

шая и антистрессорная активность. Кроме того, что чрезвычайно важно в патогенетическом механизме метастазирования, препарат препятствовал перекисному окислению липидов в клеточных мембранах.

Можно надеяться, что значительный противоопухолевый и особенно противометастатический эффект препаратов золотого корня, выявленный в эксперименте, будет выражен и при применении препаратов у онкологических больных.

Поступила 02.07.91 / Submitted 02.07.91

© Коллектив авторов, 1993
УДК 616.8-006.04-033.2

А.О. Войнаревич, Е.Б. Золотухина

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ЭКСПЕРТНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ В МОЗГ

НИИ клинической онкологии

Своевременная и точная диагностика метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС) является важной задачей онкологии, определяя объем и характер терапевтических мероприятий, а в конечном итоге и прогноз заболевания.

В настоящее время медицина располагает рядом диагностических инструментальных методов для выявления метастатического поражения ЦНС у онкологических больных, таких как сканирование, компьютерная рентгеновская томография и эмиссионная томография головного мозга. Несмотря на это, диагностика метастатического поражения ЦНС достаточно трудна, так как применяемые инструментальные методы имеют, как правило, неоднозначные оценки специфичности и чувствительности, выражаемые в числах. Точечные оценки их весьма многообразны и разноречивы для каждого из методов [2 — 5].

Оценки достоверности в литературе не приводятся, не существует единой методики построения итоговых заключений по совокупности методов. Поскольку заключения клинического осмотра и инструментальных методов могут различаться у одного и того же пациента (есть очаг или его нет), нами была предложена и апробирована методика построения агрегированных заключений по совокупности результатов отдельных клиническо-инструментальных методов, которая позво-

47. Odaima Y. // Yakuyo Ninjin: Sono Kenkyu to Shinpo (China). — 1989. — P. 134—209.
48. Sandberg F. // Planta Medica. — 1973. — Vol. 24. № 4. — P. 392—396.
49. Singh V.K., Agarwal S.S., Gupta B.M. // Proc. 4-th International Ginseng Symposium, Korea, 1984. — P. 225—232.
50. Takeda A., Katoh N., Yonezawa M. // J. Radiat. Res. — 1981. — Vol. 22. — P. 323—325.
51. Takeda A., Katoh N., Yonezawa M. // Radiat. Res. — 1982. — Vol. 23, № 2. — P. 150—167.
52. Tarter P.J., Papotestas A.E., Joahnovich J. et al. // Cancer (Philad.). — 1981. — Vol. 47. — P. 2222—2227.
53. Yang Guizhen, Ma Tonghui // Bethune Univ. of Med. Sci., Chag Chun (China). — 1983. — № 8. — P. 605.
54. Yang Quizhen, Bactac, Geng Paili // J. of Traditional Chinese Med. — 1986. — Vol. 6, № 3. — P. 191—194.
55. Yang Quizhen, Yu Yong Li // J. of Traditional Chinese Med. — 1988. — Vol. 8, № 2. — P. 135—149.
56. Yeung H.W., Cheung K., Leung K.N. // Amer. J. Med. — 1982. — Vol. 10, № 1. — P. 44—45.
57. Yonezawa M., Takeda A., Katoh N. // Proc. 3 International Ginseng Symposium, Seoul, 1980. — P. 17—20.
58. Yu Yong Li, Yang Quizhen // J. Bethune Med. Univ. — 1985. — P. 28—30 (China).
59. Yu Yong Li // J. of Traditional Chinese Med. — 1988. — Vol. 13, № 2. — P. 135—140.
60. Yun Yeon S., Moom Hae S., Yeong R. // Cancer Detect. and Prev., 1987.
61. Yun T.K., Yun Y.S., Han I.W. // Proc. 3-rt intern. Ginseng Simpos., Korea, 1980. — P. 87—113.
62. Lisheng Lin, Qin Wang Zheng, Rongliany et al. // J. Lawzhou Univ. (China). — 1990. — Vol. 26, № 1. — P. 55—59.

А.О. Войнаревич, Е.Б. Золотухина

PROCEDURE OF EXPERT DECISIONS IN DIAGNOSIS OF BRAIN METASTASES

Research Institute of Clinical Oncology

Timely and accurate diagnosis of metastases to the central nervous system (CNS) is an important problem of oncology, as the diagnosis determines extent and character of therapeutic measures and, eventually, prognosis of the disease.

There are a number of diagnostic instrumental methods currently applied for detection of CNS metastases in cancer patients, including scanning, computer X-ray tomography, emission tomography of the brain. Nevertheless diagnosis of CNS metastases is rather difficult because numerical estimates of specificity and sensitivity given by the instrumental methods are as a rule ambiguous. Point evaluations of these parameters obtained by every method are divergent and equivocal [2 — 5].

We have failed to find either evaluation of test validity or a universal procedure of deriving final conclusions for sets of the tests in the literature. As conclusions of clinical examinations and instrumental studies may differ in the same patient (metastases or no metastases) we have developed and tested a procedure for drawing aggregate conclusions basing on results of individual clinical instrumental investigations that minimizes probability of diagnostic mistakes [1]. The purpose of this investigation was to distinguish an optimal complex of diagnostic methods for detecting

ляет минимизировать вероятность ошибочных решений [2].

Целью данной работы явилось определение оптимального комплекса диагностических мероприятий для выявления метастазов в мозг при различных локализациях первичной опухоли.

Материал и методы. Сущность методики применительно к получению агрегированных заключений о наличии метастатического поражения ЦНС с использованием комплекса клинично-инструментальных и лабораторных исследований заключалась в следующем.

1. Выбиралась совокупность из 2 — 5 клинично-инструментальных методов обследования (предполагалось, что ошибки при принятии решений по каждому из методов независимы).

2. Формировались две группы больных: 1-я группа — больные с опухолевым заболеванием какой-либо этиологии с метастатическим поражением ЦНС; 2-я группа — больные с опухолевым заболеванием той же этиологии, но без метастатического поражения ЦНС и/или больные с сосудистой патологией ЦНС либо остаточными явлениями перенесенной нейроинфекции, т.е. с органическими заболеваниями ЦНС неопухолевой этиологии.

Необходимым условием для осуществления методики являются независимые заключения экспертов (клинициста, специалистов по компьютерной томографии, электроэнцефалографии и т.д.) по каждому методу.

Для получения достоверных оценок точности агрегированных заключений по совокупности клинично-инструментальных методов обследования в каждой группе должно быть не менее 20 пациентов, для каждого из них необходимо также верифицировать метастатическое поражение ЦНС.

Нами были проведены исследования по комплексированию различных методов обследования с целью повышения точности диагностики метастатического поражения ЦНС для 7 видов локализации первичной опухоли: рака молочной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, меланомы, рака трофобластических опухолей матки, рака почки и яичника — всего 509 больных.

Контрольную группу составили больные, имеющие поражения ЦНС неопухолевой этиологии, и здоровые лица — всего 186 человек.

Метастатическое поражение ЦНС у онкологических больных диагностировали по данным 5 клинично-инструментальных методов обследования: нейроонкологического осмотра (НОО), компьютерной томографии (КТ), эмиссионной томографии мозга (ЭКТ), электроэнцефалографического обследования (ЭЭГ), осмотра окулиста (ОО).

Для получения решающих правил были вычислены на ЭВМ оценки вероятности правильного принятия решений и при доверительной вероятности $p = 0,95$ нижняя граница вероятности правильного принятия решений составила для правил 0,70 — 0,94. Вероятность ниже 0,7 считали недостоверной.

Результаты и их обсуждение. Зависимость точности, вероятности правильного принятия решений, заключений по различным методам обследования НОО, КТ, ЭКТ, ЭЭГ, ОО и предложенной нами методики комплексного обследования больного с подозрением на метастатическое поражение ЦНС представлена на рис. 1.

Как видно на рис. 1, при раке молочной железы наибольшей точностью (0,95) обладает комплекс из НОО, КТ и ЭКТ. Только НОО обладает несколько меньшей точностью (0,87) и только КТ — еще меньшей (0,83). Точность ЭКТ существенно ниже (0,72), а ЭЭГ и ОО вообще малоинформативны (0,56 и 0,52). При немелкоклеточном раке легкого, так же как и при раке молочной железы, наибольшая точность достигается при комплексировании НОО, КТ и ЭКТ. Присоединение к этому комплексу ЭЭГ и ОО точности диагностики не увеличивает. При этой локализации опухоли точность одного НОО равна точности КТ. Точ-

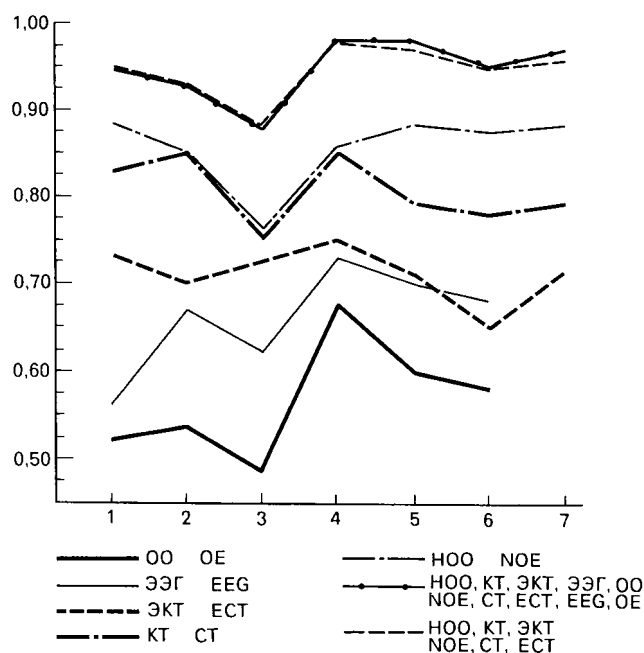


Рис. 1. Зависимость точности диагностических заключений по данным различных методов обследования от типа локализации опухоли. По оси абсцисс — первичная локализация опухоли; по оси ординат — вероятность правильного применения решения.

1 — рак молочной железы; 2 — немелкоклеточный рак легкого; 3 — мелкоклеточный рак легкого; 4 — меланома; 5 — рак яичка; 6 — трофобластические опухоли матки; 7 — рак почки.

Fig. 1. Accuracy of diagnostic conclusions based on various examination methods respective of tumor localization.

Numbers on the x axis designate tumor localizations; values on the y axis show probability of correct decision; 1, breast cancer; 2, non-small cell lung cancer; 3, small cell lung cancer; 4, melanoma; 5, testicular cancer; 6, trophoblastic uterine tumors; 7, renal cancer.

brain metastases of primary tumors of various localizations.

Materials and Methods. The procedure of deriving aggregate conclusions about metastatic affection of the CNS based on a set of clinical instrumental and laboratory tests was, as follows.

1. Choose a set of 2 — 5 clinical instrumental methods of examination (assume that errors in taking decisions in each method are independent). 2. Compose two groups of patients: group 1 — patients with tumor diseases of a certain etiology and CNS metastases; group 2 — patients with tumor diseases of the same etiology, but without CNS metastases and/or patients with CNS vascular pathology or residual neuroinfection, i.e. organic non-tumor CNS diseases.

Conclusions of experts (clinicians, specialists in computer tomography, electroencephalography, etc) for every test are a necessary condition for the procedure realization.

To obtain valid accuracy estimates for aggregate conclusions basing on a set of clinical instrumental methods of examination each patient group should consist of at least 20 patients, the diagnosis of CNS metastases being verified in each case.

We studied different sets of examination methods in order to increase accuracy of diagnosis of CNS metastases for the following types of primary tumors: breast cancer, small cell lung cancer, melanoma, trophoblastic uterine tumors, renal and testicular cancers in a total of 509 patients.

The control group consisted of 186 patients with non-tumor CNS lesions and normal volunteers.

CNS metastases were diagnosed basing on results of 5 clinical instrumental examination methods, such as neurooncological examination (NOE), computed tomography (CT), emission tomography (ECT), electroencephalography (EEG), oculist's examination (OE).

To derive decision rules we computed probability of correct decision. At a confidence probability $p_{con}=0.95$ the lower limit of correct

Рак молочной железы Breast cancer					Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer					Мелкоклеточный рак легкого Small cell lung cancer				
	КТ CT	ЭКТ ECT	ЭЭГ EEG	ОО OE		КТ CT	ЭКТ ECT	ЭЭГ EEG	ОО OE		КТ CT	ЭКТ ECT	ЭЭГ EEG	ОО OE
HOO NOE	0,75	0,68	0,49	0,42	HOO NOE	0,76	0,60	0,66	0,47	HOO NOE	0,65	0,70	0,61	0,46
	КТ CT	0,72	0,50	0,36		КТ CT	0,70	0,65	0,52		КТ CT	0,70	0,62	0,28
		ЭКТ ECT	0,34	0,30			ЭКТ ECT	0,60	0,32			ЭКТ ECT	0,53	0,36
			ЭЭГ EEG	0,51				ЭЭГ EEG	0,54				ЭЭГ EEG	0,43

Рак почки Renal cancer					Меланомы Melanoma					Трофобластические опухоли матки Trophoblastic uterine tumors				
	КТ CT	ЭКТ ECT	ЭЭГ EEG	ОО OE		КТ CT	ЭКТ ECT	ЭЭГ EEG	ОО OE		КТ CT	ЭКТ ECT	ЭЭГ EEG	ОО OE
HOO NOE	0,73	0,77	0,50	0,75	HOO NOE	0,75	0,78	0,64	0,64	HOO NOE	0,78	0,66	0,64	0,72
	КТ CT	0,75	0,33	0,50		КТ CT	0,84	0,61	0,61		КТ CT	0,00	0,37	0,57
		ЭКТ ECT	0,25	0,35			ЭКТ ECT	0,57	0,38			ЭКТ ECT	0,42	0,42
			ЭЭГ EEG	0,50				ЭЭГ EEG	0,52				ЭЭГ EEG	0,50

Рис. 2. Матрицы значений коэффициентов корреляции для различных сочетаний методов диагностики метастатического поражения мозга при различных локализациях первичных опухолей.

Fig. 2. Correlation coefficient matrices for various combinations of methods used in diagnosis of brain metastases of primary tumors of various localizations.

ность ЭКТ находится на нижней границе допустимости точности, и точность ЭЭГ и ОО — ниже этой границы. У больных с мелкоклеточным раком легкого точность всех методов обследования, особенно без их комплексирования, резко снижается. При меланоме точность комплекса НОО, КТ и ЭКТ выше, чем при других злокачественных новообразованиях (0,98); кроме того, повышается точность ЭЭГ (0,73). При раке яичка точность диагностики увеличивается до 0,98 при дополнительном комплексировании трех основных методов (НОО, КТ и ЭКТ) с ЭЭГ и ОО. Достаточно высока точность только НОО (0,88), но точность отдельно используемых инструментальных методов резко снижается. При трофобластических опухолях матки и раке почки основной комплекс трех диагностических методов обладает высокой точностью, так же как и отдельно взятый НОО. Точность же других методов (без их комплексирования) невысока, особенно ЭКТ, ЭЭГ и ОО.

Таким образом, наибольшая точность при комплексировании методов имеет место при выявлении метастатического поражения ЦНС при мелкоклеточном раке легкого (12%), меланоме (11%), для остальных локализаций точность повышается на 4 — 6%.

Наибольшая точность выявления метастатического поражения ЦНС по предложенной нами методике достигается при меланоме и раке яичка (0,96 и 0,96). Как видно на рис. 1, для рассмотренных нами методов наибольшую значимость имеет НОО в условиях онкологического потока больных, будь то онкологический центр, диспансер или онкологические отделения районных больниц.

decision probability was 0.70 — 0.94. Decisions of a probability lower than 0.7 were considered not significant.

Results and Discussion. Evaluations of i.e. probability of correct decision based on the methods NOE, CT, ECT, OE and our procedure of complex examination of patients suspected of CNS metastases are plotted in fig. 1.

As is seen in fig. 1 a complex of NOE, CT and ECT was the most accurate (0.95) in breast cancer. Accuracy of NOE alone was lower (0.87) and that of CT alone was still lower (0.83). ECT accuracy was considerably lower (0.72), EEG and OE were poorly informative (0.56 and 0.52). The set of NOE, CT and ECT was the most accurate in non-small lung cancer similarly to breast cancer. Addition of EEG and OE to the set failed to increase the accuracy. NOE and CT showed equal accuracy in diagnosis of these tumor localizations. ECT accuracy was at the lower limit, while accuracy of EEG and OE fell below the limit. Accuracy of every examination method especially when taken separately demonstrated a sharp decline in small cell lung cancer. Accuracy of the combination of NOE, CT and ECT was higher in melanoma as compared with other malignancies (0.98), accuracy of EEG was also increased (0.73). Diagnosis accuracy in testicular cancer increased upto 0.98 after the three main methods (NOE, CT and ECT) were supplemented with EEG and OE. NOE alone demonstrated a rather high accuracy (0.88), while accuracy of individual instrumental methods decreased sharply. The main complex of three diagnostic methods was highly accurate in trophoblastic uterine tumors and renal cancer, as well as NOE alone. Accuracy of other methods as applied

Нами была проверена гипотеза о наличии статистической зависимости между традиционными методами НОО, ОО, ЭЭГ и менее доступными, дорогостоящими методами, такими как КТ, ЭКТ, сканирование головного мозга. Значения коэффициентов корреляции, полученные нами для различных сочетаний методов диагностики, представлены в матрицах на рис. 2. Коэффициенты корреляции сопоставляли с точечными оценками точности каждого метода при различных локализациях для исключения случайных значений коэффициентов корреляции; цифры, полученные нами при раке яичка, не рассматривались. Анализ результатов показал следующее. Наименьшую корреляционную зависимость имеют следующие методы: НОО и ЭЭГ при раке молочной железы (0,49), раке почки (0,50), НОО и ОО при раке молочной железы (0,42), раке легкого (0,46), КТ и ЭЭГ при раке молочной железы (0,50) и раке почки (0,33), а также трофобластических опухолях (0,37), КТ и ОО при раке молочной железы (0,36), мелкоклеточном раке легкого (0,28), раке почки (0,50). ЭЭГ с ОО по всем группам коррелирует слабо — с 0,43 до 0,54. Сочетание ЭКТ с ЭЭГ также имеет минимальную корреляцию при раке молочной железы (0,34), почки (0,25), трофобластических опухолях матки (0,42) и только при немелкоклеточном раке легкого достигает 0,60.

Наблюдается совсем незначительная корреляция ЭКТ и ОО по всем локализациям (0,30, 0,32, 0,36, 0,35, 0,42, 0,53), а также ЭЭГ с ОО — 0,43 — 0,54.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что при выявлении метастатического поражения головного мозга у онкологических больных нельзя опираться на корреляционную зависимость традиционных и нетрадиционных методов диагностики, а следует комплексировать их с наилучшими по каждой локализации, тем самым повышая процент правильной диагностики.

Предложенная методика диагностики поражения ЦНС у онкологических больных с применением методики экспертных решений по данным клинко-инструментальных методов обследования позволяет врачам практического здравоохранения, врачам онкологических стационаров и научных учреждений заранее прогнозировать точность выявления метастатического поражения ЦНС.

Разработанная нами методика, внедренная в процесс выявления метастатического поражения ЦНС, не исчерпывает всех ее возможностей. Она универсальна и может быть использована для выявления метастатического поражения любого органа (печень, кости, легкие и т.д.) по совокупности клинко-инструментальных методов. Методика самостоятельна и не зависит от предполагаемого или выбранного клиницистами комплекса методов диагностики по распознаванию метастатических очагов в различных органах.

Методика реализована программно на языке Фортран, что делает ее легкоприменимой на широко распространенных в настоящее время в медицинских учреждениях персональных компьютерах и позволит оперативно решать вопросы диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войнарович А.О., Золотухина Е.Б., Габуня Р.И. // Химиотерапия опухолей в СССР. — М., 1989. — Вып. 53. — С.153-159.
2. Золотухина Е.Б. // Методы построения и оценки качества заключений по гамма-топограммам в режиме совместной работы экспертов и системы диагностики: Дис. ... канд. техн. наук. — М., 1988.

separately was not high, especially that of ECT, EEG and OE.

Thus, the examination methods applied in complex showed the highest accuracy in diagnosis of CNS metastases of small cell lung cancer (12%), melanoma (11%), in other localizations the accuracy demonstrated a rise of 4 — 6%.

Our procedure of CNS metastasis detection showed the highest accuracy in melanoma and testicular cancer (0.96 and 0.96). As is seen in fig. 1 NOE was the most valuable method in diagnosis of cancer patients in specialized cancer centers and units of regional hospitals.

We verified the hypothesis of statistical correlation of traditional methods NOE, OE, EEG and less available expensive methods such as CT, ECT, brain scanning. Values of correlation coefficients for various combinations of the diagnostic methods are presented as matrices in fig.2. The correlation coefficients were compared with point evaluations of accuracy of each method in different tumor localizations in order to exclude random values, the estimates for testicular cancer being omitted.

The comparison resulted in the following conclusions. The lowest correlation was observed between NOE and EEG in breast cancer (0.49), renal cancer (0.50), between NOE and OE in breast cancer (0.42), lung cancer (0.46), between CT and EEG in breast cancer (0.50), renal cancer (0.33) and trophoblastic tumors (0.37), between CT and OE in breast cancer (0.36), small cell lung cancer (0.28), renal cancer (0.50). The correlation of EEG and OE was low in all the group ranging from 0.43 to 0.54. ECT and EEG correlated poorly in breast cancer (0.34), renal cancer (0.25), trophoblastic uterine tumors (0.42) to reach 0.60 in non-small cell lung cancer only.

ECT and OE demonstrated a poor correlation in all the localizations (0.30, 0.32, 0.36, 0.35, 0.42), as well EEG and OE (0.43 — 0.54).

The conclusion may be drawn from the above-said that to achieve higher accuracy in diagnosis of brain metastases in cancer patients one should apply complexes of diagnostic methods that are most beneficial for each tumor localization rather than base upon correlation of traditional and untraditional diagnostic methods.

The presented procedure of CNS metastasis diagnosis in cancer patients using expert decisions about clinical instrumental examination methods allows general practitioners, practical oncologists and researchers in cancer centers to make prognosis of CNS metastasis detection accuracy.

Our procedure though tested in diagnosis of CNS metastases is universal and may be applied to detection of metastases in any organ (liver, bones, lungs, etc.) basing on results of a set of clinical instrumental methods. The procedure is independent of the set of diagnostic methods chosen by the clinician to detect metastases in various organs.

The procedure uses FORTRAN soft-ware which facilitates its application in personal computers widely adopted in health centers and accelerates resolving of diagnostic problems.

3. Hirsch F.R. et al. // Acta neurol. scand. — 1982. — Vol. 65, N 1. — P. 96-97.
4. Passerini D. et al. // Electromyogr. clin. Neurophysiol. — 1982. — Vol. 23, N 2. — P. 117-122.
5. Tornow K. et al. // Adv. Neurosurg. — 1985. — Vol. 12, N 15. — P. 15-18.

Поступила 3.10.92 / Submitted 3.10.92