

Сергей Викторович Зинченко<sup>1</sup>, Рустем Шамильевич Хасанов<sup>2</sup>,  
Шамиль Мухаметович Вахитов<sup>3</sup>, Светлана Евгеньевна Габитова<sup>4</sup>,  
Ринат Габбасович Хамидуллин<sup>5</sup>, Владимир Алексеевич Чернышев<sup>6</sup>,  
Андрей Николаевич Рудык<sup>7</sup>, Максим Александрович Бусыгин<sup>8</sup>

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПОИСКЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

<sup>1</sup> К. м. н., врач, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

<sup>2</sup> Д. м. н., директор, Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

<sup>3</sup> Д. м. н., заведующий, кафедра менеджмента и организации сестринского дела Казанского государственного медицинского университета (420012, РФ, г. Казань, ул. Бутлерова, г. 49)

<sup>4</sup> К. м. н., заведующая, кабинет статистики Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

<sup>5</sup> К. м. н., заведующий, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

<sup>6</sup> К. м. н., врач, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

<sup>7</sup> Врач, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

<sup>8</sup> Врач, дежурное отделение Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

**Адрес для переписки:** 420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29 Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, отделение опухолей головы и шеи, Зинченко Сергей Викторович; e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Проблема пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага — отсутствие первичной опухоли, что не позволяет назначить адекватную терапию. Диагностика у пациентов данной категории направлена на поиск первичного очага и на оценку распространенности метастатического поражения. Прорыв в поиске первичного очага, на наш взгляд, возможен с внедрением в клиническую практику математического моделирования, позволяющего с высокой долей вероятности предположить локализацию первичной опухоли. В исследование был включен 581 пациент с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, наблюдавшийся с 1996 по 2008 г. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ (Казань). У 69 из них впоследствии был выявлен первичный очаг в легком. Проведен корреляционный многофакторный анализ, позволивший с высокой долей вероятности предположить локализацию первичной опухоли в легком.

**Ключевые слова:** метастазы без выявленного первичного очага,  $\chi^2$ -корреляция, математическая модель, рак легкого.

Проблема диагностики и лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (МЗОБПО), на долю которых приходится около 3—15% [1—3] больных с впервые зарегистрированным

диагнозом злокачественного новообразования, актуальна и до сих пор не решена. Несмотря на то что данная патология входит в первую десятку самых распространенных злокачественных новообразований [2; 4], отношение к ним большинства онкологов остается неоднозначным.

Следует отметить, что внедрение в клиническую практику компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [5], методов иммунодиагностики [6; 7] значительно повысило возможности

© Зинченко С. В., Хасанов Р. Ш., Вахитов Ш. М., Габитова С. Е., Хамидуллин Р. Г., Чернышев В. А., Рудык А. Н., Бусыгин М. А., 2010  
УДК 616.24-006.04-033.2:519.8

обнаружения первичной опухоли, но проблема до конца не решена [8; 9].

Не менее важным остается вопрос об экономической эффективности диагностики и лечения больных с МЗОБПО. Не секрет, что затраты на обследование и возможное дальнейшее лечение этих пациентов остаются наиболее высокими, однако их назначение и выполнение зачастую является необоснованным или даже ненужным [10].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 581 больного (324; 55,7% мужчин и 257; 44,3% женщин) с МЗОБПО, обследовавшихся и лечившихся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 1996 по 2008 г. Все пациенты были в возрасте от 17 до 83 лет, средний возраст  $55,78 \pm 0,97$  года. С 2000 г. производили отбор и наблюдение за пациентами с данной патологией в рамках настоящей научной работы. При жизни первичный очаг был выявлен у 181 (31,1%) пациента на сроках от 2 до 38 мес (в среднем  $6,11 \pm 0,67$  мес). Локализация выявленных первичных опухолей отражена в табл. 1.

Еще у 4 пациентов на основании гистологического и иммуногистохимического исследований метастазов был диагностирован рак легкого (бронхиоло-альвеолярный рак легкого — у 2, крупноклеточный рак легкого — у одного, мелкоклеточный рак легкого — у одного), который за период наблюдения клинически не проявился. Таким образом, у 69 пациентов был идентифицирован первичный очаг в легком.

Корреляционный анализ с целью определения взаимосвязи между учетными признаками и выявлением первичной опухоли был проведен у всех пациентом при условии обнаружения 5 первичных очагов и более одной и той же локализации. В результате отобраны признаки, связанные с проявлением первичного очага. Эти так называемые факторные признаки были следующими: пол, возраст, морфология метастаза, локализация метастазов, распространенность метастатического поражения. Другие учетные признаки (длительность заболевания, общее состояние здоровья, профессия, характер лечения) не были связаны с проявлением первичного очага указанных локализаций.

На примере самой многочисленной категории пациентов с выявленным первичным очагом в легком представлены результаты математического моделирования. Единственным результативным признаком был выявленный первичный очаг в легком. После группировки и классификации учетных признаков (результативный, факторный) данные были сведены в таблицы, позволившие установить взаимосвязь между двумя и более переменными с использованием алгоритма таблиц сопряженности [11]. Связь между признаками вычисляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. В связи с громоздкостью расчетов использовали для решения уравнений компьютерную программу Excel и Statistika-6,0. Силу связи оценивали по величине коэффициента корреляции (в нашем случае коэффициент Крамера — КК). Слабую связь констатировали при КК от 0 до 0,29, среднюю — от 0,3 до 0,69, сильную — от 0,7 до 1. При положительных

Таблица 1  
Локализация выявленного первичного очага у пациентов с МЗОБПО

Локализация	Частота обнаружения	
	абс.	%
Легкое	65	35,9
мелкоклеточный рак	12	6,6
Носорогортаноглотка	25	13,8
Молочная железа	24	13,3
Яичник	12	6,6
Почка	11	6,1
Ободочная кишка	10	5,6
Щитовидная железа	6	3,4
медуллярный рак	3	1,7
папиллярный рак	2	1,1
фолликулярный рак	1	0,5
Желудок	5	2,8
Меланома кожи	5	2,8
беспигментная	3	1,7
Яичко	4	2,2
семинома	2	1,1
эмбриональный рак	1	0,5
Предстательная железа	4	2,2
Печень	2	1,1
холангиоцеллюлярный рак	1	0,5
гепатоцеллюлярный рак	1	0,5
Эндометрий	2	1,1
Слюнная железа	2	1,1
Кисть, мягкотканная саркома	1	0,5
Пищевод	1	0,5
Поджелудочная железа	1	0,5
Плазмоцитома с локальным поражением лимфоузлов шеи	1	0,5
Всего	181	100

значениях КК связь расценивали как прямую, при отрицательных — как обратную. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

После расчетов получены следующие данные (табл. 2). Для удобства расчетов в представленной мате-

матической модели был применен коэффициент детерминации ( $R^2$ ), который вычисляется путем возведения в квадрат коэффициента корреляции  $R$  (в нашем исследовании коэффициент Крамера). Эта величина обозначает долевой вклад изучаемого факторного признака в вариативность результативного, выражается в процентах. Так, если  $КК = 0,3$ , то  $R^2 = 0,09$  и, следовательно, данный

Таблица 2

#### Корреляционная зависимость факторных признаков при локализации первичного очага в легком

Факторный признак	Критерий $\chi^2$	p	КК	Сила связи
<b>Локализация метастазов</b>				
плевра	7,225	0,007	0,093	Слабая
лимфатические узлы шеи (IV—VI зон)	37,012	0,000	0,211	Слабая
подмышечные лимфатические узлы	-4,231	0,04	-0,071	Отрицательная слабая
лимфатические узлы средостения	114,368	0,000	0,372	Средняя
забрюшинные лимфатические узлы	0,605	0,437	-	Нет связи
печень	1,136	0,437	-	Нет связи
легкие	7,732	0,005	0,097	Слабая
кости	2,820	0,093	-	Нет связи
надпочечник	2,491	0,115	-	Нет связи
головной мозг	2,198	0,138	-	Нет связи
<b>Морфология метастазов</b>				
нейроэндокринный рак	53,104	0,000	0,302	Средняя
аденокарцинома	1,148	0,284	-	Нет связи
рак без детализации	0,127	0,721	-	Нет связи
подозрение на бронхоалоальвеолярный рак	29,41	0,000	0,231	Слабая
плоскоклеточный рак	3,834	0,050	0,081	Слабая
Возраст моложе 50 лет	5,019	0,025	0,093	Слабая
Мужской пол	13,108	0,000	0,150	Слабая
<b>Распространенность метастатического поражения</b>				
1А (локальное поражение лимфатических узлов)	1,67	0,196	-	Нет связи
1Б (локальное поражение органов и тканей)	0,011	0,915	-	Нет связи
2А (распространенное поражение лимфатических узлов)	16,442	0,000	0,168	Слабая
2Б (распространенное поражение органов и тканей)	2,98	0,084	-	Нет связи
2В (сочетанное, распространенное поражение органов, тканей и лимфатических узлов)	0,0	0,984	-	Нет связи

факторный признак обуславливает 9% вариабельности резульативного признака [11] (табл. 3).

Анализируя данные, представленные в табл. 2 и 3, можно сделать вывод, что у мужчин преимущественно моложе 50 лет с метастазами в лимфатические узлы средостения и шеи, с плевритом и метастазами в легкие нейроэндокринной опухоли, плоскоклеточного рака или с подозрением на бронхиоло-альвеолярный рак можно с высокой долей вероятности предположить первичный очаг в легком. Таким образом, при наличии всех или части указанных факторных признаков диагностический арсенал следует направить именно на поиск первичного очага в легком. При неэффективности поиска лечение следует проводить как при раке легкого соответствующего морфологического подтипа и распространенности.

Предложенная математическая модель в настоящее время проходит клиническую апробацию, однако особенности течения заболевания у пациентов с МЗОБПО пока не позволяют в короткие сроки убедительно подтвердить эффективность и работоспособность предложенного способа идентификации первичного очага.

### ВЫВОДЫ

Математическое моделирование в поиске первичной опухоли у больных с МЗОБПО нуждается в клинической проверке своей эффективности. В случае положительного результата данный способ позволит значительно удешевить диагностику и оптимизировать лечение у данной категории пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров И. Г., Комов Д. В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. — М.: «Триада-Х», 2002. — 136 с.
2. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary / Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F. A. // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39, N 14. — P. 1990—2005.
3. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review / van de Wouw A. J., Jansen R. L., Speel E. J., Hillen H. F. // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14, N 2. — P. 191—196.
4. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология: опухоли желудочно-кишечного тракта. — 2001. — Т 3, № 4. — С. 42—43.
5. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients diagnostic and therapeutic management / Mantaka P., Baum R. P., Hertel A., Adams S., Niessen A., Sengupta S., Hor G. // Cancer Biother. Radiopharm. — 2003. — Vol. 18, N 1. — P. 47—58.
6. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas / Kaufmann O., Fietze E., Mengs J., Dietel M. // Am. J. Clin. Pathol. — 2001. — Vol. 116, N 6. — P. 823—830.
7. Giard R. W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology // Ned Tijdschr. Geneesk. — 2002. — Vol. 146, N 36. — P. 1681—1685.
8. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site / Bugat R., Batail-

Таблица 3

Система расчетов значимых факторных признаков при выявленном первичном очаге в легком

Факторный признак		Критерий $\chi^2$	КК	R <sup>2</sup> , %	Максимальное влияния факторов, %
1	Плеврит	7,225	0,093	0,9	42,4
2	Лимфатические узлы шеи (IV—VI зон)	37,012	0,211	4,5	
3	Подмышечные лимфатические узлы	-4,231	0,071	0,5	
4	Лимфатические узлы средостения	114,368	0,372	13,8	
5	Легкие	7,732	0,097	0,9	
6	Нейроэндокринный рак	53,104	0,302	9,1	
7	Подозрение на бронхиоло-альвеолярный рак	29,41	0,231	5,3	
8	Плоскоклеточный рак	3,834	0,081	0,7	
9	Возраст моложе 50 лет	5,019	0,093	0,9	
10	Мужской пол	13,108	0,150	2,3	
11	Группа 2А	20,63	0,188	3,5	

R<sup>2</sup> — коэффициент детерминации.

lard A., Lesimple T., Voigt J. J., Culine S., Lortholary A., Merrouche Y., Ganem G., Kaminsky M. C., Negrier S., Perol M., Laforet C., Bedossa P., Bertrand G., Coindre J. M., Fizazi K. // Bull. Cancer. — 2002. — Vol. 89, N 10. — P. 869—875.

9. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14, N 3. — P. 11—18.

10. Carcinoma of unknown primary site / Greco F. A., Burris H. A., Erland J. B., Gray J. R., Kalman L. A., Schreeder M. T., Hainsworth J. D. // Cancer. — 2000. — Vol. 89, N 15. — P. 2655—2660.

11. Вахитов Ш. М. Анализ связей в социально-гигиенических исследованиях с использованием таблиц сопряженности. — Л., 1990. — 30 с.

Поступила 10.03.2010

*Sergey Victorovich Zinchenko<sup>1</sup>, Rustem Shamilievich Khasanov<sup>2</sup>,  
Shamil Mukhametovich Vakhitov<sup>3</sup>, Svetlana Evgenievna Gabitova<sup>4</sup>,  
Rinat Gabbasovich Khamidullin<sup>5</sup>, Vladimir Alexeyevich Chernyshev<sup>6</sup>,  
Andrey Nikolayevich Rudyk<sup>7</sup>, Maxim Alexandrovich Busygin<sup>8</sup>*

## **MATHEMATIC MODELING TO DISCOVER PRIMARY LUNG CANCER IN PATIENTS WITH METASTASES FROM UNKNOWN PRIMARY**

<sup>1</sup> MD, PhD, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

<sup>2</sup> MD, PhD, Director, Privolzhsky Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

<sup>3</sup> MD, PhD, Head, Chair of Nurse Business Management, Kazan State Medical University  
(49, ul. Butlerova, Kazan, RF, 420012)

<sup>4</sup> MD, PhD, Head, Statistics Office, Republican Cancer Clinic, RT HM  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

<sup>5</sup> MD, PhD, Head, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

<sup>6</sup> MD, PhD, Physician, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

<sup>7</sup> Physician, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

<sup>8</sup> Physician, Watching Department, Republican Cancer Clinic, RT HM  
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

Address for correspondence: Zinchenko Sergey Victorovich, Head and Neck Tumor Department,  
Republican Cancer Clinic, RT HM, 29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029;  
e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Failure to find the primary tumor is a serious problem for patients with metastases from unknown primary that hampers adequate treatment. The diagnostic procedure in this setting is aimed to find the primary tumor and to evaluate metastatic disease extent. Mathematic modeling helps discover the primary with a high-probability and may provide a breakthrough in this problem. We studied 581 patients with metastases from an unknown primary managed during 1996 through 2008 at the Republican Cancer Clinic (Kazan). Primary lung cancer was later diagnosed in 69 of the cases. Multivariate correlation analysis resulted in a high-probability detection of primary lung cancers.

**Key words:** metastases from an unknown primary,  $\chi^2$ -correlation, mathematic model, lung cancer.