

Л.Я. Васильєв,
Я.Е. Вікман,
О.М. Гладкова,
І.М. Пономарьов,
Є.Б. Радзішевська,
О.М. Тарасова

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Ретроспективна оцінка наслідків раку грудної залози I–II стадій залежно від променевого та хемолікування

Retrospective evaluation of stage I–II breast
cancer consequences depending on radiation
and chemotherapy administration

Цель работы: Проведение комплексной оценки течения и последствий рака грудной железы (РГЖ) с данными катамнеза с применением современных компьютерных технологий.

Материалы и методы: Больные РГЖ I–II стадий, проходившие лечение на базе клиники ИМР им. С.П. Григор'єва АМНУ в 1993–1994 гг. Анализ накопления информации проводился с помощью технологии Data Mining.

Результаты: Доказано, что отдаленные метастазы чаще всего не возникают у больных, которым лучевая терапия (ЛТ) не проводилась совсем (это больные без выявленных регионарных метастазов с размерами опухолей менее 1,5 см), и у тех, кому ЛТ проводили до и после оперативного вмешательства. Наихудшим был результат в группе с послеоперационной ЛТ и у получавших предоперационную ЛТ.

Вероятность благоприятного результата лечения больных с послеоперационной ЛТ повышается в случае проведения адьювантной химиотерапии по схеме CMF.

Риск появления метастазов достигает первого пика к 1,1 года, потом снижается, а с точки 3,4 года переходит в плато длительностью приблизительно в 1 год. От 5,6 до 6,7 года риск уменьшается, а до 10,0 лет происходит новый всплеск, сравнимый с первым.

Выводы: Отдаленные метастазы чаще не возникают у больных с малыми размерами опухолей и без регионарных метастазов, а также у тех, кому ЛТ проводили до и после хирургического вмешательства. Наихудший результат наблюдается в группе с послеоперационной и в группе с дооперационной ЛТ.

Комбинация послеоперационной ЛТ и адьювантной химиотерапии по схеме CMF повышает вероятность позитивного результата лечения.

Временные точки 1,1; 4,5 и 10,0 лет после оперативного вмешательства являются периодами повышенного риска.

Ключевые слова: рак грудной железы, отдаленные метастазы, методы математической обработки.

Objective: Complex estimation of the course and consequences of breast cancer using history data with application of contemporary computer technologies.

Material and Methods: Patients with stage I–II breast cancer treated at Grigoriev Institute for Medical Radiology in 1993–1994. The analysis of the obtained information was done with Data Mining technology.

Results: It was shown that distant metastases developed less frequently in patients without radiation therapy (in patients without revealed primary metastases and with tumor size less than 1,5 cm) and in the patients with pre-operative and post-operative radiation therapy. The worst results were observed in the group with post-operative radiation therapy and in the group with pre-operative radiation therapy.

Probability of positive treatment results in patients with post-operative radiation therapy increased in case of adjuvant CMF chemotherapy.

The risk of distant metastases peaked by 1.1 year. Then it decreased and from 3.4 years reached its plateau for approximately one year. From 5.6 to 6.7 years the risk diminished and by year 10.0 a new outburst occurred, which was comparable with the first one.

Conclusion: Distant metastases develop less frequently in patients with small tumors and without primary metastases and in the patients with pre-operative and post-operative radiation therapy. The worst results were observed in the group with post-operative radiation therapy and in the group with pre-operative radiation therapy.

Combination of post-operative RT and adjuvant CMF chemotherapy increases the probability of favorable outcome.

Time points 1.1, 4.5, and 10.0 years after the surgery are high-risk periods.

Key words: breast cancer, distant metastases, methods of mathematical processing.

Створена в ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ автоматизована База даних онкологічних хворих дозволяє проаналізувати результати лікування окремих груп пацієнтів за різні періоди діяльності клініки інституту та визначити характерні особливості терапевтичних схем, їх ефективність за критеріями рецидивування й виживаності хворих.

Рак грудної залози (РГЗ) — найбільш розповсюджена онкологічна патологія, що в більшості країн світу посідає перше місце у структурі злоякісних новоутворів у жінок, випереджаючи рак легень, шлунка, шийки матки і

яєчників. В Україні звичайний показник захворюваності на РГЗ у жінок становить 56 (2001 р.) на 100 тис. населення. В Харківській області цей показник сягає 56,7 на 100 тис. Наведені дані дають підстави розцінювати проблему РГЗ в Україні як найважливіше медико-біологічне й соціально-економічне явище [1–6].

Аналіз вітчизняних наукових публікацій доводить, що комплексного дослідження проблеми в цілому не проводилося. Не існує наукових праць щодо комплексної оцінки перебігу й наслідків захворювання на РГЗ в Україні чи її

регіонах за даними катамнезу для вибору кращих схем лікування [7–10].

Метою нашого дослідження стало проведення ретроспективного аналізу наслідків лікування РГЗ за даними катамнезу із застосуванням можливостей сучасних статистичних методів та автоматизованої бази даних.

Методика дослідження

Проаналізовано історії хвороби 165 жінок, хворих на РГЗ I–II стадій, які мешкають у Харкові та Харківській області та проходили стаціонарне лікування в клініці ІМР АМНУ в 1993–1994 роках. Даний часовий діапазон було обрано, щоб оцінити десятирічну виживаність і віддалені результати лікування у хворих досліджуваної групи. Вік пацієнтів становить 26–81 рік з медіаною 54 роки. За віковим діапазоном хворі розподілялися таким чином: до 40 років — 12 %; 41–50 років — 26; 51–60 років — 31; старші за 60 років — 31 %.

Першу стадію РГЗ діагностовано в 32 % жінок, другу — в 68 %. Уражені регіонарні лімфовузли виявлено в 44 % пацієнток. Усім хворим проводили комплексне лікування, в тому числі оперативне втручання, в більшості випадків (51 %) — радикальну мастектомію за Пейті. Домінуючою гістоформою визнано дольковий, частково протоковий інфільтруючий рак (48 %) при переважній локалізації процесу у верхньозовнішньому квадранті — 38,5 %.

Після проведеного лікування рецидиви виникли у 15 % хворих, віддалені метастази — у 23 %, летальність складала 3 % (5 осіб).

Термін розвитку рецидивів становив 5,2–87,5 міс. (медіана 33 міс.), а виникнення віддалених метастазів — 7,2–107,7 міс. (медіана 34 міс.).

На перших етапах дослідження для аналізу даних, які несли повну інформацію про перебіг захворювання у хворих на РГЗ I–II стадій, було використано програмний комплекс WizWhy, що належить до класу систем Data Mining, призначених для пошуку неявних закономірностей у масиві даних.

Результати та їх обговорення

Оскільки оперативне втручання проводили всім хворим, що ввійшли до вибірки, викликали інтерес віддалені наслідки, пов'язані з іншими компонентами схем лікування, зокрема з променевим та хемотерапевтичним. За варіантами проведеного пацієнткам променевого лікування ми виділили такі підгрупи хворих:

особи, що отримували тільки післяопераційну променеву терапію (ПОПТ);

ті, кому променеву терапію (ПТ) не проводили (без ПТ);

хто отримував доопераційну ПТ (ДОПТ);

кому проводили і доопераційну, і післяопераційну ПТ (ДОПТ + ПОПТ).

Внаслідок застосування технології Data Mining було висунуто гіпотезу про сприятли-

вий прогноз для хворих щодо віддалених метастазів, з варіантами ДОПТ + ПОПТ і без ПТ. Для таких хворих ймовірність сприятливого прогнозу становила $p = 0,85$.

З рис. 1 видно, що найбільший відсоток хворих отримували варіант ПОПТ; наступною за частотою була група без ПТ; близькі за чисельністю — групи ДОПТ і ДОПТ + ПОПТ.

Як видно з рис. 2, хворі всередині варіантів ПТ по відношенню до первинних метастазів у регіонарні лімфовузли розподілилися таким чином: схема ДОПТ + ПОПТ застосовувалася переважно до пацієнтів із первинними метастазами у регіонарні лімфовузли (далі — з первинними метастазами та без первинних метастазів), а без ПТ лікували в основному хворих без первинних метастазів. Як зазначено вище, ці дві групи дають найсприятливіший віддалений прогноз.

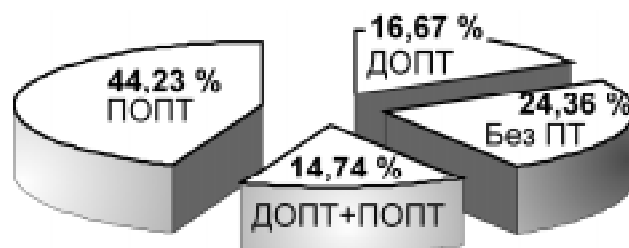


Рис. 1. Розподіл хворих за видами проведеного променевого лікування

Distribution of the patients according to the types of radiation therapy

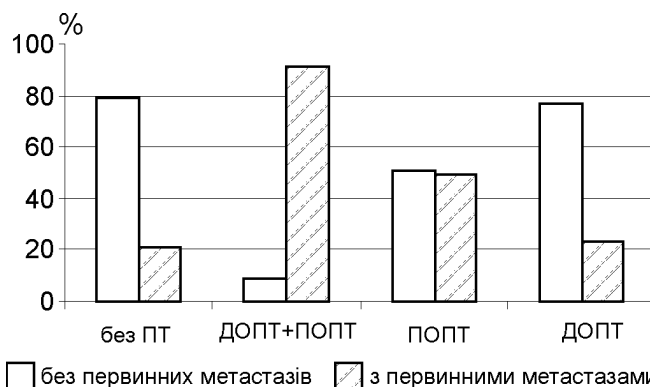


Рис. 2. Розподіл хворих за ознакою наявності/відсутності первинних метастазів всередині варіантів ПТ

Distribution of the patients according to presence/absence of primary metastases within RT variants

Для коректного проведення статистичного аналізу нами перевірено однорідність вибірок стосовно локалізації процесу (табл. 1).

Результати частотного аналізу, наведені в табл. 1, підтверджують, що локалізація процесу

Розподіл хворих за варіантами проведеного променевого лікування залежно від локалізації процесу, кількість осіб
Distribution of the patients according to the variants of radiation therapy depending on the process location, number of persons

Локалізація	без ПТ	ДОПТ + ПОПТ	ПОПТ	ДОПТ
Центральна	4	4	4	2
Верхньо-внутрішній квадрант	4	3	1	6
Нижньо-внутрішній квадрант	2	2	7	1
Нижньо-зовнішній квадрант	3	2	5	1
Верхньо-зовнішній квадрант	21	16	38	18
На межі квадрантів	2	3	5	3

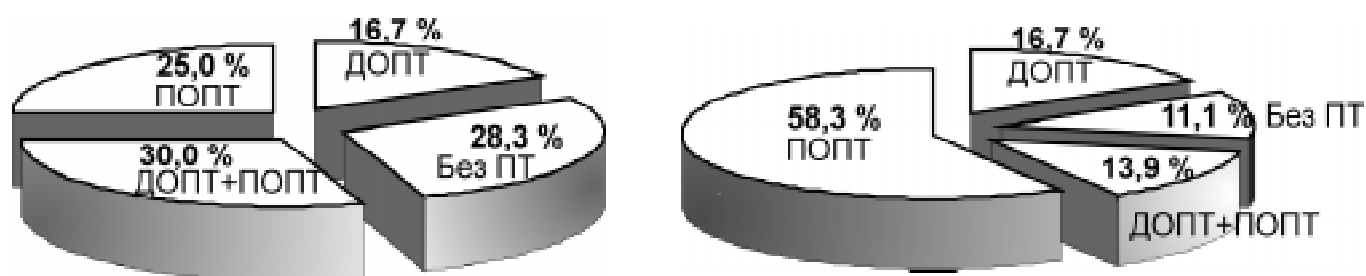


Рис. 3. Порівняльний розподіл варіантів ПТ у хворих без віддалених метастазів (ліворуч) і з віддаленими метастазами (праворуч)
Comparative distribution of RT variants in patients without distant metastases (left) and with distant metastases (right)

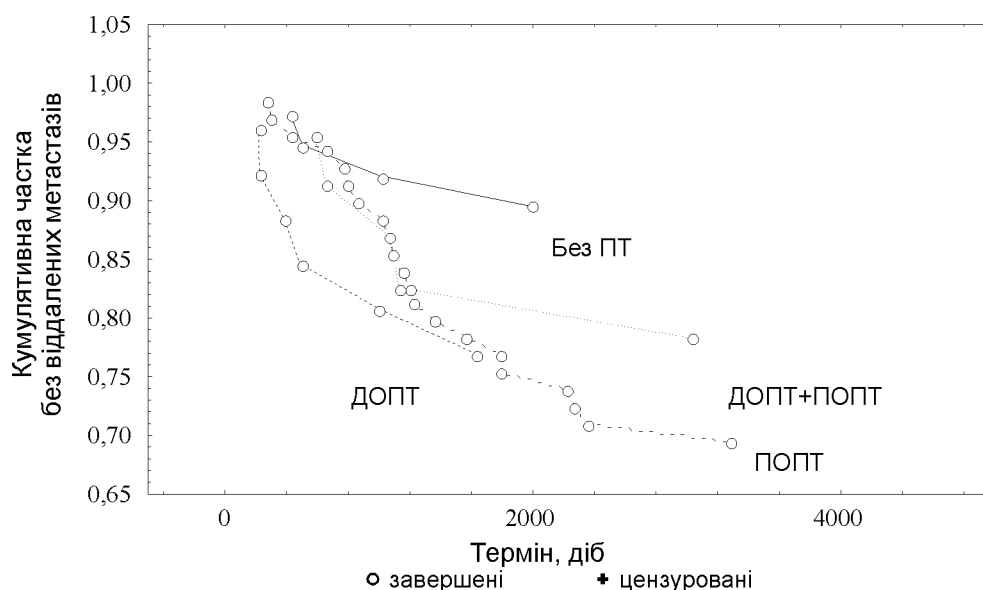


Рис. 4. Кумулятивна частка хворих без віддалених метастазів (за Капланом – Майером)
Cumulative portion of the patients without distant metastases (according to Kaplan-Mayer)

не є значущим чинником при виборі варіанту ПТ.

З рис. 3 видно, що віддалені метастази найчастіше не виникають у хворих, яким ПТ не проводили зовсім (як було показано, це в основному пацієнти без регіонарних метастазів з малим

розміром пухлини), і в тих, кому ПТ проводили до і після оперативного втручання. Порівняння груп хворих з малими пухлинами та відсутність регіонарних метастазів, яким проводили чи не проводили променеву терапію, з нашого погляду, потребує більш тривалих

термінів спостереження. Найгірший результат щодо віддалених метастазів спостерігається у групі з варіантом ПОПТ і потім у групі з варіантом ДОПТ.

Порівняння варіантів променевого лікування методами аналізу виживаності (рис. 4) також підтверджує виявлені закономірності.

Як бачимо, в загальній групі хворих найменше вибуття (поява віддалених метастазів) у лікованих без ПТ та з обома варіантами ПТ (найвищі графіки), потім — у хворих з ДОПТ і ПОПТ.

Отже, бачимо, що першими віддалені метастази почали з'являтися у хворих з ДОПТ та ПОПТ.

Із 156 хворих на РГЗ I–II стадій передопераційну хемотерапію проводили 2, а післяопераційну — 40 хворим.

У зв'язку з обмеженістю обсягу вибірки говорити про статистичну вірогідність результатів неможливо, однак, як можна помітити з рис. 5, у хворих, що отримували хемотерапію за схемою СМФ, віддалені наслідки виглядають значно оптимістичніше.

Зауважимо, що схему СМФ застосовували до 15 хворих з первинними метастазами, у 12 з яких віддалені метастази не виникли. Домінуючим варіантом променевого лікування при цій схемі була ПОПТ (13 осіб). Таким чином, можливо, комбінація ПОПТ і ад'ювантної хемотерапії за схемою СМФ значно підвищує ймовірність сприятливого результату лікування. При цьому потрібно звернути увагу на той факт, що, згідно з наведеними вище результатами аналізу варіантів, ПОПТ посідав останнє місце за ймовірністю сприятливого подальшого перебігу захворювання.

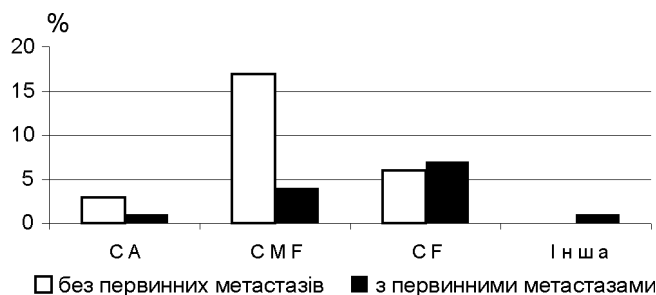


Рис. 5. Розподіл хворих за ознакою наявності/відсутності первинних метастазів всередині схем хемотерапії

Distribution of the patients according to presence/absence of primary metastases within chemotherapy protocol

Однією з важливих характеристик, що описують перебіг хвороби, є функція миттєвого ризику. У рамках розглядуваної проблеми вона дорівнює ймовірності виникнення віддалених метастазів у наступному часовому інтервалі спостереження за умови, що первинно їх не було.

Функція ризику

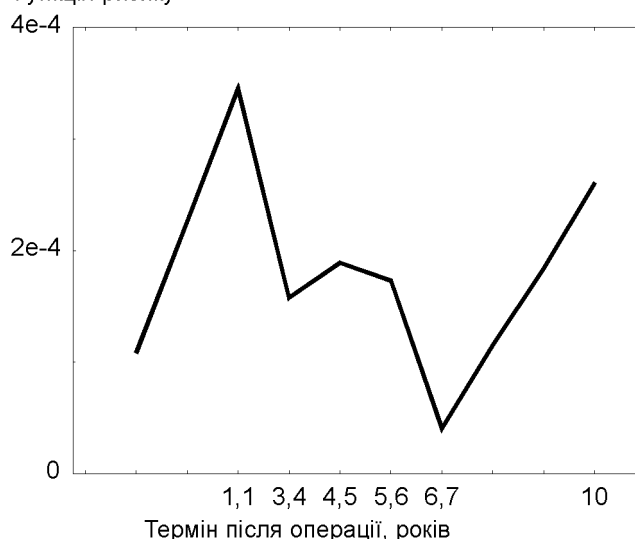


Рис. 6. Ризик виникнення віддалених метастазів після операції

Risk of distant metastases after the surgery

Рис. 6 свідчить, що ризик виникнення віддалених метастазів, наростаючи з перших днів після операції, сягає свого першого піка до 1,1 року, потім ймовірність зменшується, а з точки 3,4 року — знову підіймається до 4,5 року, перехідний період з плато тривалістю приблизно в 1 рік. Від 5,6 до 6,7 року ризик падає, а до 10,0 років відбувається новий сплеск, порівнюваний з першим (1,1 року).

Таким чином, можна сказати, що часові точки 1,1; 4,5 і 10,0 року є періодами підвищеного ризику щодо виникнення віддалених метастазів.

Висновки

1. Віддалені метастази найчастіше не виникають у хворих з малим розміром пухлини (без регіонарних метастазів), і у тих, кому ПТ проводили до і після оперативного втручання. Найгірший результат щодо віддалених метастазів спостерігається у групі з варіантом ПОПТ і, потім, — у групі з ДОПТ.

2. Комбінація ПОПТ і ад'ювантної хемотерапії за схемою СМФ значно підвищує

ймовірність сприятливого результату. При цьому варіант ПОПТ посідає останнє місце за ймовірністю сприятливого подальшого перебігу захворювання.

3. Часові точки 1,1; 4,5 і 10,0 років після оперативного втручання є періодами підвищеного ризику щодо виникнення віддалених метастазів.

Одержані висновки стосуються хворих на РГЗІ—II стадій, яким було проведено оперативне втручання.

Література

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В. *Статистика злокачественных новообразований: заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни.* — М., 1992.
2. Бармина Н. М., Трапезникова Н. Н. *Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и некоторых других стран СНГ в 1996 г. // Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г.* — М.: ОНЦ РАМН, 1997. — С. 5–7.
3. Лищишина Е.М. // *Лікар. справа.* — 1996. — № 10–12. — С. 161–163.
4. Бюлетень національного канцер-реєстру України. — К., 2002. — С.34–35.
5. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. // *Онкол.* — 2001. — Т.3, № 2–3. — С. 91–95.
6. Шевцов В., Бодак В. // *Укр. мед. вісті.* — 1997. — № 2–3. — С. 117.
7. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *Statistica. — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.* — М.: Информ.-издат. дом «Филин», 1998. — 608 с.
8. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. *Анализ данных на компьютере.* — М.: Финансы и статистика, 1999. — 314 с.
9. Clayton P.D., Hripcsak G. // *Int. J. Bio-Med. Comput.* — 1999. — Vol. 39. — P. 59–66.
10. Davidson X. // *Proc. Am Soc. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 18, № 67. — P. 249.

Надходження до редакції 09.03.2005.

Прийнято 10.03.2005.

Адреса для листування:
Радзішевська Євгенія Борисівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна