metastases from breast cancer. *Chin. Med. J.*, 2003; 1: 16: 620-624.
17. Fournier V.D. et al. Growth rate of primary mammary carcinoma and its' metastases. *Early Breast Cancer*. Berlin : Springer Press, 1985; 45-47.
18. Liberman M. Breast cancer diagnosis by scintiniammography: a meta-analysis and review of the literature. *M. Liberman. Breast. Cancer Res. Trat.*, 2003; 80:115-126.
19. Mathieu I. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? *I. Mathieu. J. Nucl. Med.*, 2005; 46: 1574-1578.
20. Schillachi O. Is there a clinical role for scintimammography in breast cancer diagnosis? *J. Nucl. Med.*, 2005; 46: 1571-1573.
21. Forrest A.P.M. et al. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br. J. Surg.*, 1995; 82: 1504-1508.
22. White R.E. et al. Threpeutic options and results for thr management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T_{1a} and T_{1b} lesions. *J.Amer. Coll. Surg.*, 1996; 183: 6: 575-582.
23. Wilczek B. Complementary use of scintiniammography with 99m-Tc-MIBI to triple diagnostic procedure in palpable and non-palpable breast lesions. *Acta Radiol.*, 2003; 44: 288-293.
6. Portnoi S.M. *Rak molochnoi zhelezy (faktory prognoza i lechenie)* [Breast cancer (prognostic factors and treatment). *Doct. Diss. Med. Sci.*] Moscow, 1997. - (in Russ.).
7. *Rak molochnoi zhelezy* [Breast cancer. Ed. by N.E. Kushlinskii, S.M. Portnoi, K.P. Laktionov]. Moscow: RAMN, 2005; 480. - (in Russ.).
8. Talakhadze N.T. *Klinicheskaja otsenka stsintigrafii s ^{99m}Ts-Tekhnetrilom v diagnostike metastaticheskogo porazheniia parasternal'nykh limfouzlov u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy* [Clinical evaluation of ^{99m}Tc scintigraphy-technetrl in the diagnosis of metastatic disease parasternal lymph nodes in patients with breast cancer. *Cand. Diss. Med. Sci.*] Moscow, 2004; 208. - (in Russ.).
9. Trigolovos A.V. *Videotorakoskopicheskaja parasternal'naia limfodisseksiia v diagnostike i lechenii raka molochnoi zhelezy* [Video thoracoscopic parasternal lymph node dissection in the diagnosis and treatment of breast cancer. *Cand. Diss. Med. Sci.*] Moscow, 2001; 23. - (in Russ.).
10. Usov V.Iu., Obradovich V., Kostennikov N.A. *Mammoscintigraphy: a short history of the modern clinical application. Radiologija—praktika*, 2001; 3: 10-23. - (in Russ.).
11. Silverstein M.J. et al. Axillary lymph node dissection for T_{1a} breast carcinoma. *Cancer*, 1994; 73: 3: 664-667.
12. Chontos A.J. et al. Axillary lymph node dissection: is it required in T_{1a} breast cancer. *J. Amer. Coll. Surg.*, 1997; 184: 5: 493-498.
13. Lumachi F. et al. Axillary lymph node metastases detection with 99mTc-sestamibi scintimammography in patients with breast cancer undergoing curative surgery. *Anticancer Res.*, 2001; 21:3: 2201-2205.
14. Ronaboldo C.J. et al. Axillary nodal status in women with screen-detected breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1993; 19: 2: 130-133.
15. Koscielny S. et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br. J. Cancer*, 1984; 49: 709-715.
16. Chen J. Using Tc-99m MIBI scintimammography to differentiate nodular lesions in breast and detect axillary lymph node metastases from breast cancer. *Chin. Med. J.*, 2003; 1: 16: 620-624.
17. Fournier V.D. et al. Growth rate of primary mammary carcinoma and its' metastases. *Early Breast Cancer*. Berlin: Springer Press, 1985; 45-47.
18. Liberman M. Breast cancer diagnosis by scintiniammography: a meta-analysis and review of the literature. *M. Liberman. Breast. Cancer Res. Trat.*, 2003; 80:115-126.
19. Mathieu I. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? *I. Mathieu. J. Nucl. Med.*, 2005; 46: 1574-1578.
20. Schillachi O. Is there a clinical role for scintimammography in breast cancer diagnosis? *J. Nucl. Med.*, 2005; 46: 1571-1573.
21. Forrest A.P.M. et al. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br. J. Surg.*, 1995; 82: 1504-1508.
22. White R.E. et al. Threpeutic options and results for thr management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T_{1a} and T_{1b} lesions. *J.Amer. Coll. Surg.*, 1996; 183: 6: 575-582.
23. Wilczek B. Complementary use of scintiniammography with 99m-Tc-MIBI to triple diagnostic procedure in palpable and non-palpable breast lesions. *Acta Radiol.*, 2003; 44: 288-293.

Поступила 08.12.2014

Recieved 08.12.2014

Информация об авторах

1. Редькин А.Н. - д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко;
2. Банов С.М. - к.м.н., врач-онколог клиники Российской медицинской академии последиplomного образования;
3. Попов С.С. - к.м.н, доц. кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко;
4. Остроушко А.П. - к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко;
5. Новомлинская Н.И. - к.м.н., доцент доцентом кафедры инструментальных методов диагностики ИДПО Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
6. Соколов А.П. - к.м.н., зав. онкологическим отделением НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО "РЖД";
7. Соколова М.Г. - врач онкологического отделения НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО "РЖД";
8. Глухов А.А. - д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Information about the Authors

1. Red'kin A. - MD, Prof., Head of department of oncology, radiation therapy and radiodiagnosis of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
2. Banov S. - Ph.D., oncologist of clinic of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
3. Popov S. - Ph.D., associated prof. of department of oncology, radiation therapy and radiodiagnosis of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
4. Novomlinskaya N. - MD, doent assistant Professor of instrumental methods of diagnosis EITI N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
5. Ostroushko A. - Ph.D., assistant of department of general surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
6. Sokolov A. - Ph.D., head of oncological department of "Road clinical hospital on the station Voronezh-1 of JSC RZD;
7. Sokolova M. - sugery oncological department of "Road clinical hospital on the station Voronezh-1 of JSC RZD;
8. Glukhov A. - MD, Prof., Head of department of general surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;