

ЛИТЕРАТУРА

1. TNM Classification of Malignant Tumours. 6 ed. Wiley-Liss; 2002. p. 131—41.
2. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;19(18): 3817—27.
3. Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. Eur J Cancer 1999;35:1320—5.
4. Noguchi M., Ohta N., Koyasaki N. et al. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. Cancer 1991;68:1918—25.
5. Van der Ent F.W.C., Kengen R.A.M., van der Pol H.A.G. et al. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ann Surg 2001;234: 79—84.
6. Veronesi U., Cascinelli N., Bufalino R. et al. Risk of internal mammary lymph-node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. Ann Surg 1983;198:681—4.
7. Galimberti V., Veronesi P., Arnone P. et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2002;9(9):924—8.
8. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004;84:261—71.
9. Noguchi M. Internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer: is it practicable and relevant? (Review). Oncol Report 2002;9:461—8.

КАРИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛЕТОК ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Кириллов, О.Е. Харитончик, Л.Б. Клюкина, А.Ч. Дубровский
Белорусский ГМУ, НИИ онкологии и медицинской радиологии, Минск

Целью работы являлось создание экспертной системы для диагностики рака молочной железы (РМЖ) на базе совокупности количественных признаков атипии клеток.

Объектом исследования служили ядра клеток железистого эпителия аспирационного материала при злокачественных (протоковый и дольковый рак) и доброкачественных (фиброаденома и фиброзно-кистозная мастопатия) заболеваниях молочной железы. Световую морфометрию осуществляли с помощью компьютерного анализатора цветных изображений на базе светового микроскопа Leica DMLB, цифровой фотокамеры Leica DC 200 и захватчика кадров (Leica, Германия). В каждом цитологическом препарате обсчитывали 150 ядер, после чего определяли индивидуальные средние значения параметров. Общий объем выборки составил 6000 ядер.

Кариометрическое исследование пунктатов больных с различной патологией молочной железы (все случаи имели гистологическое подтверждение диагноза) показало, что размеры ядер клеток железистого эпителия колебались в широком интервале. В частности, индивидуальные значения площади ядер находились в диапазоне 57,3—587,4 мкм². Индивидуальные значения средней площади ядер клеток железистого эпителия также варьировали в широком диапазоне. Так, для фиброзно-кистозной мастопатии диапазон колебания составлял 57,2—93,3 мкм², фиброаденомы, протокового и долькового рака — 53,4—95,2, 79,5—296,6 и 77,3—297,6 мкм² соответственно. Следует отметить, что в зависимости от стадии диапазон колеба-

ний индивидуальных значений площади ядер для рака I, II и III стадий составил 92,3—216,8, 77,3—296,6 и 145—295,4 мкм² соответственно, т.е. все значения площади ядер клеток при раке I и III стадий полностью входили в диапазон колебаний значений для II стадии злокачественного процесса. Как видно из этих данных, диапазон индивидуальных значений средней площади ядер клеток железистого эпителия в группе злокачественной патологии колебался в интервале 77,3—297,6 мкм², в то время как в группе с доброкачественной патологией — 53,4—95,2 мкм², т.е. в интервале 77,3—95,2 мкм² происходило наложение этого параметра. Такая зона неопределенности составила 7,4% от общего диапазона колебаний индивидуальных значений площади ядер в обеих группах патологии молочной железы. Другими словами, к группе злокачественной патологии можно было достоверно отнести случаи, в которых индивидуальное значение средней площади ядер было больше 95,2 мкм², а к группе доброкачественной патологии — меньше 77,3 мкм².

Количественные изменения площади ядер клеток в выделенных группах наглядно проявлялись на гистограммах распределения. Так, для группы злокачественной патологии отмечался куполообразный характер распределения, а для группы доброкачественной патологии была характерна экспоненциальная зависимость. Следует отметить, что для рака характер распределения не зависел от стадии злокачественного процесса. Внутри этих групп для каждой нозологической формы заболевания, а так-

же для каждого индивидуального случая наблюдался схожий характер распределения, т.е. при протоковом и дольковом раке — куполообразный, а при фиброаденоме и фиброзно-кистозной мастопатии — экспоненциальный. Выявленные закономерности в характере распределения площади ядер клеток на гистограммах можно выразить в числовой форме как отношение частот встречаемости во 2-м и 1-м классах. Данное отношение при злокачественных заболеваниях было больше 1, а при доброкачественных — меньше 1. Следует отметить, что число классов при злокачественной патологии молочной железы независимо от стадии варьировало от 4 до 9, а при доброкачественной — от 2 до 3, т.е. к группе злокачественной патологии можно было достоверно отнести случаи, у которых число классов было 4 и больше, а к доброкачественной — 3 и меньше.

Построение диаграмм рассеяния значений периметра от площади ядер клеток железистого эпителия пункционного материала показало, что скопления экспериментальных точек, характеризующие злокачественную и доброкачественную патологию, перекрывались между собой. Совокупность этих экспериментальных точек хорошо описывалась регрессионной зависимостью второго порядка, представляющей собой обращенную вершиной вверх параболу. Анализ коэффициентов уравнения регрессии выявил, что индивидуальные значения коэффициентов a , b и свободного члена c колебались в достаточно широком диапазоне. Так, диапазон колебания значений для протокового рака составил $-(7-65) \times 10^{-5}$, $0,147-0,306$ и $12,87-25,50$; для долькового рака — $-(9-41) \times 10^{-5}$, $0,164-0,270$ и $22,0-23,33$; фиброаденомы — $-(28-108) \times 10^{-5}$, $0,245-0,368$ и $10,40-14,87$; фиброзно-кистозной мастопатии — $-(49-105) \times 10^{-5}$, $0,280-0,358$ и $10,79-13,71$ соответственно. Из этих данных следует, что диапазоны колебания a , b и c в различной степени перекрывались между злокачественной и доброкачественной патологией. Зона неопределенности у коэффициента a составила 37%, коэффициента b — 28%, а свободного члена c — 13%. Другими словами, к злокачественным заболеваниям можно достоверно отнести случаи с $a > -28$, $b < 0,245$ и $c > 14,87$; к доброкачественным — случаи с $a < -65$, $b > 0,306$ и $c < 12,87$.

Выявленные с помощью морфометрии закономерности патологических изменений ядер клеток железистого эпителия пунктатов молочной железы объединены в систему количественных параметров, характеризующих злокачественные и доброкачественные заболевания молочной железы. В таблице приведена система параметров, включающая среднюю площадь ядер клеток эпителия, числовые характеристики гистограмм распределения их площади, коэффициенты уравнения регрессии. Приведенная в этой таблице совокупность граничных значений кариометрических параметров между злокачественной и доброкачественной патологией является системой решающих критериев для диагностики РМЖ.

Для определения значимости каждого из кариометрических параметров, приведенных в таблице, было проведено тестирование каждого параметра экспертной системы на материале больных различными нозологическими формами заболевания молочной железы. Всего было протестировано 40 мазков пунктатов с гистологически верифицированным диагнозом, из которых 20 случаев злокачественной патологии и 20 — доброкачественной. При этом вначале выбранные для тестирования мазки пунктатов обрабатывали на компьютерном анализаторе изображений. После этого по базе кариометрических данных для каждого случая рассчитывали количественные параметры, значения которых затем сравнивали с табличными данными. По результатам тестирования определяли информативность каждого кариометрического параметра путем расчета точности, чувствительности и специфичности.

Расчет весового коэффициента параметров производили с помощью выведенной нами формулы, используя значения точности, чувствительности и специфичности:

$$k_i = \frac{A_i + S_{ni} + S_{pi}}{\sum_{j=1}^n (A_j + S_{nj} + S_{pj})} \times 100,$$

где k_i — весовой коэффициент i -го кариометрического параметра; A — точность; S_n — чувствительность; S_p — специфичность; n — число кариометрических параметров.

Система решающих критериев для диагностики РМЖ на основе совокупности количественных параметров клеток железистого эпителия

Патология	Средняя площадь, мкм ²	Гистограмма распределения площади		Коэффициент уравнения регрессии		
		отношение частот	число классов	$a \times 10^{-5}$	b	c
Злокачественная	> 95,2	> 1	≥ 4	> -28	< 0,245	> 14,87
Доброкачественная	< 77,3	< 1	≤ 3	< -65	> 0,306	< 12,87

Наличие весового коэффициента у каждого количественного параметра позволяло проводить диагностику РМЖ с помощью диагностического индекса, который рассчитывался по сумме значений весовых коэффициентов кариометрических параметров, попавших в заданный диапазон при сравнении параметров мазков исследуемых препаратов с соответствующими параметрами группы злокачественной патологии системы диагностических решающих критериев:

$$D = \sum_{j=1}^n (\kappa_i p_i,$$

где κ_i — весовой коэффициент i -го кариометрического параметра, а p_i равно 1, если значение параметра находится в диапазоне системы, и равно 0, если значение параметра не входит в диапазон системы.

Для автоматизации процесса постановки диагноза была создана экспертная система, которая включала стандартную, или референс-матрицу (S-матрица) на основе системы диагностических решающих критериев для РМЖ, весовые коэффициенты параметров и диагностический индекс. Постановка диагноза с помощью экспертной системы осуществлялась поэтапно. Сначала проводили морфометрическую оценку мазков пунктатов и построение исходной базы данных. Затем исходную базу данных с помощью математических преобразований (расчет средне-статистических величин, построение гистограмм распределения площади ядер и регрессионный анализ скопления точек на диаграммах рассеяния зависимости периметра от площади ядер) трансформировали в количественные параметры, которые адекватно описывали патологические изменения ядер клеток. Полученные в результате такой обработки значения шести параметров автоматически вводились в X-матрицу, построенную в том же формате, что и S-матрица. Затем компьютерная программа (в режи-

ме реального времени) сравнивала элементы (количественные параметры) полученной X-матрицы с элементами S-матрицы. Программа регистрировала совпадение x_i элемента и соответствующего s_i элемента. Когда значения элементов X-матрицы попадали в диапазон элементов S-матрицы, весовые коэффициенты соответствующих кариометрических параметров складывались. Диагностический индекс рассчитывали как сумму весовых коэффициентов кариометрических параметров, попавших в диапазон значений параметров S-матрицы.

При клинических испытаниях экспертной системы было установлено, что из 20 случаев злокачественной патологии молочной железы диагностический индекс в двух случаях был равен 35,3, в двух — 52,0, в одном — 68,2, а в 15 — 100%, т.е. его величина колебалась в интервале от 35,3 до 100%. В то же время для 20 случаев доброкачественной патологии диагностический индекс в одном случае равнялся 15,4, в одном — 17,6 и в 18 — 0%, т.е. колебался в интервале от 0 до 17,6%. Как следует из этих данных, диапазоны колебания диагностического индекса для злокачественной и доброкачественной патологии не перекрывались. Это указывает на то, что разработанная нами экспертная система обладает 100% информативностью в отношении РМЖ. Другими словами, диагноз, поставленный с помощью экспертной системы, совпадал с гистологическим диагнозом в 100% случаев.

Таким образом, в настоящей работе создана экспертная система для диагностики РМЖ, в основе которой лежит совокупность количественных параметров, отражающих закономерности патологических изменений ядер клеток железистого эпителия при злокачественной и доброкачественной патологии молочной железы. Выведена формула расчета весовых коэффициентов параметров и диагностического индекса. Разработанная экспертная система позволяет осуществлять диагностику РМЖ на дооперационном этапе.

НЕОАДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клецель, Е.К. Жильцова, В.Г. Иванов,
А.А. Божок, Р.В. Донских, С.Г. Петровский, Р.М. Палтуев,
Г.А. Дашян, К.Ю. Зернов, А.В. Ефименко, И.А. Кочетова**
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Хотя неoadьювантное системное лечение рака молочной железы (РМЖ) имеет уже 15-летнюю историю, оно пока не вошло в стандарт лечения этих опухолей. Достаточно сказать, что в мире имеется лишь 6 опубликован-

ных рандомизированных испытаний неoadьювантной химиотерапии и четыре рандомизированных испытания неoadьювантной гормонотерапии (два с участием НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова). Многие врачи, опираясь