

© Коллектив авторов, 1993

УДК 618.19-006.6-033.2:611.72-085.277.3-036.8:616-006:007

Т.Г. Глазкова, Л.П. Пашинцева, С.М. Портной,
Р.М. Вельможина**ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ
КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ИЗОФЕРМЕНТОВ
ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ***Лаборатория медицинской кибернетики, лаборатория клинической
биохимии, отделение общей онкологии*

В клинической онкологии существует проблема своевременного выявления метастазов у больных раком молочной железы. В настоящее время для диагностики метастазов широко применяются разнообразные инструментальные методы: рентгеновские, радиоизотопные, ультразвуковые, компьютерная томография и др. В ряде случаев они оказываются достаточно эффективными, однако при отдаленных метастазах проблема остается. Это связано не только с тем, что современное высокочувствительное оборудование не всегда доступно для обследования больного, но, что более существенно, отдаленные метастазы могут быть локализованы в самых разных органах (что требует топической диагностики), иметь разный характер и слабо проявляться (могут быть единичными, небольшими по размеру и пр.).

Наряду с другими для диагностики метастазов при раке молочной железы применяются и биохимические методы исследования, которые способствуют их более раннему выявлению. Опубликованы данные об эффективном использовании изоферментного спектра щелочной фосфатазы (ЩФ) [1, 4]. Органоспецифичность изоферментов ЩФ делает особенно привлекательным их использование в топической диагностике метастазов, так как имеется возможность определять в сыворотке крови ЩФ, синтезируемую остеобластами при остеобластическом характере метастазов и гепатоцитами при метастазах в печень. В частности, выявлены значимые сдвиги во фракциях ЩФ у больных с метастазами и без них [4] и предложены пороговые значения фракций ЩФ, которые позволяют с высокой достоверностью диагностировать наличие метастазов для больных с высокой общей активностью ЩФ. Однако своевременная и достоверная диагностика метастазов и их локализация для основной массы больных затруднена.

Настоящая работа посвящена оценке информативности активности ЩФ и ее изоферментов в сыворотке крови для выявления и топической диагностики метастазов у больных раком молочной железы.

Для каждой локализации метастазов или при их отсутствии требовалось найти характерные изменения в спектре ЩФ и затем на основе индивидуальных значений общей активности и изоферментов ЩФ с помощью ЭВМ построить формальные решающие правила для распознавания метастазов и их локализации в печени или костях у каждой конкретной больной раком молочной железы.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные о 166 больных раком молочной железы, лечившихся в ОНЦ РАМН с 1979 по 1985 г., которым в диагностических целях были

Т.Г. Glazkova, L.P. Pashintseva, S.M. Portnoy,
R.M. Velmozina**DIAGNOSIS OF BREAST CANCER METASTASES
BASED ON COMPUTED ANALYSIS OF
ALKALINE PHOSPHATASE ISOENZYMES***Laboratory of Clinical Cybernetics, Laboratory of Clinical
Biochemistry, Unit of General Oncology*

The clinical oncology faces the problem of timely detection of breast cancer metastases. There are a variety of instrumental techniques including X-ray, radioisotope, ultrasonic scanning, computed tomography, etc., widely used for the metastasis diagnosis. They are effective in some cases, but the problem of distant metastases remains unsolved. This is due to the poor availability of the modern highly sensitive instruments and, which is more important, because distant metastases may be localized in a variety of sites (that demands topical diagnosis), be of different types and difficult to detect (solitary, small in size, etc.).

Among the diagnostic methods there are biochemical techniques helpful in early metastasis detection in breast cancer patients. Alkaline phosphatase (AP) isoenzymes are reported [1, 4] to be valuable in the metastasis detection. The organ-specificity of AP isoenzymes makes them particularly attractive for topical metastasis diagnosis. The modern diagnostic tests may distinguish blood serum AP synthesized by osteoblasts in cases of osteoblastic metastases and that synthesized by hepatocytes in liver metastases. Significant difference in AP fractions between cases with and without metastases is discovered [4], and threshold AP fraction values are established that allow high reliability metastasis diagnosis in patients with elevated total AP. However, the timely and correct metastasis diagnosis and localization are difficult in most cases.

The purpose of this investigation was to assess informative value of blood serum AP and its isoenzymes for detection and topical diagnosis of breast cancer metastases. Our aim was to discover shifts in the AP spectrum specific of each metastasis site or of no metastases, and to construct computer-based decision rules for detection of bone or liver metastases in every breast cancer case basing on individual levels of total AP and its isoenzymes.

Materials and Methods. The study was performed of 166 breast cancer cases having diagnostic blood serum tests managed at the CRC of the RAMS from 1979 to 1985. The criterion for inclusion was liver or bone metastases. Metastasis-free breast cancer cases were used as control. All the cases were stratified into 6 classes (table 1). The diagnosis was verified morphologically, clinically, by X-ray or basing on long-term observation in every case. Each patient was tested for 4 biochemical characteristics, namely, total AP, AP liver isoenzyme, AP bone isoenzyme, AP α_1 -fraction. Total AP was evaluated using p-nitrophenylphosphate disodium salt as a substrate (normal level 50 U/l). AP isoenzymes were determined by electrophoretic separation on agar gel with specific histochemical staining and densitometry to follow. The technique of bone and liver

проведены исследования ЩФ в сыворотке крови. В исследование включены только больные с метастазами в печени и костях. Контролем служили данные о больных раком молочной железы без метастазов. Всего составлено 6 групп больных, каждая из которых соответствовала определенному классу наблюдения (табл. 1). Результаты верифицированы по данным морфологического, клинического, рентгенологического методов исследования или на основе длительного наблюдения. Для каждой больной измеряли 4 биохимических признака: общую активность ЩФ, печеночный изофермент ЩФ, костный изофермент ЩФ, α_1 -фракцию ЩФ. Общую активность ЩФ определяли с использованием в качестве субстрата динатриевой соли p-нитрофенилфосфата (нормальное значение до 50 ед/л). Изоферменты ЩФ определяли с помощью электрофоретического разделения на агаровом геле с последующей специфической гистохимической окраской и денситометрией. Метод разделения костного и печеночного изоферментов ЩФ усовершенствован благодаря использованию нейраминидазы для предварительной обработки сыворотки крови.

Для обработки данных и построения решающих правил использованы методы математической статистики, теории информации, распознавания образов, ориентированные на выборки ограниченного объема [2, 3].

Результаты. Статистические характеристики (среднее — $\bar{X}$ и ошибка среднего — M) значений биохимических признаков в каждой из выделенных нами групп больных приведены в табл. 2. Как видно из табл. 2, для остеобластических метастазов в кости характерна высокая общая активность ЩФ ($218,4 \pm 47,7$ Е/л) за счет высоких значений костного и печеночного изоферментов; при остеолитических метастазах в кости общая активность ЩФ в среднем в 3 раза ниже ($72,1 \pm 8,3$ Е/л), причем костная составляющая изоферментного спектра в общей активности ЩФ существенно понижена за счет увеличения печеночной составляющей; при метастазах в печени общая активность достаточно высокая ($138,8 \pm 33,1$ Е/л), при этом сохраняется низкий уровень костного изофермента, но в 3 раза возрастает уровень α_1 -фракции; при наличии метастазов в кости и печени одновременно отмечается высокий уровень общей активности ЩФ ($183,4 \pm 24,6$ Е/л) при существенном увеличении вклада α_1 -фракции, но уменьшении вклада костного изофермента по сравнению с остеобластическими метастазами в кости. В целом при наличии метастазов отмечается высокий уровень общей активности ЩФ, $\frac{2}{3}$ которой определяется печеночной составляющей, а также наличием, как правило, значений α_1 -фракции, отличных от нуля.

Таблица 1

Table 1

Распределение больных раком молочной железы по классам в зависимости от локализации (класса) метастазов (МТС)
Distribution of breast cancer cases respective of metastasis (MTS) site

№ класса	Локализация МТС	Количество наблюдений	
		абс.	%
1	Кости остеобластические (КОБ) Bone, osteoblastic (BOB)	25	15
2	Кости остеолитические (КОЛ) Bone, osteolytic (BOL)	22	13
3	Печень (П) Liver (L)	14	9
4	Печень и кости (ПК) Liver and bone (LB)	27	16
5	Есть МТС Het MTC	88	53
6	Нет МТС No MTS	78	47
И т о г о ...		Total...	166 100
Class No	MTS site	abs.	%
		No of cases	

П р и м е ч а н и е. Далее в табл. 2 — 8 используются обозначения, приведенные в скобках.

N o t e. The abbreviations in parentheses are further used in tables 2-8.

isoenzyme separation was improved by preliminary treatment of the blood serum with neuroaminidase.

Methods of mathematical statistics, theory of information, pattern recognition fit for samples of limited volume were used to process data and construct decision rules [2, 3].

R e s u l t s. The statistical parameters (mean $\bar{X}$ and mean error M) of the biochemical characteristics in each of the patients' groups are presented in table 2. As is seen osteoblastic metastases are characterized by high total AP (218 ± 47.7) U/l due to high contents of bone and liver isoenzymes; in osteolytic metastases the total AP is 3-fold as low (72.1 ± 8.2) U/l with the bone isoenzyme showing a considerable decrease and the liver component rising; liver metastases are characterized by rather high total AP (138.8 ± 33.1) U/l with the bone isoenzyme remaining low and the α_1 -fraction demonstrating a 3-fold rise; the presence of simultaneous bone and liver metastases manifests itself as high total AP (183.4 ± 24.6) U/l with a considerably

Таблица 2

Table 2

Статистическая характеристика биохимических признаков в группах больных раком молочной железы
Statistical characteristic of biochemical parameters in group of breast cancer patients

Класс		Число наблюдений	Активность ЩФ, Е/л			
			общая	печеночного изофермента	костного изофермента	α_1 -фракции
КОБ	BOB	25	218,4±47,7	117,2±20,2	95,7±34,4	5,7±2,9
КОЛ	BOL	22	72,1±8,2	55,1±6,0	11,4±2,3	5,3±2,7
П	L	14	138,8±33,1	109,5±30,8	12,1±4,1	16,9±5,7
ПК	LB	27	183,4±24,6	116,4±15,7	30,8±7,0	34,2±9,4
Есть МТС	MTS	88	157,0±17,0	100,0±9,1	41,4±10,8	16,1±3,4
Нет МТС	No MTS	78	50,1±4,6	37,7±2,8	10,6±2,6	1,4±0,6
Class		No of cases	total	liver isoenzyme	bone isoenzyme	α_1 -fraction
			AP activity, U/l			

Таблица 3

Table 3

Коэффициенты корреляции признаков активности и изоферментного спектра ЩФ в группах наблюдения
Correlation ratios of total AP and AP isoenzymes in cases studied

Пары признаков	Коэффициенты корреляции					
	класс					
	нет МТС	есть МТС	КОБ	КОЛ	П	ПК
	число наблюдений					
	78	88	25	22	14	27
Общая активность — костный изофермент Total AP — bone isoenzyme	0,87	0,64*	0,71	0,92	0,99	0,92
Общая активность — печеночный изофермент Total AP — liver isoenzyme	0,77	0,35*	0,91	0,26*	0,09*	0,35*
Общая активность — α_1 -фракция Total AP — α_1 -fraction	0,34	0,64*	0,40	0,71*	0,43	0,84*
Костный изофермент — печеночный изофермент Bone isoenzyme — liver isoenzyme	0,38	0,24	0,36	— 0,01*	0,03*	0,07*
Костный изофермент — α_1 -фракция Bone isoenzyme — α_1 -fraction	0,36	0,25	0,35	0,54	0,33	0,72
Печеночный изофермент — α_1 -фракция Liver isoenzyme — α_1 -fraction	— 0,03	0,25*	0,26*	— 0,06	— 34*	0,07
Parameter pairs	No of classes					
	No MTS	MTS	BOB	BOL	L	LB
	Class					
	Correlation ratio					

Примечание. Звездочкой отмечены коэффициенты корреляции, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся в указанной группе от соответствующих значений в группе "нет МТС".

Note. Asterisk indicates correlation ratios significantly different ($p < 0.05$) from corresponding values in the "no metastasis" class.

В табл. 3 приведены значения тесноты линейной связи между признаками (коэффициенты парных корреляций) в каждом классе наблюдения. При сопоставлении этих коэффициентов в группах больных с метастазами в любом органе и без метастазов выявляются статистически значимые различия. Так, в группе больных с метастазами уменьшается линейная статистическая связь общей активности ЩФ с костным, печеночным изоферментами и, наоборот, увеличивается связь α_1 -фракции с общей активностью и с печеночным изоферментом. Различие в тесноте связи между признаками отмечается и при сравнении каждой конкретной группы больных с метастазами какой-либо локализации по сравнению с группой больных без метастазов.

При решении задачи диагностики метастазов наибольшие трудности вызвал выбор схемы топической диагностики, т.е. определение принадлежности каждого наблюдения к одному из шести классов. Как известно, в статистике классификация наблюдений при числе классов более двух может быть осуществлена несколькими способами: а) методом Байеса; б) путем попарной классификации (дихотомии) наблюдений по типу "есть метастазы" определенной локализации — "нет метастазов"; в) путем реализации иерархической схемы деления на 2 класса наблюдений, первоначально объединенных в одну на основе клинических представлений о "схожести" групп больных (см. рисунок.) Нами проведен машинный эксперимент по проверке эффективности каждого из трех способов. Выявлено, что реализация способа а) приводит к существенной потере в точности классификации "редких классов",

greater contribution of the α_1 -fraction and lower level of the bone isoenzyme as compared with osteoblastic metastases. As a whole the presence of metastases is characterized by high total AP with a $\frac{2}{3}$ fraction of the liver component and α_1 -fraction greater than zero.

Table 3 demonstrates linear correlations of the characteristics (pair correlation ratios) in every group. Comparison of these values in cases with metastases in any site and metastasis-free cases shows a statistically significant difference. The cases with metastases are characterized by a lower linear statistical correlation of the total activity and bone, liver isoenzymes while the relation of α_1 -fraction to total activity and to liver isoenzymes is increasing. There is also difference in correlation between each group of a specific metastasis site and the metastasis-free group.

The choice of approach to topical diagnosis, i.e. attributing of each case to one of the six classes is of the most difficulty in metastasis detection. As is shown statistical classification of observations into more than two categories may be carried out а) by Bayes approach; б) by division into two classes (dichotomy) of "metastases" of a certain localization — "no metastases"; в) by hierarchical division into two classes initially joined into one category basing on clinical "likelihood" of the patients' groups (see the scheme). We performed computerized test of the classification approaches to discover that the method "а" leads to a considerable loss in accuracy in respect of rare classes, such as osteolytic metastases. The approach "б" gives good classification in pairs but brings about ambiguity in topical diagnosis, i.e. a case may be attributed to

таких как остеолитические метастазы в костях. Использование способа б дает хорошие результаты разделения классов наблюдений попарно, однако при проведении топической диагностики появляется неоднозначность: конкретное наблюдение может попасть одновременно в несколько классов. Способ в оказался наилучшим с точки зрения как достоверности, так и однозначности принятия решения.

Способ в, представленный на схеме, был реализован для построения решающих правил выявления метастазов и их топической диагностики. Для этого для всех признаков сначала были вычислены значения информативности [2, 3] (табл. 4). Как видно из этой таблицы, для выявления метастазов (в любом из перечисленных органов) наиболее информативными являются 2 признака: общая активность ЩФ (0,293) и печеночный изофермент (0,238). При разграничении метастазов в костях от метастазов в печени (или печени и костях одновременно) главную роль играет значение α_1 -фракции ЩФ (0,205), остеолитические и остеобластические метастазы дифференцируются в основном за счет общей активности ЩФ и костного изофермента (0,251 и 0,248 соответственно), а при разграничении метастазов в печени от метастазов в печени и костях высокоинформативны все признаки.

several classes. The mode "c" is the best as concerns decision validity and unambiguity.

The approach "c" presented in the scheme was used to construct decision rules for metastasis detection and topical diagnosis. The first stage of the procedure was calculation of parameter informative value [2, 3] (table 4). Total AP (0.293) and liver isoenzyme (0.238) are seen to be the most informative in metastasis detection (in any site). AP α_1 -fraction (0.205) is the most valuable in distinguishing bone from liver (or from bone and liver) metastases; osteolytic and osteoblastic metastases are mainly differentiated by total activity and bone isoenzyme (0.251 and 0.248, respectively); and all the characteristics under study show high informative significance.

We also performed a computer-based determination of optimal gradations of the parameter values characteristic of each class. Table 5 shows gradations of all the 4 parameters and their frequency in 2 classes compared, i.e. groups of osteoblastic and osteolytic metastases. The concentration of total AP 170 U/l, liver isoenzyme more than 92 U/l and bone isoenzyme more than 52 U/l are seen to be the most useful parameters in recognition of the two classes. The table also demonstrates significance of difference in gradation frequency as assessed by Student's *t*-test.

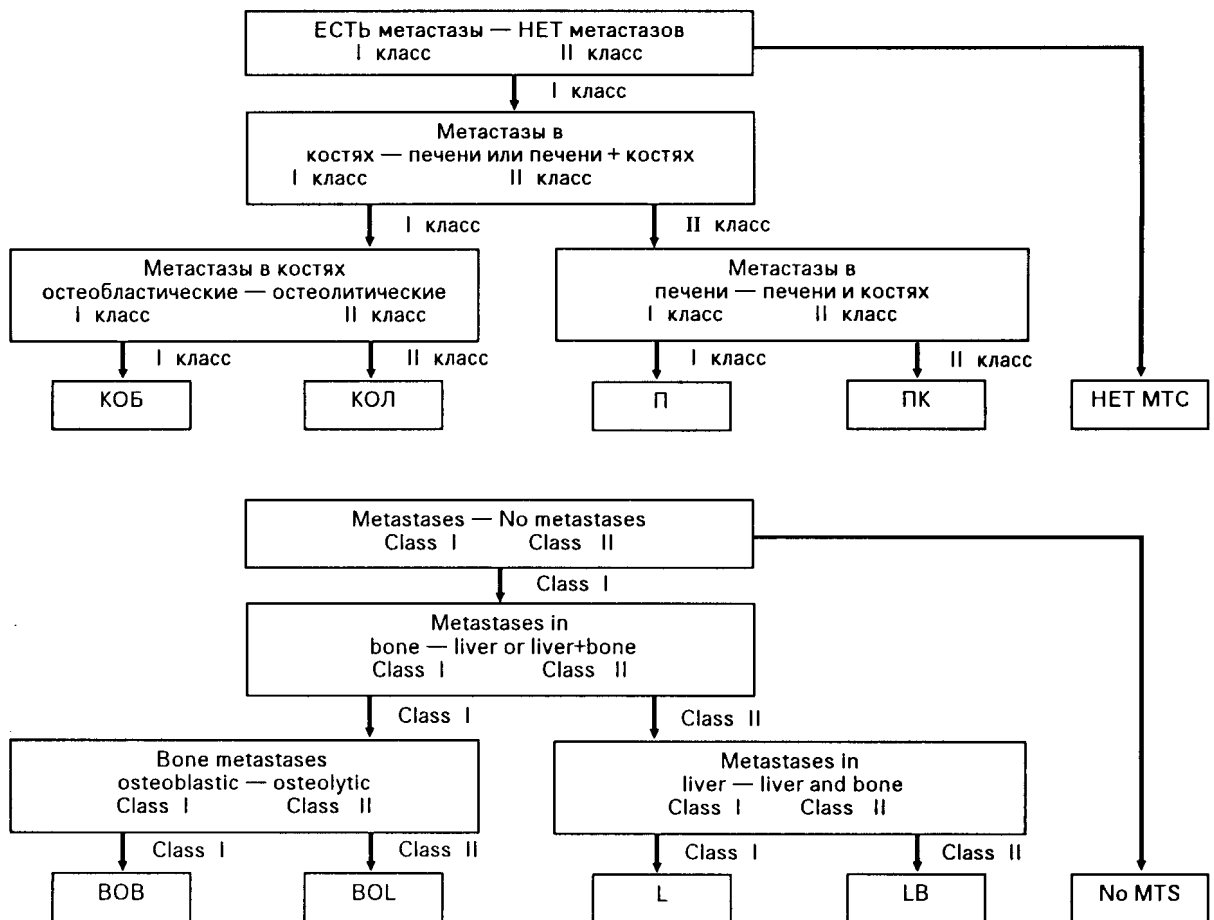


Схема топической диагностики метастазов при раке молочной железы на основе изоферментного спектра ЩФ.
Scheme of topical diagnosis of breast cancer metastases based on AP isoenzyme spectrum.

Таблица 4

Table 4

Информативность биохимических признаков в задачах попарной дифференциальной диагностики МТС при раке молочной железы
 Informative value of biochemical parameters in paired differential diagnosis of breast cancer MTS

Распознавание МТС				Информативность тестов			
I класс наблюдений		II класс наблюдений		общая активность ЩФ	костный изофермент	печеночный изофермент	α_1 -фракция
Есть МТС	MTS	Нет МТС	No MTS	0,293	0,141	0,238	0,138
КОБ + КОЛ	BOB + BOL	П + ПК	L + LB	0,124	0,077	0,096	0,205
КОБ	BOB	КОЛ	BOL	0,251	0,248	0,179	0,042
П	L	ПК	LB	0,133	0,131	0,173	0,145
Class I cases		Class II cases		Total AP	bone Isoenzyme	liver Isoenzyme	α_1 -fraction
MTS recognition				Test informativity			

Одновременно с вычислением информативности с помощью ЭВМ вычисляли оптимальные значения градаций признаков, что позволило выявить интервалы признаков, наиболее характерных для каждого класса. В табл. 5 приведены значения градаций всех 4 признаков и частоты их встречаемости в 2 сравниваемых классах: с остеобластическими и с остеолитическими метастазами в костях. Как видно из табл. 5, наиболее значимые для распознавания 2 классов наблюдений являются следующие градации: общая активность ЩФ выше 170 ед/л, печеночный изофермент выше 92 ед/л, костный изофермент выше 52 ед/л. В этой таблице приведены также значения достоверности различия частот градаций в классах, оцененные по *t*-критерию Стьюдента.

В табл. 6 приведены сведения о достоверности классификации наблюдений с помощью решающих правил. Достоверность оценена методом скользящего контроля [2, 3]. Как видно из табл. 6, наибольшие трудности для дифференциальной диагностики представляет классификация остеобластических и остеолитических метастазов. Полученные с помощью многофакторных математических методов результаты классификации наблюдений из 6 классов были сопоставлены с традиционно применяемыми биохимиками для классификации метастазов при раке молочной железы при использовании данных об общей активности и изоферментах ЩФ. Заключение о наличии метастазов с помощью традиционных методов основано на следующих простых правилах: если общая активность больше 74, то есть метастазы в каком либо из органов; если костный изофермент больше 14, то есть метастазы в костях (без указания их характера: остеолитические или остеобластические); если α_1 -фракция больше 0, то есть метастазы в печени; если костный изофермент больше 14 и α_1 -фракция больше 0, то есть метастазы в костях и печени одновременно.

Ниже приведены данные о точности распознавания метастазов у больных раком молочной железы, осуществленного с помощью традиционной методики (табл. 7) и решающих правил (табл. 8). Сопоставление проводили на всем материале, содержащем 166 наблюдений.

Из табл. 7 видно, что традиционная методика не дифференцирует метастазы в костях на остеолитические и остеобластические и все наблюдения относит к классу "остеобластические метастазы в костях". В эту группу правильно попадают 64% случаев с остеобла-

Таблица 5

Table 5

Относительная частота градаций биохимических признаков для дифференциальной диагностики остеолитических и остеобластических МТС при раке молочной железы
 Relative frequency of biochemical parameter gradations in differential diagnosis of osteolytic and osteoblastic metastases of breast cancer

Признак	Граница градаций	Частота, %		p
		КОБ	КОЛ	
Общая активность ЩФ Total AP	До 65,5	20,0	45,5	> 0,05*
	65,6–78,5	28,0	4,5	< 0,01*
	78,6–170,0	12,0	50,0	< 0,01*
	> 170,1	40,0	0,0	< 0,001*
Печеночный изофермент ЩФ AP liver isoenzyme	До 78,0	52,0	72,7	> 0,05*
	78,1–92,0	0,0	22,7	< 0,01*
	> 92,1	48,0	4,6	< 0,001*
Костный изофермент ЩФ AP bone isoenzyme	До 9,75	12,0	50,0	< 0,001*
	9,76–24,25	32,0	31,8	> 0,5
	24,26–35,10	4,0	18,2	> 0,05*
	> 35,11	52,0	0,0	< 0,001*
α_1 -фракция	До 14,25	88,0	81,8	> 0,05
α_1 -fraction	14,26–33,25	0,0	13,6	> 0,05
	> 33,26	12,0	4,6	> 0,05
Всего наблюдений Total		25	22	
Parameter	Gradation limit	BOB	BOL	p
		Frequency, %		

Примечание. Звездочкой отмечены градации признака, достоверно различающиеся в двух классах наблюдений.

Note. Asterisks indicate parameter gradations significantly different in two observation classes.

Table 6 demonstrates validity of classification of observations using decision rules. The validity was estimated by the sliding control procedure [2, 3]. As is seen classification of osteoblastic and osteolytic metastases is the most difficult for differential diagnosis. The results of classification into 6 classes obtained using multifactorial mathematical approaches were compared with traditional methods applied by biochemists to classify breast cancer metastases basing on total AP and AP isoenzyme tests. The conclusion on the presence of metastases according to the common methods is made by the following simple rules. Total AP greater than 74 testifies the presence of metastases in some site; bone isoenzyme greater than 14 indicates the presence of bone metastases (without specification of osteoblastic and osteolytic lesions), α_1 -fraction greater than 0 is evidence of liver metastases; bone

Таблица 6

Table 6

Достоверность классификации наблюдений с помощью 4 решающих правил при определении МТС у больных раком молочной железы

Validity of classification using 4 decision rules in detection of breast cancer MTS

Дифференциальная диагностика		Число наблюдений	Достоверность распознавания, %	
I класс	II класс		I класс	II класс
Есть МТС MTS	Нет МТС No MTS	166	79,5	80,8
КОБ + КОЛ BOB+BOL	П + ПК L+LB	88	76,6	80,5
КОБ BOB	КОЛ BOL	47	76,0	72,7
П L	ПК LB	41	85,7	85,2
Class I	Class II	No of cases	Class I	Class II
Differential diagnosis			Recognition validity, %	

стическими метастазами и почти треть случаев (27%) с остеолитическими метастазами, а остальные 73% этих наблюдений ошибочно попадают в другие классы, в основном соответствующие больным раком молочной железы без метастазов. Правильный диагноз метастазов в печени или в печени и костях одновременно ставится только у трети больных (36%). Достоверность выявления метастазов (без указания органа) составляет 73%.

Из табл. 8 видно, что с помощью решающих правил правильно поставлен диагноз "метастазы в костях" 28 (60%) из 47 больных, причем их характер (остеолитические и остеобластические) правильно дифференцирован в 45—64%. Более чем в 70% случаев правильно распознана локализация метастазов в печени или печени и костях одновременно. Точность выявления метастазов (без указания локализации) здесь также несколько выше (81%). Решающие правила позволяют в 74% случаев правильно установить наличие метастазов в печени и костях одновременно, что традиционная методика не позволяет осуществить.

isoenzyme greater than 14 and α_1 -fraction greater than 0 prove the presence of bone and liver metastases.

Compare accuracy of breast cancer metastasis recognition according to the common approach (table 7) and by decision rules (table 8). The comparison is performed in the whole cohort of 166 cases.

Table 7 shows that the common approach fails to differentiate osteolytic and osteoblastic metastases and attributes all these cases to the group of osteoblastic metastases. This group thus combine 64% of osteoblastic metastasis cases and about one third (27%) of osteolytic metastasis cases, while the rest (73%) of them are classified erroneously, mainly as metastasis-free. Correct diagnosis of liver or liver and bone metastases is made in about one third of the cases (36%). Validity of metastasis detection without specification of the site is 73%.

Table 8 shows the decision rules to give correct diagnosis of bone metastases in 28 (60%) of 46 cases, the further specification of osteolytic and osteoblastic metastases is correct in 45 — 64%. Liver or liver and bone metastases are recognized in 70% of the cases. The accuracy of metastasis detection without indication of the site is also somewhat lower (81%). The decision rules allow 74% correct determination of simultaneous liver and bone metastases, while the common approach is a failure in this case.

Comparison of the biochemical and mathematical approaches in sensitivity and specificity results in the following. The decision rules have a twofold higher sensitivity and a better specificity than the common approach. There is no advantage in diagnosis of osteolytic metastases only. What is of particular value the technique proposed allows differentiation between osteoblastic and osteolytic metastases and between two very close groups of cases with metastases in the liver only and in the liver and bones simultaneously.

If the normal AP value is assumed to be different from 50 U/l appropriate correction coefficients are to be used as allowed for in the computerized system developed.

Таблица 7

Достоверность распознавания МТС у больных раком молочной железы традиционной биохимической методикой

Validity of recognition of breast cancer MTS according to common biochemical approach

Table 7

Истинный класс		Число случаев, отнесенных традиционным методом к классу					
		КОБ	КОЛ	П	ПК	Нет МТС	Всего
1 — КОБ	BOB	16 (64%)	—	1	4	4	25
2 — КОЛ	BOL	6 (27%)	—	2	2	12	22
3 — П	L	3	—	5 (36%)	4	2	14
4 — ПК	LB	4	—	9	10 (37%)	4	27
5 — нет МТС	No MTS	14 (82%)	—	7 (91%)	0 (100%)	57 (73%)	78
Итого...		Overall...					
		BOB	BOL	L	LB	No MTS	Total
True class		No of cases attributed by traditional approach to					

Примечание. Здесь и в табл. 8 в классах 1—4 в скобках приведена чувствительность метода диагностики, в классе 5 — специфичность.

Note. Here and in table 8 — numbers in parantheses in classes 1 — 4 demonstrate sensitivity, in class 5 specificity of the approach.

Таблица 8

Table 8

Достоверность распознавания МТС у больных раком молочной железы с помощью решающих правил
Validity of recognition of breast cancer MTS using decision rules

Истинный класс		Число случаев, отнесенных решающими правилами к классу					
		КОБ	КОЛ	П	ПК	Нет МТС	Всего
1 — КОБ	BOB	16 (64%)	1	0	6	2	25
2 — КОЛ	BOL	1	10 (45%)	0	2	9	22
3 — П	L	0	0	10 (71%)	0	4	14
4 — ПК	LB	2	2	2	20 (74%)	1	27
5 — нет МТС	No MTS	7 (91%)	8 (90%)	0 (100%)	0 (100%)	63 (81%)	78
Итого	Overall...						166
True class		BOB	BOL	L	LB	No MTS	Total
No of cases attributed by decision rules to							

Сопоставляя значения чувствительности и специфичности традиционной биохимической и математической методик, можно отметить следующее. При использовании решающих правил чувствительность методики почти в 2 раза выше, чем традиционной, а специфичность также не уступает традиционной. Нет выигрыша лишь при остеобластических метастазах в костях. Особенно важно, что предлагаемая методика позволяет дифференцировать остеобластические и остеолитические метастазы в костях, а также распознавать 2 очень близкие группы больных: с метастазами только в печени и с метастазами в печени и костях одновременно.

Изменение нормальных значений ЩФ (отличных от 50 ед/л) требует введения соответствующих поправочных коэффициентов, что предусмотрено в разработанной для ЭВМ автоматизированной системе.

Выводы

1. Изоферментный спектр щелочной фосфатазы (ЩФ) обладает высокой информативностью для выявления и дифференциальной диагностики метастазов в печени и костях при раке молочной железы. Наиболее информативным является показатель общей активности ЩФ; метастазы, локализующиеся в печени, наиболее точно дифференцируются с помощью α_1 -фракции ЩФ от метастазов в костях, остеобластические и остеолитические — с помощью общей активности и костного изофермента.

2. Достоверно изменяются корреляции между составляющими изоферментного спектра ЩФ при возникновении метастазов у больных раком молочной железы.

3. Получены решающие правила для дифференциальной диагностики метастазов (всего дифференцируются 6 групп), которые обладают достоверностью от 72 до 86%. Чувствительность и специфичность предложенной в работе методики распознавания метастазов существенно выше традиционной.

Conclusions

1. Alkaline phosphatase (AP) isoenzymes are of great informative value for detection and differential diagnosis of liver and bone metastases of breast cancer. As a whole the most informative is total AP, AP α_1 -fraction is the most useful in differentiation of liver and bone metastases, while total AP and bone isoenzyme allow accurate distinguishing of osteolytic and osteoblastic metastases.

2. Occurrence of metastases in breast cancer patients shifts correlation of components of AP isoenzyme spectrum.

3. Decision rules are derived for differential metastasis diagnosis (classification into 6 categories) with a validity of 72 — 86%. The proposed technique of metastasis recognition is superior to the common approach in sensitivity and specificity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бассалык Л.С., Пашинцева Л.П., Любимова Н.В. Биохимический скрининг в обследовании онкологического больного: диагностика, наблюдение за эффективностью лечения: Метод. рекомендации. — М., 1988.
2. Вапник В.Н. Восстановление зависимости по эмпирическим данным. — М., 1979.
3. Глазкова Т.Г. // Алгоритмы и программы восстановления зависимостей. — М., 1984.
4. Пашинцева Л.П., Портной С.М. Вестн. хир. — 1981. — Т. 126, № 1 — С. 62-66.

Поступила 14.04.92 / Submitted 14.04.92