

Л.Я. Васильєв,  
Є.Б. Радзішевська,  
Я.Е. Вікман,  
Ф.Н. Горлеку

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків,  
Харківський державний  
медичний університет

## Удосконалення системи моніторингу хворих на рак грудної залози I–II стадії

Improvement of monitoring system in patients  
with stage 1-2 breast cancer

**Цель работы:** Разработать программу обязательных обследований больных раком грудной железы (РГЖ) на основе модели возникновения отдаленных метастазов в зависимости от срока после операции.

**Материалы и методы:** Проанализированы истории болезни 156 женщин, больных РГЖ I–II стадий, проживающих в Харькове и области и проходивших стационарное лечение в клинике ИМП АМНУ в 1993–1994 годах.

**Результаты:** Для поиска в массиве данных неявных закономерностей использован программный комплекс WizWhy. В результате выдвинута гипотеза о зависимости наличия/отсутствия отдаленных метастазов от индекса массы тела по Кетле (ИМТ). Исследование показало, что у больных с ИМТ выше нормы отдаленные метастазы не возникают с вероятностью  $P = 0,897$ . В группе без отдаленных метастазов более всего женщин (42,5 %) имели ИМТ выше нормы (I стадия ожирения), а в группе с отдаленными метастазами у большинства больных (52,77 %) он был ниже нормы. Благодаря применению технологии Data Mining выявлена взаимосвязь между возникновением отдаленных метастазов и стороной поражения. При *левой* стороне поражения вероятность положительного прогноза составляет  $P = 0,83$ , а при *правой* — 0,69. На основании изучения функции мгновенного риска рекомендован алгоритм послеоперационного скрининга пациентов с РГЖ I–II стадий.

**Выводы:** Благодаря проведенной математической обработке медицинской информации и разработанной методике мониторинга больных с РГЖ I–II стадий можно четко регламентировать количество и временной интервал между обследованиями, что позволяет своевременно выявить метастатические изменения и снизить лучевую нагрузку на пациента.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, математическая обработка, мониторинг.

**Objective:** To work out a program of obligatory examinations of the patients with breast cancer (BC) based on the model of appearance of distant metastases depending on the terms after the surgery.

**Material and Methods:** Case histories of 156 women with stage 1-2 BC residing in Kharkiv and Kharkiv region treated at Institute for Medical Radiology in 1993-1994 were analyzed.

**Results:** To find unclear regularities in the database WizWhy program was used. This allowed to suggest a hypothesis about the dependence of the presence/absence of distant metastases on body mass index (BMI) according to Kettle. The study demonstrated that in patients with BMI exceeding the norm distant metastases did not appear with probability  $P = 0.897$ . In the group without distant metastases BMI exceeded the norm (stage 1 obesity) in the largest group of the patients of patients (42.5%). In the group with distant metastases BMI was lower than the norm in the majority (52.77%) of patients. The use of Data Mining function revealed the association between distant metastases appearance and the involved side.

Positive prognosis probability was  $P=0.83$  when the left side was involved and 0.69 when the right side was involved. Based on the investigation of instant risk function an algorithm of post-operative screening of the patients with stage 1-2 BC was recommended.

**Conclusion:** The performed mathematical simulation of medical information and the developed technique for stage 1-2 BC monitoring allow to schedule the number and terms of the follow-ups which promotes timely recognition of metastases and reduction of radiation load in the patients.

**Key words:** breast cancer, mathematical processing, monitoring.

Новітні інформаційні технології аналізу медичних даних дозволяють здобувати нові знання з емпіричних відомостей і використовувати їх для розв'язання різноманітних задач [1–4]. Великий обсяг інформації, що міститься у паперових історіях хвороби, потенційно являє собою потужну базу нових знань, здатних зробити вагомий внесок у розвиток медичної науки, удосконалити систему моніторингу та лікування хворих [1, 5].

Так, зокрема, накопичена інформація про перебіг раку грудної залози (РГЗ) у пацієнтів із I–II стадіями процесу дозволила провести за

допомогою сучасних комп'ютерних методів опрацювання аналізу 10-річної виживаності пацієнток і визначити групи показників, які сукупно є прогностично інформативними за критеріями віддаленого метастазування.

Це, в свою чергу, дало можливість запропонувати алгоритм обстеження осіб, лікованих з приводу РГЗ з I–II стадіями, відповідно до антропометричних параметрів та боку ураження, й розробити програму обов'язкових обстежень даного контингенту із урахуванням створеної моделі виникнення віддалених метастазів залежно від часу, що минув після операції.

---

## Методика дослідження

---

Однією з головних задач нашого аналізу було виділення груп показників, які є сукупно прогностично інформативними. Розглядався традиційний набір показників анамнезу та перебігу хвороби, але метою дослідження було обрано виявлення інформативних комбінацій показників, які за своєю прогностичною цінністю значно перевершують значущість кожного з них окремо, тобто проведення багатовимірного аналізу. Для цього, по-перше, було перевірено інформативну значущість кожного з показників окремо, а по-друге, використано нову технологію пошуку «прихованих знань» Data Mining (hidden knowledge) для висунення гіпотез щодо можливих інформативних комбінацій показників. Для медицини така проблема вкрай актуальна, бо дозволяє знайти симптомокомплекс, характерний для певної нозології, та прогнозувати перебіг захворювання на підставі виявлення найінформативніших показників серед масиву загалом.

Проаналізовано історії хвороби 156 жінок, хворих на РГЗ I–II стадій, що мешкають у Харкові та області й проходили стаціонарне лікування у клініці ІМР АМНУ в 1993–1994 роках.

---

## Результати та їх обговорення

---

На перших етапах дослідження для пошуку в масиві даних неявних закономірностей було використано програмний комплекс WizWhy. У результаті висунуто гіпотезу про залежність наявності/відсутності віддалених метастазів від індексу маси тіла за Кетле (ІМТ), який розраховують за такою формулою: маса (кг), віднесена до квадрата зросту (м). Вважають, що нормальне співвідношення цих параметрів властиве  $ІМТ < 25$ ; інтервал 25–30 характеризує 1-й ступінь ожиріння;  $ІМТ > 30$  — 2-й. Дослідження показало, що у хворих із ІМТ, вищим за норму, віддалені метастази не виникають з імовірністю  $P = 0,897$ . Особливо явна ця закономірність у підгрупі хворих без первинних метастазів. У цьому випадку ймовірність позитивного результату становить  $P = 1,00$ .

Для всебічного вивчення даного твердження було використано традиційні методи статистичного аналізу — Mann-Whitney U Test та частотний аналіз, результати якого подано в табл. 1.

Наведені дані свідчать, що в групі без віддалених метастазів найбільше жінок (42,5 %) мали ІМТ, вищий за норму (I стадія ожиріння), а в групі з віддаленими метастазами — нижчий від норми (52,77 %).

У підгрупі хворих без первинних метастазів ситуація навіть більш явна — жодна з паці-

єнток з віддаленими метастазами не мала надмірної маси (табл. 2).

Для виключення впливу неоднорідності за віковим і фактором наявності/відсутності первинних метастазів було проведено додатковий статистичний аналіз. Вірогідних розбіжностей за віковою ознакою між хворими із ІМТ, нормальним і нижчим за норму (група ІМТ–), та з вищим за норму (ІМТ+) виявлено не було, тобто не можна твердити, що ІМТ вірогідно залежить від віку хворої, що, зважаючи на підвищений ризик негативного перебігу захворювання в осіб молодого віку, могло б бути причиною зв'язку між ІМТ і віддаленими метастазами.

Аналогічні дослідження проведено для хворих із первинними метастазами та без них. Існуючі відмінності в частотах виникнення віддалених метастазів також статистично не значущі, що не дозволяє припустити наявності більш позитивного первинного статусу у хворих групи ІМТ+ порівняно з особами групи ІМТ–.

Виявлену залежність також не можна пояснити різницею розподілу за стадіями РГЗ (I стадія менше метастазує з часом) тому, що серед хворих з підвищеною масою тіла I стадію мали лише 10,3 % всіх пацієнток.

Отже, проведений аналіз дозволяє дійти висновку, що у хворих з підвищеним ІМТ імовірність виникнення віддалених метастазів нижча, ніж у хворих із нормальним й нижчим від норми. Відсутність первинних метастазів у хворих групи ІМТ+ збільшує ймовірність позитивного прогнозу.

Числовою мірою виявленої закономірності є показники інцидентності (відношення кількості хворих з віддаленими метастазами до загальної кількості осіб у даній групі, тобто ризик розвитку віддалених метастазів). Так, у групі ІМТ він складає 0,31; у групі ІМТ+ — 0,12, а в групі ІМТ+ без первинних метастазів ще менше — 0,03.

Завдяки застосуванню технології Data Mining виявлено взаємозв'язок між виникненням віддалених метастазів і боком ураження.

При лівому боці ймовірність позитивного прогнозу становить  $P = 0,83$ , а при правому — 0,69. Аналіз таблиць сполученості підтвердив високу значущість отриманого результату ( $p = 0,031$  — критерій  $\chi$ -квадрат).

Таблиця 1

Розподіл хворих (156 осіб) за ознакою наявності/відсутності віддалених метастазів залежно від ІМТ  
Distribution of the patients (156) according to the presence/absence of distant metastases depending on BMI

| ІМТ               |                       | Віддалені метастази |        | Разом  |
|-------------------|-----------------------|---------------------|--------|--------|
|                   |                       | відсутні            | наявні |        |
| Нижче норми       | Абсолютна кількість   | 32,00               | 19,00  | 51,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 26,67               | 52,77  | 32,69  |
| Норма             | Абсолютна кількість   | 36,00               | 11,00  | 47,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 30,00               | 30,56  | 30,13  |
| Вище норми        | Абсолютна кількість   | 51,00               | 6,00   | 57,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 42,50               | 16,67  | 36,54  |
| Значно вище норми | Абсолютна кількість   | 1,00                | 0,00   | 1,00   |
|                   | Відсоток по стовпчику | 0,83                | 0,00   | 0,64   |
| Разом             | Абсолютна кількість   | 120,00              | 36,00  | 156,00 |
|                   | Відсоток по стовпчику | 100,00              | 100,00 | 100,00 |

Таблиця 2

Розподіл за ознакою наявності/відсутності віддалених метастазів залежно від ІМТ  
у підгрупі хворих без первинних метастазів (87 осіб)

Distribution of the patients (87) according to the presence/absence of distant metastases depending on BMI  
in the group of patients without primary metastases

| ІМТ               |                       | Віддалені метастази |        | Разом  |
|-------------------|-----------------------|---------------------|--------|--------|
|                   |                       | відсутні            | наявні |        |
| Нижче норми       | Абсолютна кількість   | 23,00               | 11,00  | 34,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 31,94               | 73,33  | 39,08  |
| Норма             | Абсолютна кількість   | 18,00               | 4,00   | 22,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 25,00               | 26,67  | 25,29  |
| Вище норми        | Абсолютна кількість   | 30,00               | 0,00   | 30,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 41,67               | 0,00   | 34,48  |
| Значно вище норми | Абсолютна кількість   | 1,00                | 0,00   | 1,00   |
|                   | Відсоток по стовпчику | 1,39                | 0,00   | 1,15   |
| Разом             | Абсолютна кількість   | 72,00               | 15,00  | 87,00  |
|                   | Відсоток по стовпчику | 100,00              | 100,00 | 100,00 |

Аналіз груп на однорідність не виявив вірогідної залежності між боком ураження та віком і первинним метастазуванням, що не дає підстави вважати, що хворі із правим боком ураження мали менш «вигідний» віковий ценз, з погляду появи віддалених метастазів, тобто були молодші за альтернативну підгрупу.

З погляду однорідності вибірки викликав сумнівні чинник стадійності. Якщо в 52 % хворих з II стадією процесу був уражений лівий бік, а у 48 % — правий (тобто, майже навпіл), то у 66 % пацієток із I стадією лівий бік був уражений, тобто таке поєднання могло послужити причиною сприятливішого прогнозу щодо виникнення віддалених метастазів для цих хворих.

Однак детальніший аналіз свідчить, що навіть при II стадії процесу, якщо уражено лівий бік, сприятливі віддалені наслідки хвороби спостерігаються у 80,4 % пацієток, а якщо правий — то у 65,5 %.

Ми також опрацювали дані для виявлення можливих відмінностей за локалізацією процесу залежно від боку ураження. За даною ознакою вибірка також виявилася однорідною.

Проведений аналіз дає підстави вважати, що у хворих з лівим боком ураження ймовірність виникнення віддалених метастазів нижча, ніж у хворих з ураженим правим боком. Шанс виникнення віддалених метастазів (показник інцидентності) при лівому боці ураження становив 0,16, тоді як при правому — 0,32.

Таким чином, за нашими даними, у хворих на РГЗ з лівим боком ураження шанси виникнення віддалених метастазів удвічі нижчі, ніж з правим.

Однією з важливих характеристик, що описують перебіг хвороби, є функція миттєвого ризику. У межах проблеми, що розглядається, ця функція дорівнює ймовірності виникнення віддалених метастазів у наступному часовому інтервалі спостереження за умови, що первинно їх не було. За відправну точку ми обирали оперативне втручання (рис. 1).

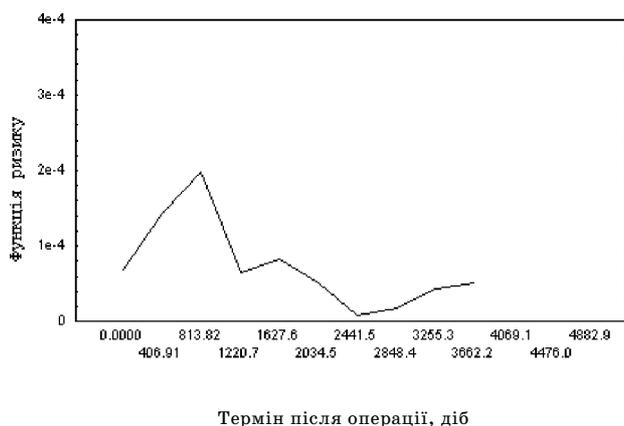


Рис. 1. Оцінений ризик виникнення віддалених метастазів після операції

Fig. 1. Assessed risk of distant metastases after the surgery

Коректність визначення піків ризику (точки екстремуму та перегину кривої миттєвого ризику) перевіряли за допомогою зміни обсягу вибірки. Вартим уваги є той факт, що часова різниця при зміні обсягу навіть удвічі не перевищувала кількох місяців.

Викладене вище дозволило рекомендувати алгоритм післяопераційного скринінгу пацієнтів із РГЗ I–II стадій в анамнезі, що враховує наявність/відсутність факторів ризику та часові точки підвищеного ризику появи віддалених метастазів.

На час виписки зі стаціонару, де хвора перебувала з приводу лікування РГЗ, складається схема проведення післяопераційного моніторингу, що містить дані про наявність/відсутність факторів ризику (ІМТ < 30 та/або правий бік ураження) і календарний план присутності хворої для проведення моніторингу (без наявності факторів ризику — тільки екстремуми функції ризику, із факторами ризику — екстремуми та перегини).

На кожному етапі скринінгу досліджують пухлинні маркери в кожній часовій точці. Якщо результат позитивний (рівень СА 15-3 перевищує 38,6 од./мл, а рівень САЕ — 5,0 нг/мл) — проводять рентгенівське дослідження легень та ультразвукове дослідження печінки, у разі будь-яких сумнівів — остеосцинтиграфію. Незалежно від результатів інших досліджень консультації онкохірурга, онкогінеколога та остеосцинтиграфію виконують через 12, 27, 54 та 81 місяць після оперативного втручання. Для пацієнток, що мають обидва фактори ризику, у разі неявки на будь-яке дослідження необхідно проводити активний виклик.

## Висновки

1. В онкологічній практиці використовується спосіб моніторингу післяопераційних хворих на РГЗ I та II стадій, в якому для кожного виду обстеження визначено певний часовий інтервал без урахування факторів ризику появи віддалених за часом метастазів.

2. Завдяки проведеному математичному опрацюванню медичної інформації та методиці моніторингу, розробленій на цій підставі, можна чітко регламентувати кількість обстежень і часовий інтервал проведення кожного виду обстежень, що дозволяє виявити метастатичні зміни в ранній період та знизити променеве навантаження на хворого за рахунок скорочення кількості необґрунтованих досліджень.

## Література

1. Алфимов А.Е. Статистика и клинические исследования в онкологии // Матер. VII рос. онкол. конгр. — М., 2003. — С. 11–14.
2. Бююль Ахим, Цефель Петер Б. 89 SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. — СПб: ДиаСофтЮП, 2001. — 608 с.
3. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных программный комплекс ОМИС). — СПб: Политехника, 1999. — 191 с.
4. Гланц Стивен. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 580 с.
5. Захарцева Л.М., Дроздов В.М., Нейман А.М. Определение прогностических факторов рака молочной железы // Матер. науч.-практ. конф. з міжнар. участю «Онкологія-XXI». — К., 2003. — С. 85–86.

Надходження до редакції 05.02.2007.

Прийнято 12.02.2007.

Адреса для листування:  
Радзішевська Євгенія Борисівна,  
ХДМУ, пр-т Леніна, 4, Харків, 61022, Україна