

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9>



Математическая модель достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный рак молочной железы»

А.Е. Орлов^{1,2}, О.И. Каганов^{1,2}, В.Н. Савельев¹, М.В. Ткачев^{1,2,*}, А.П. Борисов^{1,2}, П.Л. Круглова¹

¹ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Самара

² Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара

* **Контакты:** Ткачев Максим Валерьевич, e-mail: m9277477577@mail.ru

Орлов Андрей
Евгеньевич —
д.м.н., кафедра организации
здравоохранения,
orcid.org/0000-0001-6145-3343

Каганов Олег Игоревич —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии,
orcid.org/0000-0003-1765-6965

Савельев Владимир
Николаевич —
к.м.н., онкологическое отде-
ление (общая онкология),
orcid.org/0000-0001-7647-1608

Ткачев Максим
Валерьевич —
к.м.н., онкологическое от-
деление (общая онкология),
кафедра онкологии,
orcid.org/0000-0002-4183-0647

Борисов Александр
Павлович —
к.м.н., онкологическое от-
деление (общая онкология),
кафедра онкологии,
orcid.org/0000-0002-9015-223X

Круглова Полина
Леонидовна —
поликлиническое отделение,
orcid.org/0000-0002-8889-3645

Аннотация

Введение. В зависимости от биологического подтипа опухоли рак молочной железы (РМЖ) подразделяется на люминальный А и В, HER2-позитивный и трижды негативный. Согласно современным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, в плане комбинированного лечения больным при HER2-позитивном биологическом подтипе необходимо проведение таргетной химиотерапии в неоадьювантном режиме. Однако сейчас отсутствует соответствующая модель прогнозирования эффективности такого лечения для пациентов с данным биологическим подтипом.

Цель исследования. Разработать математическую модель и программу для ЭВМ для расчета достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный РМЖ».

Материалы и методы. Для определения статистически значимых предикторов оценивался результат лечения 103 больных с диагнозом «HER2-позитивный РМЖ», которым проводилась неоадьювантная таргетная химиотерапия. Создана модель бинарной логистической регрессии, в которой определена зависимость дихотомической переменной от ряда предикторов.

Результаты и обсуждение. В результате многофакторного анализа разработана математическая модель и программа для ЭВМ «Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста» после неоадьювантной химиотерапии». По данным проведенного исследования можно считать, что программа обеспечивает автоматизацию и систематизацию расчета достижения полного морфологического регресса до проведения неоадьювантной таргетной химиотерапии и может быть использована в клинической практике для составления оптимальной схемы лечения пациентов с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный РМЖ».

Заключение. Разработанная математическая модель и компьютерная программа для ЭВМ при высоких диагностических значениях чувствительности 92 %, специфичности 97,33 % и точности 93,21 % позволяет рассчитать риск достижения полного морфологического регресса до проведения неоадьювантной таргетной химиотерапии.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, протоонкогена белки, трастузумаб, неоадьювантная химиотерапия, полный морфологический регресс, математическая модель, программа для ЭВМ

Для цитирования: Орлов А.Е., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачев М.В., Борисов А.П., Круглова П.Л. Математическая модель достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный рак молочной железы». Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):5–9. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9>

A Mathematical Model for Complete Morphological Regression in Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer

Andrey E. Orlov —
Dr. Sci. (Med.), Department of
Healthcare Management,
orcid.org/0000-0001-6145-3343

Oleg I. Kaganov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart-
ment of Oncology,
orcid.org/0000-0003-1765-6965

Vladimir N. Saveliev —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit (general oncology),
orcid.org/0000-0001-7647-1608

Maxim V. Tkachev —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit (general oncology),
Department of Oncology,
orcid.org/0000-0002-4183-0647

Alexander P. Borisov —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit (general oncology),
Department of Oncology,
orcid.org/0000-0002-9015-223X

Polina L. Kruglova —
Outpatient Unit,
orcid.org/0000-0002-8889-3645

Andrey E. Orlov^{1,2}, Oleg I. Kaganov^{1,2}, Vladimir N. Saveliev¹, Maxim V. Tkachev^{1,2,*}, Alexander P. Borisov^{1,2}, Polina L. Kruglova¹

¹ Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

* Correspondence to: Maxim V. Tkachev, e-mail: m9277477577@mail.ru

Abstract

Background. Breast cancer (BC) is distinguished with its biological tumour subtypes as luminal A, B, HER2-positive and triple-negative. The current clinical guidelines of the Russian Ministry of Health prescribe neoadjuvant targeted chemotherapy as combined treatment in the HER2-positive cancer subtype. An adequate model for treatment efficacy prediction in such patients had been missing to date.

Aim. Development of a mathematical model and its computer realisation for complete morphological regression estimation in patients with primary operable HER2-positive breast cancer.

Materials and methods. Statistically significant predictors were estimated with the treatment outcome data on 103 HER2-positive breast cancer cases with neoadjuvant targeted chemotherapy. A binary logistic regression model was developed to account for a dichotomous variable dependency on certain predictors.

Results and discussion. Multivariate analysis laid out a mathematical model and software “Complete morphological regression estimation in primary operable EGFR-expressing breast cancer under neoadjuvant chemotherapy”. Our results attest that the program correctly automates a systematic estimation of complete morphological regression achieved prior to neoadjuvant targeted chemotherapy and is clinically justified for optimising treatment regimens in primary operable HER2-positive BC.

Conclusion. The mathematical model and computer program developed estimate the rate of complete morphological regression achieved prior to neoadjuvant targeted chemotherapy with a high 92 % sensitivity, 97.33 % specificity and 93.21% accuracy.

Keywords: HER2-positive breast cancer, proto-oncogene proteins, trastuzumab, neoadjuvant chemotherapy, complete morphological regression, mathematical model, computer program

For citation: Orlov A.E., Kaganov O.I., Saveliev V.N., Tkachev M.V., Borisov A.P., Kruglova P.L. A Mathematical Model for Complete Morphological Regression in Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):5–9. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9>

Введение

По данным N.N. Semsarzadeh, K.K. Tadisina, J. Maddox и соавт. (2015), рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин [1]. В исследовании H. Suh, A.Y. Lee, E.J. Park и соавт. (2016) “Negative pressure wound therapy on closed surgical wounds with dead space: animal study using a swine model” доказано, что каждая восьмая женщина в мире заболевает РМЖ в различных возрастных промежутках [2–4]. В зависимости от биологического подтипа опухоли РМЖ подразделяется на люминальный А и В, HER2-позитивный и трижды негативный. HER2-позитивный тип роста характеризуется отсутствием рецепторов к эстрогену и прогестерону и гиперэкспрессией HER2/Neu [5–7]. Данный подтип РМЖ наиболее часто встречается в возрасте от 40 до 50 лет [9–12]. В плане комбинированного лечения больным с данным биологическим подтипом необходимо проведение химиотерапии с трастазумабом [13, 14]. Однако на данный момент отсутствует соответствующая модель прогнозирования эффективности такого лечения для пациентов с этим биологическим подтипом [15].

Цель исследования: разработать математическую модель и программу для ЭВМ для расчета достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом первично-операбельного HER2-позитивного РМЖ.

Материалы и методы

На базе Самарского областного клинического онкологического диспансера выполнено спланированное ретроспективное исследование результатов комбинированного лечения 103 больных с диагнозом первично-операбельного HER2-позитивного РМЖ. Возраст пациентов был от 39 до 52 лет, средние значения $48,18 \pm 4,21$ года. У 87 (84,47 %) больных диагностирована 2-я стадия заболевания по системе TNM, у 16 (15,53 %) — 3-я стадия. При анализе уровня экспрессии Ki-67 в опухолевой ткани у 60 (58,25 %) пациентов превышал 20 %, менее 20 % был у 43 (41,75 %) человек. В предоперационном периоде больным проведено от 4 до 8 курсов химиотерапии.

Для определения ответа опухоли на неоадъювантную терапию проводилось гистологическое исследование опухолевой ткани с оценкой достижения полного морфологического регресса, который, по данным источников литературы, коррелирует с показателями общей выживаемости у больных с диагнозом РМЖ. Для построения математической модели проведен поиск статистически значимых предикторов, влияющих на достижение полного морфологического регресса в результате неоадъювантной химиотерапии трастазумабом.

Для создания математической модели использовалась множественная линейная регрессия, которая подразумевает, что зависимость переменная представляет собой функцию независимых переменных: $L = P_0 + P_1X_1 + P_2X_2 + \dots + P_nX_n$, где L — зависимая переменная, P_0 — константа, P_1, P_2, \dots, P_n — коэффициенты регрессии, X_1, X_2, \dots, X_n — предикторы.

Для оценки вероятности достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом РМЖ после неоадъювантной терапии была создана модель бинарной логистической регрессии, в которой возможно исследовать зависимость дихотомической переменной от ряда предикторов.

Стартовая модель логистической регрессии имеет вид: $A = 1 / (1 + e^{-L})$, где A — вероятность того, что произойдет интересующее событие, $e = 2,71$ (основание натуральных логарифмов), L — формула множественной линейной регрессии.

Для определения статистически значимых предикторов использовался результат лечения 103 больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия. Результаты кодировались следующим образом: достигнут полный морфологический регресс — 1; полный морфологический регресс не достигнут — 0. В математическую модель вошли предикторы: возраст пациента, размер молочной железы, гистологическая форма рака молочной железы, гистологическая дифференцировка опухоли, размер первичной опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, уровень экспрессии Ki-67, число курсов химиотерапии, уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки, уровень экспрессии EGFR1, уровень экспрессии VEGFR-2.

Результаты и обсуждение

В исследовании математическая модель построена в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда. Проводилось пошаговое исключение предикторов в программе SPSS 10.0. Изначально брались в расчет одиннадцать предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель.

В результате была получена модель, включающая четыре наиболее значимых предиктора (X_1 – X_3), влияющих на эффективность химиотерапии: X_1 — уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани; X_2 — уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки в биопсийном материале; X_3 — уровень экспрессии Ki-67; X_4 — уровень экспрессии VEGFR-2.

Параметры математической модели для достижения полного морфологического регресса неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ представлены в таблице 1.

Проведена проверка значимости предикторов на основании алгоритма Вальда, в результате чего установлено, что все четыре предиктора статистически отличались от 0, при этом число степеней свободы в данном случае соответствовало 1.

Таким образом, итоговый вид математической модели по расчету достижения полного морфологического регресса в результате неоадъювантной химиотерапии выглядит следующим образом:

$$A = 1 / (1 + 2,71^{-L}),$$

где $L = 5,38 - 11,2X_1 + 5,98X_2 + 12,4X_3 - 5,39X_4$.

Предикторы	X	Коэффициент регрессии P	Значение коэффициента P	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость
Уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани	X_1	P_1	-11,243	1,934	6,126	1	0,022
Уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки в биопсийном материале	X_2	P_2	5,985	0,021	5,436	1	0,047
Уровень экспрессии Ki-67	X_3	P_3	12,407	0,019	4,142	1	0,041
Уровень экспрессии VEGFR-2	X_4	P_4	-5,391	0,011	4,235	1	0,031

Таблица 1. Параметры математической модели для достижения полного морфологического регресса неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ

Table 1. Model values of achieved complete morphological regression under neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive BC

Порог отсечения для математической модели составляет 0,5. При результатах $A \geq 0,5$ — высокая вероятность достижения полного морфологического регресса, при $A < 0,5$ — низкая вероятность достижения полного морфологического регресса.

У 103 пациентов на основании расчетов математической модели можно было прогнозировать следующее: у 25 из них эффективность подтверждена по данным гистологического исследования, у 23 пациентов истинно положительный результат — ИПР, оставшиеся 2 составили ложноположительный результат (ЛПР). Отсутствие полного морфологического регресса зафиксировано в 78 наблюдениях, из них у 5 пациентов по данным гистологического исследования ложноотрицательный результат — ЛОР, у остальных 73 истинно отрицательный результат — ИОР. Рассчитаны показатели информативности математической модели при точке отсечения 0,5.

Чувствительность = $(ИПР / (ИПР + ЛОР)) \times 100 = 23 / (23 + 2) \times 100 = 92 \%$.

Специфичность = $(ИОР / (ИОР + ЛПР)) \times 100 = 73 / (73 + 2) \times 100 = 97,33 \%$.

Точность = $((ИПР + ИОР) / (ИПР + ЛПР + ЛОР + ИОР)) \times 100 = (23 + 73) / (23 + 3 + 5 + 73) \times 100 = 93,21 \%$. При точке отсечения, равной 0,5, математической моделью верно определена вероятность достижения полного морфологического регресса в 93,88 % случаев.

На основании данной математической модели была разработана и интегрирована в клиническую практику компьютерная программа, позволяющая рассчитать вероятность достижения полного морфологического регресса после неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ (рис. 1).

При использовании математической модели компьютерная программа определяет вероятность достижения полного морфологического регресса после неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом HER2-позитивного РМЖ. При проведении расчетов были получены значения от 0 до 1. Компьютерная программа выдает два варианта решения в зависимости от полученных значений: высокую либо низкую вероятность достижения полного морфологического регресса.

Программа для ЭВМ «Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста» после неoadъювантной химиотерапии» запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017660827 от 27.09.2017).

Прогнозирование эффективности лечения с персонализированным подходом для каждого пациента по данным многочисленных современных исследований является наиболее актуальной задачей современной онкологии [3, 7, 14, 15]. Решение данной задачи позволит существенно повысить эффективность лечения, оптимизируя экономические затраты [6, 14].

По данным проведенного исследования можно считать, что разработанная программа обеспечивает автоматизацию и систематизацию расчета достижения полного морфологического регресса

Рисунок 1. Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом первично-операбельного рака молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста после неoadъювантной химиотерапии

Figure 1. Modelling of complete morphological regression in primary operable EGFR-expressing BC under neoadjuvant chemotherapy

до проведения неoadъювантной таргетной химиотерапии и может быть использована в клинической практике для составления оптимальной схемы лечения пациентов с диагнозом первично-оперательного HER2-позитивного РМЖ.

Заключение

Таким образом, разработанная в условиях Самарского областного клинического онкологического диспансера математическая модель и компьютерная программа для ЭВМ при высоких диагностических значениях чувствительности 92 %, специфичности 97,33 % и точности 93,21 % позволяет рассчитать риск достижения полного морфологического регресса до проведения неoadъювантной химиотерапии. В результате данная разработка дает возможность правильно подобрать схему лечения больных с диагнозом первично-оперательного HER2-позитивного РМЖ.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Semsarzadeh N.N., Tadisina K.K., Maddox J., Chopra K., Singh D.P. Closed incision negative-pressure therapy is associated with decreased surgical-site infections: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(3):592–602. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001519
- Suh H., Lee A.Y., Park E.J., Hong J.P. Negative pressure wound therapy on closed surgical wounds with dead space: animal study using a swine model. *Ann Plast Surg.* 2016;76(6):717–22. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000231
- Pachowsky M., Gusinde J., Klein A., Lehl S., Schulz-Drost S., Schlechtweg P., et al. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36(4):719–22. DOI: 10.1007/s00264-011-1321-8
- de Glas N.A., Kiderlen M., Bastiaannet E., de Craen A.J., van de Water W., van de Velde C.J., et al. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(2):561–9. DOI: 10.1007/s10549-013-2462-9
- Schoormans D., Czene K., Hall P., Brandberg Y. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in breast cancer survivors and controls. *Acta Oncol.* 2015;54(5):727–34. DOI: 10.3109/0284186X.2014.998277
- Chen J.Y., Huang Y.J., Zhang L.L., Yang C.Q., Wang K. Comparison of oncoplastic breast-conserving surgery and breast-conserving surgery alone: a meta-analysis. *J Breast Cancer.* 2018;21(3):321–9. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.e36
- Galimberti V., Morigi C., Bagnardi V., Corso G., Vicini E., Fontana S.K.R., et al. Oncological outcomes of nipple-sparing mastectomy: a single-center experience of 1989 patients. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(13):3849–57. DOI: 10.1245/s10434-018-6759-0
- Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. *Med Monatsschr Pharm.* 2017;40(2):55–64. PMID: 29952495
- Song E., Hu H. (eds.). *Translational research in breast cancer: biomarker diagnosis, targeted therapies and approaches to precision medicine.* Singapore: Springer; 2017. 418 p.
- Pitman J.A., McGinty G.B., Soman R.R., Drotman M.B., Reichman M.B., Arleo E.K. Screening mammography for women in their 40s: the potential impact of the American cancer society and U.S. preventive services task force breast cancer screening recommendations. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(3):697–702. DOI: 10.2214/AJR.16.17759
- Mina L.A., Storniolo A.M., Kipfer H.D., Hunter C., Ludwig K.K. *Breast Cancer Prevention and Treatment.* Springer; 2016. 110 p.
- Ring A., Parton M. (eds.) *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment.* Cham:Springer; 2016. 114 p.
- Practice bulletin No. 164: diagnosis and management of benign breast disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):e141–56. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001482
- Yamamoto S., Suga K., Maeda K., Maeda N., Yoshimura K., Oka M. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional computed tomography-lymphography: a 12-year study. *Breast Cancer.* 2016;23(3):456–62. DOI: 10.1007/s12282-015-0584-0
- Xu Y., Bai X., Chen Y., Jiang L., Hu B., Hu B., et al. Application of real-time elastography ultrasound in the diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):10234. DOI: 10.1038/s41598-018-28474-y