

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-47-49

**Цитирование:** Орлов А. Е., Козлов С. В., Савельев В. Н., Ткачев М. В., Борисов А. П. Расчет эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:47-49

## Расчет эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы

А.Е. Орлов, С.В. Козлов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев, А.П. Борисов

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

**Резюме:** В работе описан принцип создания математической модели и программы для ЭВМ по расчету эффективности неoadъювантной химиотерапии с включением антракциклинов у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы. Данное исследование проведено в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере на основе статистической обработки результатов лечения 98 пациентов. Предложенная математическая модель и программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017660720 от 25.09.2017) позволяет с высокими показателями точности, чувствительности и специфичности определить эффективность химиотерапии, что возможно использовать для выработки схемы лечения больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, трижды негативный рак, математическая модель, программа для ЭВМ

### Введение

В современной клинической практике выбор тактики лечения больных с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) базируется на стадии заболевания и биологическом подтипе опухоли [1]. При этом трижды негативный РМЖ встречается в 15–25% случаев, преимущественно у женщин в возрасте от 30 до 50 лет [2, 3]. Особенностью данного биологического подтипа опухоли заключается в том, что отсутствие экспрессии к рецепторам стероидных гормонов и Her-2/Neu делает необоснованным проведение гормонотерапии и таргетной терапии Трастазумабом [4]. Таким образом, наряду с хирургическим основным методом системного лечения данной категории пациентов является химиотерапия. Химиотерапия в неoadъювантном режиме у больных с трижды негативным РМЖ применяется при второй и третьей стадии заболевания [5].

Цель исследования – разработать математическую модель и программу для ЭВМ по расчету эффективности неoadъювантной химиотерапии с включением антракциклинов у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ.

### Методы

Проведено исследование результатов неoadъювантной химиотерапии по схеме с включением антракциклинов у 98 больных с диагнозом трижды негативный РМЖ.

Средний возраст больных  $51,43 \pm 5,14$  лет. У 80 (81,63%) пациентов диагностирована 2-я стадия заболевания, у 18 (18,37%) – 3-я стадия. У 51 (52,04%) больного уровень экспрессии Ki-67 в биопсийном материале опухолевой ткани превышал 20%, у 47 (47,96%) был менее 20%. Пациентам в неoadъювантном режиме проведено 4–8 циклов химиотерапии, после чего выполнена операция.

Наиболее достоверным методом, определяющим ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию, является гистологическое исследование. В исследовании проводился поиск наиболее значимых факторов, влияющих на ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию, на основании которого построена математическая модель.

В основе математической модели лежит множественная линейная регрессия, которая предполагает, что зависимая переменная является линейной функцией независимых переменных:  $F = K_0 + K_1 X_1 + K_2 X_2 + \dots + K_n X_n$ , где  $F$  – зависимая переменная,  $K_0$  – константа,  $K_1, K_2, \dots, K_n$  – коэффициенты регрессии,  $X_1, X_2, \dots, X_n$  – предикторы.

Для определения достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени была создана модель бинарной логистической регрессии, в которой возможно исследовать зависимость дихотомической переменной от предикторов.

Базовая модель логистической регрессии выглядит следующим образом:  $P = 1 / (1 + e^{-F})$ , где  $P$  – вероятность того, что произойдет интересующее событие,  $e = 2,71$  (основание натуральных логарифмов),  $F$  – формула множественной линейной регрессии.

**Таблица 1.** Параметры математической модели для определения эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ

предикторы	X	коэффициент регрессии K	значение коэффициента K	статистическая ошибка	статистика Вальда	степень свободы	P
Размер первичной опухоли	X1	K1	-4,124	1,813	7,873	1	0,021
Поражение регионарных лимфоузлов	X2	K2	-0,153	,012	4,247	1	0,049
Уровень экспрессии Ki-67	X3	K3	1,782	,013	3,579	1	0,039

В модель были включены 98 пациентов с диагнозом трижды негативный РМЖ II–III стадии, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия по схеме AC. Создание математической модели было направлено на определение патоморфоза 3–4 степени по данным гистологического исследования удаленного препарата. Кодировка результатов проводилась следующим образом: патоморфоз 1–2 степени по данным гистологического исследования – 0; патоморфоз 3–4 степени по данным гистологического исследования – 1. В модель в качестве предикторов включены: возраст, размер молочной железы, гистологическая форма рака молочной железы, гистологическая дифференцировка, размер первичной опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, уровень экспрессии Ki-67, число курсов химиотерапии.

## Результаты

В данном исследовании математическая модель построена в модуле логистической регрессии с помощью алгоритма Вальда. Проводилось пошаговое исключение в программе SPSS 10.0. При использовании данного метода изначально брались в расчет все восемь предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель.

В результате была получена модель, включающая три наиболее значимых предиктора ( $X_1$ – $X_3$ ), влияющих на эффективность химиотерапии:  $X_1$  – размер первичной опухоли,  $X_2$  – поражение регионарных лимфоузлов,  $X_3$  – уровень экспрессии Ki-67.

Параметры математической модели для определения эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ представлены в табл. 1.

При проверке значимости при помощи статистики Вальда установлено, что все три предиктора статистически отличаются от 0. Число степеней свободы в данном случае равно 1 при проверке гипотезы равенства нулевого коэффициента обычной либо индексной переменной, а для категориальной переменной равно числу значений без единицы (числу соответствующих индексных переменных). В табл. 1 критерий значимости предикторов был на уровне 5%, математическая модель, рассчитываемая по формуле:  $P=1/(1+e^{-F})$ , где  $F=K_0+K_1X_1+K_2X_2+K_3X_3$ .

Конечный вид математической модели для определения эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ выглядит следующим образом:  $P=1/(1+2,71^{-F})$ , где  $F=4,56-4,1X_1-0,15X_2+1,78X_3$ .

Порог отсечения для данной математической модели составляет 0,5. При результатах  $P \geq 0,5$  эффективность неoadъювантной химиотерапии высока, при  $P < 0,5$  – низкая эффективность неoadъювантной химиотерапии.

Из 98 больных на основании расчетов математической модели можно было прогнозировать следующее. Среди 43 больных эффективность подтверждена по данным гистологического исследования у 40 пациентов (истинноположительный результат – ИПР), оставшиеся 3 составили ложноположительный результат (ЛПР). Достижение 1–2 степени лечебного патоморфоза зафиксировано в 56 наблюдениях, из них у 4 пациентов – по данным гистологического исследования (ложноотрицательный результат – ЛОР), у остальных 52 – истинноотрицательный результат (ИОР). Учитывая полученные данные, была просчитана чувствительность, специфичность и точность данной математической модели при точке отсечения 0,5.

Чувствительность =  $(ИПР / (ИПР + ЛОР)) \times 100 = 40 / (40 + 4) \times 100 = 90,91\%$ .

Специфичность =  $(ИОР / (ИОР + ЛПР)) \times 100 = 52 / (52 + 3) \times 100 = 94,55\%$ .

Точность =  $(ИПР + ИОР) / (ИПР + ЛПР + ЛОР + ИОР) \times 100 = (40 + 52) / (40 + 3 + 4 + 52) \times 100 = 93,88\%$ .

При точке отсечения, равной 0,5, для математической модели в целом была правильно определена степень лечебного патоморфоза 93,88% от больных и 90,91% от тех, у кого 3–4 степень лечебного патоморфоза.

На основании полученной данной математической модели была создана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа, позволяющая рассчитать эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом РМЖ (рис. 1).

Используя математическую модель, программа рассчитывала эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы. При проведении расчетов были получены значения от 0 до 1. Компьютерная программа предлагала два варианта решения в зависимости от полученных значений, высокую либо низкую вероятность эффективности неoadъювантной химиотерапии.

**Рисунок 1.** Свободное окно для ввода информации в компьютерной программе расчета эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы

Программа «Расчет эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы» запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017660720 от 25.09.2017).

ифичности 94,55% и точности 93,88% позволяет определить эффективность неoadъювантной химиотерапии по схеме с включением антрациклинов. В результате данная разработка дает возможность правильно подобрать схему лечения больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы.

## Обсуждение

Согласно исследованию Giladi A.M., Chung K.C., Aliu O. (2015) [1], выбор тактики лечения больных с диагнозом РМЖ базируется на стадии заболевания и биологическом подтипе опухоли, в нашем исследовании мы учли данный факт и создали математическую модель для выработки схемы лечения. Разработанная в условиях Самарского областного клинического онкологического диспансера математическая модель и компьютерная программа для ЭВМ при высоких диагностических значениях чувствительности 90,91%, специ-

## Литература • References

1. Giladi A.M., Chung K.C., Aliu O. Changes in use of autologous and prosthetic postmastectomy reconstruction after Medicaid expansion in New York state. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: 1: 53–62.
2. Offodile A.C., Tsai T.C., Wenger J.B., et al. Racial disparities in the type of postmastectomy reconstruction chosen. *J Surg Res* 2015; 195: 1: 368–376.
3. Preminger B.A., Trencheva K., Chang C.S., et al. Improving access to care: breast surgeons, the gatekeepers to breast reconstruction. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 3: 270–276.
4. Shippee T.P., Kozhimannil K.B., Rowan K. et al. Health insurance coverage and racial disparities in breast reconstruction after mastectomy. *Women's Health Issues* 2014; 24: 3: 261–269.
5. Yang R.L., Newman A.S., Reinke C.E. et al. Racial disparities in immediate breast reconstruction after mastectomy: impact of state and federal health policy changes. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2: 399–406.