

Оценка результатов неoadъювантного лечения пациенток с HER2-позитивным подтипом рака молочной железы

О.И. Каганов^{1,2}, А.К. Орлова², М.В. Ткачев^{1,2*}

¹Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара, Россия;

²Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Реферат

Актуальность. У женщин рак молочной железы — наиболее распространённая злокачественная опухоль. На основании современных клинических рекомендаций при HER2-позитивном типе роста опухоли возможно проведение предоперационной химиотерапии для дальнейшего выполнения органосохранных операций. Однако в настоящий момент не разработана прогностическая шкала оценки неoadъювантного лечения.

Цель. Создать математическую модель, на основе которой разработана компьютерная программа по определению вероятности эффективности неoadъювантного лечения у пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» для дальнейшего выполнения органосохранных операций.

Материал и методы исследования. В Самарском областном клиническом онкологическом диспансере выполнено спланированное ретроспективное исследование, в котором проведена оценка результатов комбинированного лечения 93 больных с диагнозом «рак молочной железы с HER2-позитивным подтипом роста опухоли» с выполнением органосохранных операций. Возраст больных был от 31 до 62 лет, средний возраст $47,11 \pm 9,78$ года. У 3 (15,53%) пациенток диагностирована I стадия заболевания согласно системе TNM, у 90 (84,47%) — II стадия. Проводили поиск статистически значимых предикторов достижения морфологического регресса в результате предоперационной химиотерапии.

Результаты. Математическая модель создана в модуле логистической регрессии согласно алгоритму Вальда. С помощью программы SPSS 10.0 выполнялось пошаговое исключение предикторов. В результате проведения многофакторного анализа создана математическая модель и соответствующая программа для электронно-вычислительной машины «Расчёт достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом “первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста” после неoadъювантной химиотерапии». В дальнейшем оценка эффективности данной программы сопоставлена с результатами лечения 206 больных.

Вывод. Благодаря созданию математической модели и компьютерной программы появилась возможность персонализированного выбора наиболее эффективной схемы лечения пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» в зависимости от исходных характеристик опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, HER2-позитивный подтип, органосохранные операции, математическая модель, морфологический регресс, компьютерная программа.

Для цитирования: Каганов О.И., Орлова А.К., Ткачев М.В. Оценка результатов неoadъювантного лечения пациенток с HER2-позитивным подтипом рака молочной железы. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):587–591. DOI: 10.17816/KMJ2022-587.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-587

Evaluation of the results of neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive breast cancer subtype

O.I. Kaganov^{1,2}, A.K. Orlova², M.V. Tkachev^{1,2*}

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

*Для переписки: m9277477577@mail.ru

Поступила 03.12.2021; принята в печать 18.02.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: m9277477577@mail.ru

Submitted 03.12.2021; accepted 18.02.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. In women, breast cancer is the most common malignant tumor. Based on current clinical guidelines for HER2 positive tumor growth, it is possible to carry out preoperative chemotherapy for further organ-preserving operations. However, a prognostic scale for assessing neoadjuvant treatment has not yet been developed.

Aim. To create a mathematical model on the basis of which a computer program was developed to determine the likelihood of the neoadjuvant treatment effectiveness in patients diagnosed with HER2 positive breast cancer for further organ-preserving operations.

Material and methods. A planned retrospective study was performed at the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary to assess the results of combined treatment of 93 patients diagnosed with breast cancer with HER2-positive tumor growth subtype with organ-preserving operations. The age of the patients was from 31 to 62 years, the mean age was 47.11 ± 9.78 years. Three (15.53%) patients were diagnosed with stage I of the disease according to the TNM system, and 90 (84.47%) — with stage II. A search for statistically significant predictors of achieving morphological regression as a result of preoperative chemotherapy was carried out.

Results. The mathematical model was created in the logistic regression module according to Wald's algorithm. Using SPSS 10.0, stepwise exclusion of predictors was performed. As a result of the multivariate analysis, a mathematical model and the corresponding program for the electronic computer “Calculation of the achievement of complete morphological regression in patients diagnosed with primary operable breast cancer with epidermal growth factor receptors” after neoadjuvant chemotherapy were created. In the future, the evaluation of the effectiveness of this program was compared with the results of 206 patients' treatment.

Conclusion. The creation of a mathematical model and a computer program made it possible to personalize the most effective treatment regimen for patients diagnosed with HER2 positive breast cancer, depending on the initial characteristics of the tumor.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, HER2 positive subtype, organ-preserving operations, mathematical model, morphological regression, computer program.

For citation: Kaganov OI, Orlova AK, Tkachev AK. Evaluation of the results of neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive breast cancer subtype. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):587–591. DOI: 10.17816/KMJ2022-587.

Актуальность

По данным Semsarzadeh и соавт. (2015), рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных опухолей у женщин [1]. По данным современной литературы, риск заболевания сохраняется у каждой восьмой женщины [2].

В настоящее время изучено пять типов РМЖ: люминальный А и В, HER2-позитивный люминальный, HER2-позитивный не люминальный и трижды негативный [3–5]. HER2-позитивные опухоли характеризуются гиперэкспрессией белка HER2/Neu (опухолью с рецепторами эпидермального фактора роста) [6]. Данный подтип роста опухоли РМЖ наиболее характерен для пациенток в возрастной группе от 30 до 60 лет [7, 8].

De Glas и соавт. (2013) придерживаются мнения, что один из компонентов лекарственного лечения пациенток с данным биологическим подтипом — терапия трастазумабом [9]. На основании современных клинических рекомендаций при HER2-позитивном типе роста опухоли возможно проведение предоперационной химиотерапии для дальнейшего выполнения органосохранных операций [10–12]. Однако в настоящий момент не разработана прогностическая шкала оценки неoadъювантного лечения [13, 14].

Цель

Цель исследования — создать математическую модель, на основе которой разработана компьютерная программа по определению вероятности эффективности неoadъювантного лечения у пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» для дальнейшего выполнения органосохранных операций.

Материал и методы исследования

В Самарском областном клиническом онкологическом диспансере выполнено спланированное ретроспективное исследование, в котором проведена оценка результатов комбинированного лечения 93 больных с диагнозом «РМЖ с HER2-позитивным подтипом роста опухоли» с выполнением органосохранных операций. Возраст больных был от 31 до 62 лет, средний возраст $47,11 \pm 9,78$ года. У 3 (15,53%) пациенток диагностирована I стадия заболевания согласно системе TNM¹, у 90 (84,47%) — II стадия. Проведён анализ показателей Ki-67 перед проведением комбинированного лечения: у 54 (58,065%) пациенток он превышал 20%, у 39 (41,935%) был менее 20%. Всем пациенткам

¹ TNM [от Tumor — опухоль, Node — узел (лимфатический), Metastasis — метастазы] — классификация опухолей.

Таблица 1. Показатели математической модели

Предикторы	X	Коэффициент регрессии B	Значение коэффициента B	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость
Показатели EGFR1	X ₁	B ₁	-10,324	2,013	5,234	1	0,021
Показатели тимидинфосфорилазы	X ₂	B ₂	5,741	0,019	5,536	1	0,048
Показатели Ki-67	X ₃	B ₃	11,308	0,021	4,213	1	0,042
Показатели VEGFR-2	X ₄	B ₄	-5,401	0,012	4,317	1	0,03

в предоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии по схеме AC (доксорубин + циклофосфамид) и 4 курса с включением трастузумаба.

Следующим этапом выполнено оперативное лечение 93 пациенток с определением эффективности неoadъювантной терапии. Для этого проводили обязательное гистологическое исследование с анализом морфологического регресса удалённой опухолевой ткани, который по литературным данным коррелирует с показателями общей выживаемости у больных с диагнозом РМЖ [11].

Проводили анализ значимых предикторов достижения морфологического регресса в ходе предоперационной химиотерапии на опухоль у 93 больных в модуле «Логистическая регрессия» по алгоритму Вальда с пошаговым исключением [12].

Создана математическая модель на основе линейной регрессии:

$$Q=B_0+B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_nX_n,$$

где Q — зависимая переменная; B₀ — константа; B₁, B₂, ... B_n — коэффициенты регрессии; X₁, X₂, ... X_n — предикторы.

Для анализа вероятности полного морфологического регресса у пациенток после предоперационной химиотерапии была разработана модель бинарной логистической регрессии, проводилось исследование зависимости дихотомической переменной от определённых предикторов.

Исходная модель логистической регрессии представляет собой следующее:

$$A=1/1+e^{-Q},$$

где A — вероятность события; e=2,71 — основание натуральных логарифмов; Q — формула линейной регрессии.

Для поиска значимых предикторов анализировали степень морфологического регресса после проведённой химиотерапии. Кодировка результатов: 1 — полный морфологический регресс; 0 — неполный морфологический регресс. Исходные предикторы: возраст пациентки, раз-

мер молочной железы, гистологическая форма, дифференцировка, размер первичной опухоли, поражение лимфатического коллектора, показатели Ki-67, тимидинфосфорилазы, EGFR1, VEGFR-2.

Результаты и обсуждение

Математическая модель создана в модуле логистической регрессии согласно алгоритму Вальда. С помощью программы SPSS 10.0 выполнялось пошаговое исключение предикторов. Изначально анализировались предикторы, которые затем исключались в результате статистической обработки. Итоговая математическая модель содержала следующие предикторы: X₁ — показатели EGFR1 (трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста α, амфирегулином); X₂ — показатели тимидинфосфорилазы; X₃ — показатели Ki-67 (маркёр пролиферативной активности опухолевой клетки); X₄ — показатели VEGFR-2 (рецептор эндотелиальных клеток) [12].

Показатели математической модели отражены в табл. 1.

Выполнена оценка значимости соответствующих предикторов с помощью алгоритма Вальда, в ходе которой стало известно, что все четыре предиктора статистически отличались от 0, число степеней свободы в данном случае соответствовало 1.

В результате итоговый вид математической модели выглядит следующим образом:

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

где Q=5,38-10,324X₁+5,741X₂+11,308X₃-5,401X₄.

Порог отсечения для данной модели составляет 0,5. Так, при показателях A ≥ 0,5 достигается высокая вероятность морфологического регресса, при A < 0,5 — низкая.

В дальнейшем данная математическая модель протестирована на прогнозируемом результате лечения 206 больных с диагнозом «HER2-позитивный РМЖ»: у 50 пациенток эффективность подтверждена по результатам гистологического исследования: истинно поло-

жительный результат (ИП) диагностирован у 46 женщин, ложноположительный (ЛП) — у 4 пациенток. В 156 наблюдениях полный морфологический регресс отсутствовал: ложноотрицательный результат (ЛО) — у 10 женщин, истинно отрицательный результат (ИО) — у 146 пациенток. Рассчитаны показатели информативности математической модели [12].

$$\text{Чувствительность} = [\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})]\times 100 = 46/(46+4)\times 100 = 92\%.$$

$$\text{Специфичность} = [\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})]\times 100 = 146/(146+4)\times 100 = 97,33\%.$$

$$\text{Точность} = [(\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ЛП}+\text{ЛО}+\text{ИО})]\times 100 = (46+146)/(46+6+10+146)\times 100 = 93,21\%.$$

На основе данной модели разработана компьютерная программа, которая даёт возможность рассчитать вероятность полного морфологического регресса в результате предоперационной химиотерапии у больных с HER2-положительным РМЖ [12].

В результате использования разработанной математической модели и компьютерной программы появилась возможность определять вероятность достижения полного морфологического регресса в ходе предоперационной химиотерапии у больных с диагнозом «HER2-положительный РМЖ». Компьютерная программа отражает два варианта решения в зависимости от итоговых значений. При «высокой» вероятности достижения полного морфологического регресса, на основании подсчёта компьютерной программой, обосновано назначение предоперационной химиотерапии, при «низкой» проведение химиотерапии не обосновано.

Компьютерная программа «Расчёт достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом “первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста” после неoadьювантной химиотерапии» запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (свидетельство №2017660827 от 27.09.2017) [15].

Вывод

Благодаря созданию математической модели и компьютерной программы появилась возможность персонализированного выбора наиболее эффективной схемы лечения пациенток с диагнозом «HER2-положительный рак молочной железы» в зависимости от исходных характеристик опухоли.

Участие авторов. О.И.К. — концепция и дизайн исследования; А.К.О. — обзор литературы, сбор

и обработка материалов; М.В.Т. — анализ полученных данных, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semsarzadeh NN, Tadisina KK, Maddox J. Closed incision negative-pressure therapy is associated with decreased surgical-site infections: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:592–602. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001519.
2. Suh H, Lee AY, Park EJ. Negative pressure wound therapy on closed surgical wounds with dead space: animal study using a swine model. *Ann Plast Surg.* 2016;76:717–722. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000231.
3. Pachowsky M, Gusinde J, Klein A. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36:719–722. DOI: 10.1007/s00264-011-1321-8.
4. Maksimenko J. Prognostic role of BRCA1 mutation in patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2014;7(1):278–284. DOI: 10.3892/ol.2013.1684.
5. Jhan JR, Andrechek ER. Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy. *Pharmacogenomics.* 2017;18 (17):1595–1609. DOI: 10.2217/PGS-2017-0117.
6. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;1(15):4429–4434. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
7. 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 Oncologica.* 2015;54:727–734. DOI: 10.3109/0284186X.2014.998277.
8. De Glas NA, Kiderlen M, Bastiaannet E. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:561–569. DOI: 10.1007/s10549-013-2462-9.
9. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Снежко Т.А., Страхова Л.К., Абрамова Н.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Саманева Н.Ю., Светицкая Я.В., Тишина А.В. Гормоно-положительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. *Южно-российский онкологический журнал.* 2020;1(2):46–51. [Vladimirova LY, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, Kalabanova EA, Samanewa NYu, Svetitskaya YaV, Tishina AV. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian journal of cancer.* 2020; 1(2):46–51. (In Russ.)] DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-6.
10. Lebert JM, Lester R, Powell E. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;1(25):142–150. DOI: 10.3747CO.25.3954.
11. Хакимова Ш.Г., Зикиряходжаев А.Д. Выбор метода реконструкции у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021;10(4):53–58. [Khakimova ShG, Zikiryakhodzhayev AD. Choice for a reconstruction method in breast cancer patients. *PA Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(4):53–58. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog20211004153.
12. Шкурников М.Ю., Каприн А.Д. Роль интерактивных взаимодействий в формировании резистентно-

сти к тамоксифену рака молочной железы: новые подходы к поиску механизмов патогенеза. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):80–85. [Shkurnikov MYu, Kaprin AD. The role of interactomic interactions in tamoxifen-resistant breast cancer: new approaches to searching for the mechanisms of pathogenesis. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):80–85. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog2020906180.

13. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietsch JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;1(121):8–16. DOI: 10.1002/CNCR.28914.

14. 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. [Orlov AE, Kaganov OI, Saveliev VN, Tkachev MV, Borisov AP, Kruglova PL. A Mathematical Model for Complete Morphological Regression in Primary Operable HER2-Positive Breast

Cancer. Kreativnaya hirurgiya i onkologiya. 2021;11(1):5–9. (In Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9.

15. Ткачев М.В., Морякин И.Н., Савельев В.Н. Расчёт достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста после неoadъювантной химиотерапии. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017660827 от 27.09.2017. [Tkachev MV, Mor'yakin IN, Savel'ev VN. *Raschet dostizheniya polnogo morfologicheskogo regressa u bol'nyh s diagnozom pervichno-operabel'nyy rak molochnoy zhelezy s retseptorami epidermal'nogo faktora rosta posle neoad'yuvantnoy khimioterapii*. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM No. 2017660827 from 27.09.2017. (Calculation of achieving complete morphological regression in patients diagnosed with primary operable breast cancer with epidermal growth factor receptors after neoadjuvant chemotherapy. Certificate of state registration of the computer program No. 2017660827 dated September 27, 2017.) (In Russ.)]

Сведения об авторах

Каганов Олег Игоревич, докт. мед. наук, доц., зам. глав. врача по научной работе, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; зав. каф., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; okaganov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Орлова Анастасия Константиновна, студ., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; tkachevmv@samaraonko.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6863-9968>

Ткачев Максим Валерьевич, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение (общая онкология), ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; асс., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; m9277477577@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Author details

Oleg I. Kaganov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Chief Physician for Research, Samara Clinical Oncological Dispensary; Head of Depart., Depart. of Oncology, Samara State Medical University, Samara, Russia; okaganov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Anastasiya K. Orlova, Stud., Samara State Medical University, Samara, Russia; tkachevmv@samaraonko.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6863-9968>

Maksim V. Tkachev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Department (General Oncology), Samara Clinical Oncological Dispensary; Assistant, Depart. of Oncology, Samara State Medical University, Samara, Russia; m9277477577@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4183-0647>