



Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии

А.Х. Исмагилов¹, А.С. Ванесян², Д.Р. Хузина³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

²Клиника «Креу Бланка»; Испания, 08034 Барселона, ул. Джозеп Виченс Фуа, 71;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29

Контакты: Анна Спартаковна Ванесян anna_vanesyan@yahoo.com

Цель работы — разработка прогностической модели на основании бинарной регрессии с целью определения вероятности прогрессирования рака молочной железы I клинической стадии.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 385 больных раком молочной железы стадии T1N0M0. Минимальный период наблюдения за пациентами составил 120 мес, максимальный — 256 мес, средний — 191 ± 36 мес (16 ± 3 года). При помощи прямого пошагового отбора (бинарная регрессия) были отобраны наиболее значимые прогностические факторы, на основании которых построена прогностическая модель «Алгоритм оценки риска рецидивирования карциномы молочной железы».

Результаты. За исследуемый период рецидив рака молочной железы I стадии был зарегистрирован у 67 пациенток, что составило 17,4 % от общей когорты. Путем бинарной регрессии были отобраны 5 прогностических факторов: степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/neu и амплификация Ki-67. Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру и пропорциональных рисков Кокса показал влияние каждого из отобранных факторов на безрецидивную выживаемость. Сравнительный анализ с другими существующими моделями продемонстрировал, что разработанная нами прогностическая модель уступает Adjuvant!Online только в плане чувствительности (85 % против 95 %), но при этом превосходит по специфичности (58 % против 38 %), PPV (69 % против 63 %) и AUC (84 % против 70 %).

Выводы. При раке молочной железы I стадии наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на частоту рецидивирования, являются степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/neu и амплификация Ki-67. Алгоритм оценки риска рецидивирования карциномы молочной железы I клинической стадии способен с чувствительностью 84 % и специфичностью 58 % ($p < 0,05$) прогнозировать риск прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностическая модель, риск рецидивирования рака

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хузина Д.Р. Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):14–22. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22.

Development of the predictive model for I stage breast cancer

A. Kh. Ismagilov¹, A. S. Vanesyan², D. R. Khuzina³

¹Kazan State Medical Academy — branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Healthcare Russia; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia;

²Clinic «Creu Blanca»; 71 Josep Vicens Foix St., Barcelona 08034, Spain;

³Tatarstan Regional Clinical Cancer Center; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia

Contacts: Anna Spartakovna Vanesyan anna_vanesyan@yahoo.com

Objective: development of a predictive model based on binary regression to determine the likelihood of progression of I stage breast cancer.

Materials and methods. A retrospective analysis of data of 385 patients with T1N0M0 stage breast cancer was performed. The minimum follow-up period was 120 months and the maximum made 256 months, with an average follow-up

of 191 ± 36 months (16 ± 3 years). Using a forward stepwise selection (binary regression), the most important prognostic factors were selected, on the basis of which the predictive model "Risk Assessment Algorithm for Recurrence of Breast Carcinoma" was constructed.

Results. During the study period, recurrence of stage I breast cancer was reported in 67 patients, representing 17.4 % of the total cohort. Five prognostic factors were selected by binary regression: grade, histological type, estrogen receptor expression, HER2/neu overexpression and Ki-67 amplification. Kaplan–Meier analysis and Cox proportional hazards method demonstrated the influence of each of the selected factors on disease-free survival. Comparative analysis with other existing models showed that our prognostic model is inferior to Adjuvant! Online in terms of sensitivity (85 % versus 95 %). However, it is superior in specificity (58 % versus 38 %), PPV (69 % versus 63 %) and AUC (84 % versus 70 %).

Conclusions. In I stage breast cancer, factors such as grade, histological type, estrogen receptor expression, HER2/neu overexpression and Ki-67 amplification are the most significant predictive factors influencing recurrence rates. The algorithm for assessing the risk of recurrence of stage I breast cancer can predict the risk of tumour progression with a sensitivity of 84 % and a specificity of 58 % ($p < 0.05$).

Key words: breast cancer, predictive model, risk of recurrence

For citation: Ismagilov A.Kh., Vanesyan A.S., Khuzina D.R. Development of the predictive model for I stage breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22.

Введение

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) в течение последних 2 десятилетий, примерно у 1/3 пациенток наблюдается прогрессирование заболевания. Ключом к пониманию данной проблемы, безусловно, является открытие молекулярных подтипов и различных патологических поведенческих линий рака в зависимости от генетического профиля и дополнительных иммуногистохимических характеристик [1, 2].

В соответствии с консенсусом Санкт-Галлена системная терапия РМЖ должна базироваться на вышеуказанных молекулярных подтипах [3]. Следовательно, с одной стороны, план системного лечения пациенток с ранними стадиями РМЖ в настоящее время основывается на молекулярном подтипе опухоли, а с другой стороны, мультигенные анализы выполняются в небольшом количестве больниц во всем мире, а путем иммуногистохимического анализа не всегда удается точно реконструировать тот или иной молекулярный подтип. Это еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего поиска прогностических факторов и разработки сложных многофункциональных алгоритмов, учитывающих все характеристики опухоли.

Целью настоящего исследования была разработка прогностической модели на основании бинарной регрессии с целью определения вероятности прогрессирования РМЖ I клинической стадии.

Материалы и методы

Клиническая характеристика пациенток. Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе результатов комплексного лечения РМЖ I клинической стадии на базе отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан г. Казани за период 1998–2008 гг. Далее за пациентками

наблюдали до 2019 г. включительно. Были исследованы данные 385 больных. Минимальный период наблюдения за пациентками составил 120 мес, максимальный – 256 мес, средний – 191 ± 36 мес (16 ± 3 года). Критерием включения в исследование служил РМЖ I стадии без наличия метастазов в региональных лимфатических узлах, критериями исключения – мужской пол, наличие мультицентрических очагов или синхронного рака.

Статистический анализ. Для оценки воздействия отдельных факторов на безрецидивную выживаемость были построены кривые Каплана–Мейера (*log-rank-тест*). Для оценки влияния прогностических факторов на безрецидивную выживаемость в совокупности применялась модель пропорциональных рисков Кокса, для статистической обработки – программные пакеты SPSS 16.0 (США) и Epi Info 7 (США). Таблица MS Excel была импортирована в указанные программы для последующего анализа. Признаком достоверности был принят двухсторонний $p = 0,05$.

Результаты

Базовые характеристики пациенток приведены в табл. 1. За исследуемый период рецидив РМЖ I стадии был зарегистрирован у 67 пациенток, что составило 17,4 % от общей когорты.

При изучении данных таблицы видно, что статистически достоверная разница ($p < 0,05$) обнаружена по опухолевому фактору, степени дифференцировки, гистологическому типу, экспрессии эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессии HER2/neu, амплификации Ki-67.

Для создания прогностической модели в рамках настоящего исследования мы выполнили анализ бинарной логистической регрессии. В качестве исследуемой переменной мы выбрали частоту рецидивирования, а в качестве зависимых переменных – переменные, указанные в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациенток с раком молочной железы I стадии

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients with stage I breast cancer

Показатель Parameter	Пациентки с рецидивами (n = 67) Patients with relapse (n = 67)	Пациентки без рецидивов (n = 318) Patients with no relapse (n = 318)	p
Возраст, лет Age, years	53,4 ± 9,7	52,9 ± 11,5	0,19
Туморальный фактор, n (%): Tumor, n (%): Tis (DCIS) Tis (Paget) T1mi T1a T1b T1c	0 0 0 1 (1,5) 8 (11,9) 58 (86,6)	8 (2,5) 4 (1,26) 1 (0,31) 13 (4,1) 78 (24,5) 214 (67,3)	0,008
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): G ₁ G ₂ G ₃	11 (16,4) 19 (28,4) 37 (55,2)	101 (31,8) 161 (50,6) 56 (17,6)	0,00001
Гистотип, n (%): Histological type, n (%): Tis апокринный рак apocrine cancer инфильтрирующий протоковый рак без дополнительных указаний invasive ductal carcinoma of no special type инфильтрирующий дольковый рак без дополнительных указаний invasive lobular carcinoma of no special type тубулярный tubular муцинозный mucinous комедокарцинома comedocarcinoma криброзный cribriform медулярный medullary метапластический metaplastic нейроэндокринный neuroendocrine цистаденокарцинома cystadenocarcinoma	0 2 (3,0) 7 (10,5) 42 (63,0) 4 (6,0) 2 (3,0) 2 (3,0) 0 0 2 (3,0) 0 0	10 (3,1) 3 (0,94) 109 (34,3) 97 (30,5) 20 (6,3) 15 (4,72) 25 (7,86) 5 (1,57) 21 (6,6) 1 (0,31) 4 (1,26) 8 (2,52)	0,00001

Статус ЭР, n (%): Status of ER, n (%): ЭР– ER– ЭР+ ER+	30 (44,8) 37 (55,2)	55 (17,3) 263 (82,7)	0,000006
Статус ПР, n (%): Status of PR, n (%): ПР– PR– ПР+ PR+	35 (52,2) 32 (47,8)	126 (39,6) 192 (60,4)	0,08
Статус HER2/neu, n (%): HER2/neu status, n (%): HER2/neu– HER2/neu+	44 (65,7) 23 (34,3)	274 (86,2) 44 (13,8)	0,003
Ki-67, %	41,2 ± 21,6	33,7 ± 21,9	0,01
Индекс массы тела Body mass index	27,6 ± 4,7	28,5 ± 4,7	0,13
Молекулярный подтип, n (%): Molecular subtype, n (%): люминальный А luminal A люминальный В luminal B HER2/neu-положительный HER2/neu-positive базальный basal	23 (34,3) 18 (26,9) 14 (20,9) 12 (17,9)	125 (39,3) 85 (26,7) 85 (26,7) 23 (7,2)	0,07
Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%): латеральная lateral медиальная medial неуточненная unknown центральная central	23 (34,3) 18 (26,9) 17 (25,4) 9 (13,4)	120 (37,7) 89 (28,0) 69 (21,7) 40 (12,6)	0,9

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы; ПР – прогестероновые рецепторы.

Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

В результате прямого пошагового отбора в окончательную модель вошли 5 переменных: степень дифференцировки (grade), гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/neu и амплификация Ki-67. В табл. 2 приведен последний шаг отбора.

При изучении таблицы следует обратить особое внимание на отношение шансов, которое указывает, насколько каждый фактор по отдельности может увеличить риск рецидивирования в данном случае. Вероятность наступления события для определенного

Таблица 2. Переменные, которые вошли в окончательное уравнение при бинарной логистической регрессии**Table 2.** Variables included in the final analysis (binary logistic regression)

Переменная Variable	B	p	Отно- шение шансов Odds ratio	95 % довери- тельный интер- вал для отно- шения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
				Ниж- ний Lower	Верх- ний Upper
Степень диффе- ренцировки: Differentiation grade:					
G ₁	-1,6	0	0,202	0,084	0,486
G ₂	-1,86	0	0,156	0,073	0,332
G ₃	1*	—	—	—	—
Статус ЭР: Status of ER:					
ЭР+	1*	—	—	—	—
ЭР+	1,204	0,001	3,33	1,68	6,61
ЭР—					
ЭР—					
Гистологический тип: Histological type:					
тубулярный tubular	1*	—	—	—	—
комедон comedo-	0,9	0,355	0,4	0,06	2,76
цистадено- карцинома cystadeno- carcinoma	-18,9	0,999	0	0	—
инфильтратив- ный протоковый и дольковый invasive ductal and lobular	23,7	0,999	1,9	0	-7,49
инфильтратив- ный протоковый invasive ductal	0,8	0,209	2,19	0,64	1,206
дольковый lobular	-1,3	0,087	0,28	0,065	-8,11
медулярный medullary	-18,7	0,998	0	0	9,88
муцинозный mucinous	0,1	0,919	1,11	0,15	—
другое other	0,6	0,516	1,77	0,32	—
Статус HER2/neu: HER2/neu status:					
HER2/neu—	1*	—	—	—	—
HER2/neu+	-40,1	0	0,987	0,942	0,995
Ki-67	0,002	0,011	1,020	1,002	1,024
Константа Constant	-0,99	0,124	0,37	—	—

Примечание. ЭР — эстрогеновые рецепторы. *Референсная величина.

Note. ER — estrogen receptors. *Reference value.

случая рассчитывается по формуле (логистическая функция):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где переменная z является мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели, и известна как logit .

$$z = b_1xX_1 + b_2xX_2 + \dots b_nxX_n + a,$$

где X_1 — значения независимых переменных, b_1 — коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии (см. табл. 2), a — константа.

Мы решили назвать нашу модель на основании 3 прогностических факторов акронимом «АРРКА-МЖ» («Алгоритм оценки риска рецидивирования карциномы молочной железы») для удобства дальнейшего использования в научной литературе.

С целью оценки прогностической силы «АРРКА-МЖ» мы построили ROC-кривую (receiver-operator characteristic curve — кривая операционных характеристик приемника) (рис. 1), при изучении которой становится очевидно, что модель обладает сильными прогностическими характеристиками, потому что кривая располагается намного выше биссектрисы (линии бесполезного прогноза). AUC (area under curve — площадь под кривой) составила 0,842 (0,787–0,897), чувствительность — 85 %, а специфичность — 58 % ($p < 0,0001$).

Далее при помощи анализа Каплана—Мейера мы изучили влияние вышеупомянутых факторов (степень дифференцировки (рис. 2), гистологический тип (рис. 3),

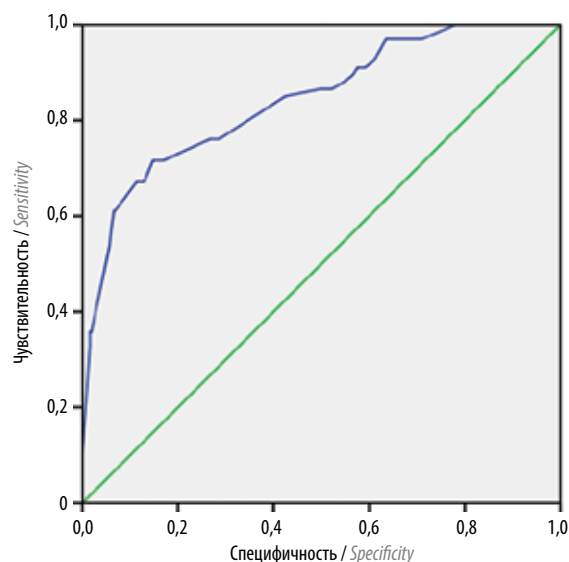


Рис. 1. ROC-кривая прогностической модели

Fig. 1. ROC curve of the prognostic model

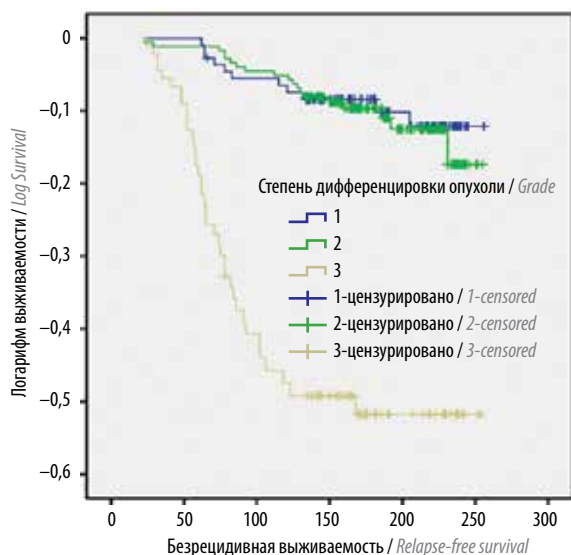


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Fig. 2. Relapse-free survival depending on tumor differentiation grade

экспрессия эстрогеновых рецепторов (рис. 4), гиперэкспрессия HER2/neu (рис. 5)) на безрецидивную выживаемость (*log-rank*).

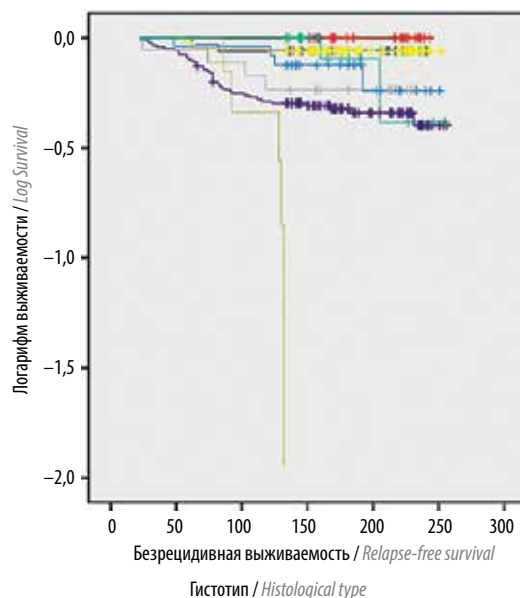
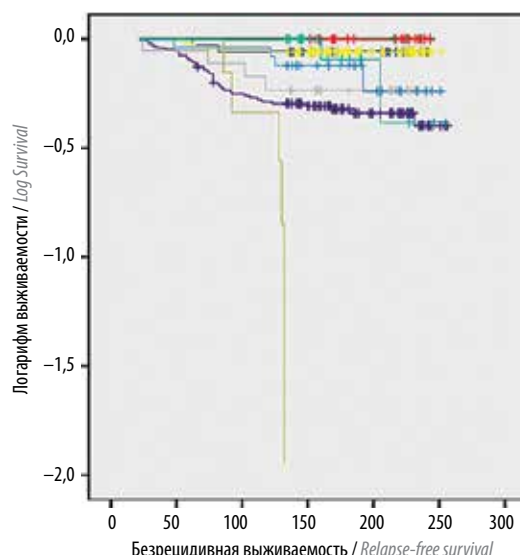
Из рис. 2 видно, что при высшей степени злокачественности (G_3) опухоли безрецидивная выживаемость значительно хуже ($p < 0,05$) по сравнению с низко- и умереннодифференцированными опухолями. Между низкой и умеренной степенью злокачественности статистическая разница недостоверна ($p > 0,05$).

На рис. 3 приведена безрецидивная выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли. Под категорией «Другое» объединены редкие гистотипы, такие как метапластическая карцинома, апокринная карцинома, нейроэндокринная карцинома, криброзный рак и т.д. Как видно из рис. 3, благоприятными с прогностической точки зрения являются дольковый и муцинозный гистотипы, а также цистаденокарцинома.

На рис. 4 приведена безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии эстрогеновых рецепторов, а на рис. 5 — безрецидивная выживаемость в зависимости от гиперэкспрессии рецепторов HER2/neu. При изучении рис. 4 становится очевидным, что при экспрессии эстрогеновых рецепторов безрецидивная выживаемость значительно лучше по сравнению с опухолями без экспрессии эстрогеновых рецепторов.

Как видно из рис. 6, для определения влияния амплификации Ki-67 на функцию безрецидивной выживаемости пришлось применить метод пропорциональных рисков Кокса, так как, в отличие от 4 предыдущих факторов (туморальный статус, степень дифференцировки, гистологический тип, гиперэкспрессия HER2/neu), данный фактор является непрерывной переменной.

Для определения совместного влияния степени дифференцировки, гистотипа и экспрессии эстрогено-



- Комедон / Comedocarcinoma
- Цистаденокарцинома / Cystadenocarcinoma
- Инфильтративный протоковый и дольковый рак / Invasive ductal and lobular carcinoma
- Инфильтративный протоковый рак / Invasive ductal carcinoma
- Инфильтративный дольковый рак / Invasive lobular carcinoma
- Дольковый рак / Lobular carcinoma
- Медуллярный рак / Medullary carcinoma
- Муцинозный рак / Mucinous carcinoma
- Другое / Other
- Цензурированный / Censored

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли

Fig. 3. Relapse-free survival depending on histological type of the tumor

вых рецепторов на безрецидивную выживаемость также был выполнен анализ при помощи модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 3).

При изучении табл. 3 становится очевидным, что основные тенденции влияния указанных факторов на безрецидивную выживаемость повторяют таковые в табл. 2 при влиянии данных факторов на частоту рецидивирования (бинарная регрессия). Например, при

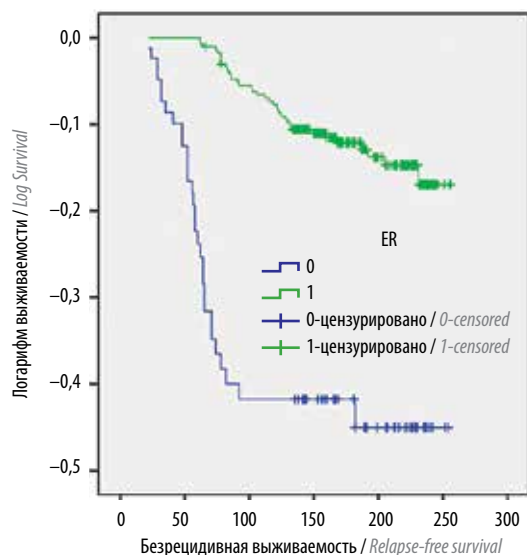


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии эстрогеновых рецепторов (0 – отсутствие или низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов, 1 – экспрессия эстрогеновых рецепторов)

Fig. 4. Relapse-free survival depending on the expression of estrogen receptors (0 – no or low expression of estrogen receptors, 1 – expression of estrogen receptors)

отрицательной экспрессии эстрогеновых рецепторов фактор Exp (B) , или отношение рисков, составляет 3,33, а Exp (B) , или отношение шансов, в модели Кокса – 3,12. Это значит, что отрицательная экспрессия эстрогеновых рецепторов увеличивает вероятность частоты рецидивирования в 3,33 раза. А в модели Кокса отношение рисков показывает, насколько увеличивается риск при увеличении фактора риска на единицу (в данном случае при отсутствии экспрессии, потому что наличие экспрессии – референсная точка), и при бинарной регрессии составляет 1,204 (см. табл. 2), а при изучении в модели пропорциональных рисков Кокса – 1,14 (см. табл. 3).

На рис. 7 приведено графическое изображение влияния указанных переменных на безрецидивную выживаемость.

Последним шагом мы решили сравнить прогностическую силу модели АРРКА-МЖ с таковыми известных моделей Adjuvant!Online [4] и NPI (Nottingham Prognostic Index – Ноттингемский прогностический индекс) [5] (рис. 8).

При составлении лепестковой диаграммы мы рассматривали следующие факторы: чувствительность, специфичность, PPV (положительная прогностическая значимость), NPV (отрицательная прогностическая значимость) и AUC (площадь под кривой). Как видно из диаграммы, худшими характеристиками в данном исследовании обладает NPI, а Adjuvant!Online превосходит нашу модель в плане чувствительности и уступает в специфичности. У всех 3 моделей наихудшие характеристики по специфичности, что, с одной сто-

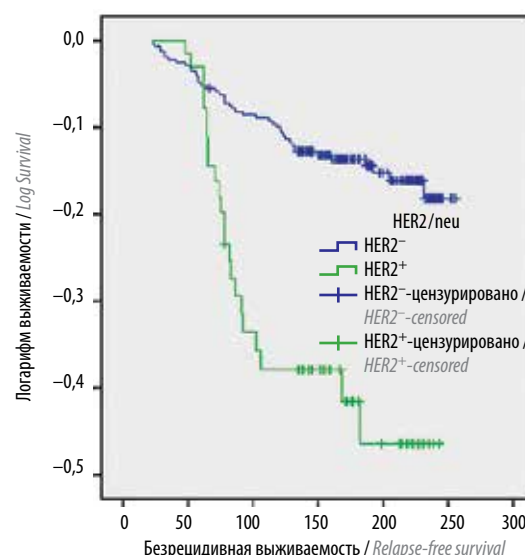


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от гиперэкспрессии рецепторов HER2/neu

Fig. 5. Relapse-free survival depending on HER2/neu overexpression

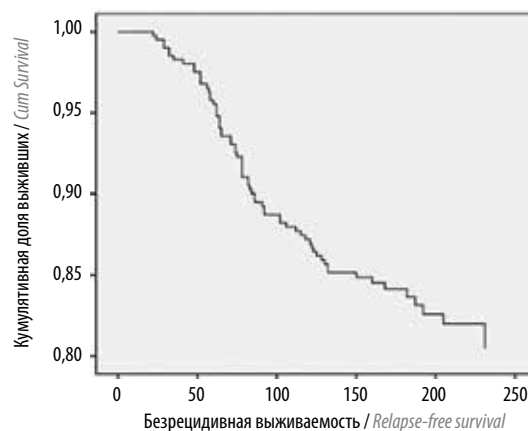


Рис. 6. Зависимость функции безрецидивной выживаемости от среднего значения фактора Ki-67 (35,008)

Fig. 6. Correlation between relapse-free survival and mean Ki-67 level (35,008)

роны, указывает на необходимость дальнейших исследований с целью более точной градации риска, а с другой стороны, во всех исследованиях по оценке риска рецидивирования приоритетной является именно чувствительность, т.е. выявление наибольшего числа пациентов с высоким риском рецидивирования для дальнейшего более тщательного динамического наблюдения за ними.

Обсуждение

На сегодняшний день пациентки с РМЖ живут дольше (увеличение общей 5-летней выживаемости) [6, 7], все меньше подвергаются калечащим и травматическим методам лечения (увеличилась доля органосохраняющих операций по сравнению с радикальными и сверхрадикальными операциями) [8], обладают намного лучшим

Таблица 3. Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса
Table 3. Results of Cox regression analysis

Переменная Variable	B	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверитель- ный интервал для Exp (B) 95 % confidence interval for Exp (B)	
				Мини- мальный Minimum	Макси- мальный Maximum
Степень диффе- ренцировки: Differentiation grade:					
G ₁	-1,279	0	0,28	0,14	0,57
G ₂	-1,465	0	0,23	0,13	0,41
G ₃	—	0	—	1*	—
Статус ЭР: Status of ER:					
ЭР+	—	—	—	1*	—
ЭР+	1,14	0	3,12	1,82	5,38
ЭР—					
HER2/neu	-0,21	0,03	0,81	0,43	0,98
Ki-67	0,005	0,024	1,01	1,005	1,020
Гистологиче- ский тип: Histological type:					
тубулярный tubular	—	0	—	1*	—
комедон comedocarcinoma	0,97	0,955	2,64	0	1,56
цистаденокар- цинома cystadeno- carcinoma	-7,72	0,947	0	0	3,88
инфильтратив- ный протоко- вый и долько- вый invasive ductal and lobular	4,44	0,798	84,75	0	4,94
инфильтратив- ный протоко- вый invasive ductal ductal	2,64	0,879	14,05	0	8,14
дольковый lobular	0,85	0,961	2,33	0	1,36
медулярный medullary	-7,58	0,922	0,001	0	7,13
муцинозный mucinous	1,81	0,917	6,09	0	3,61
другое other	2,67	0,877	14,5	0	8,48

Примечание. ЭР — эстрогеновые рецепторы.
*Референсная величина.
Note. ER — estrogen receptors.
*Reference value.

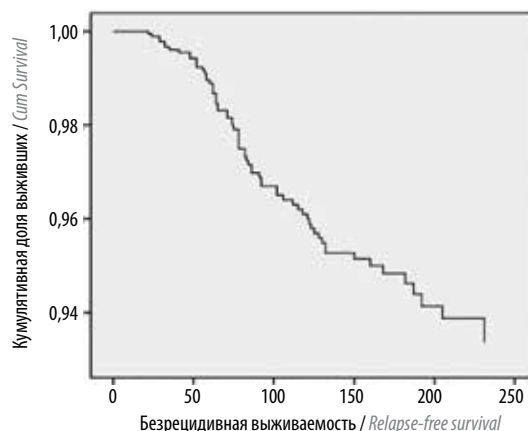


Рис. 7. Кумулятивное влияние степени дифференцировки, гистологического типа и экспрессии эстрогеновых рецепторов (при средних значениях созависимых переменных) на безрецидивную выживаемость

Fig. 7. Cumulative effect of the differentiation grade, tumor histological type, and expression of estrogen receptors (with mean values of covariates) on relapse-free survival

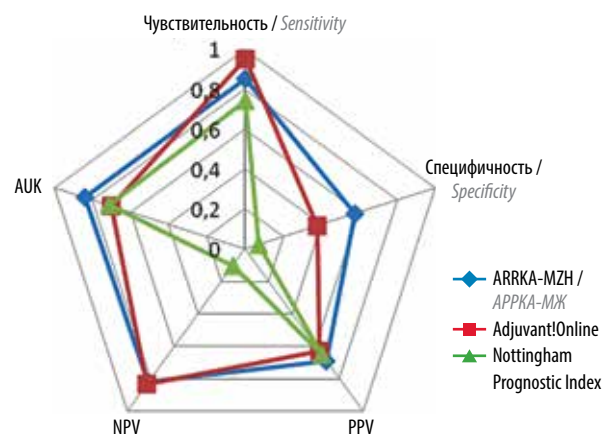


Рис. 8. Сравнение прогностической силы моделей APPKA-MZH, Adjuvant!Online и Nottingham Prognostic Index

Fig. 8. Comparison of the predictive power of ARRKA-MZH, Adjuvant!Online, and Nottingham Prognostic Index models

конструктивных и онкопластических операций в общем количестве оперативных вмешательств) [9]. Эти достижения тем более ощутимы в случае с пациентками с РМЖ ранних стадий, особенно без рецидивов в региональных лимфатических узлах.

И все же далеко не все вопросы лечения РМЖ закрыты, поскольку по сей день примерно у 1/3 пациенток регистрируются локорегиональные рецидивы и отдаленные метастазы [10]. В связи с этим, с одной стороны, проводится непрекращающийся поиск новых диагностических и лечебных методов для повышения эффективности терапии 1-й линии, а с другой стороны, особенно в век цифровых технологий, разрабатываются прогностические алгоритмы для прогнозирования риска рецидивирования и персонализации лечения [11, 12].

качеством жизни по сравнению с пациентками, жившими, к примеру, пару десятков лет назад (благодаря увеличению безрецидивной выживаемости и росту доли ре-

Одним из наиболее популярных алгоритмов считается Adjuvant!Online, который размещен в свободном доступе онлайн (<https://www.adjuvantonline.com/online.jsp>). В программу вводятся данные по размерам опухоли, количеству пораженных лимфатических узлов, степени дифференцировки и экспрессии рецепторов, и на их основании программа рассчитывает вероятность рецидивирования и общую 5-летнюю выживаемость с адъювантным лечением (химиотерапия, таргетная и гормональная терапия) или без него. Однако в Adjuvant!Online определены критерии для опухолей малых размеров, что особенно важно при I стадии заболевания [13].

Следующим популярным алгоритмом является NPI, который, по сути, очень простой и базируется на размерах опухоли, количестве пораженных лимфатических узлов и степени дифференцировки опухоли. Однако многие исследователи указывают на посредственную прогностическую силу этой модели, что было доказано и в нашем исследовании [14, 15].

В отличие от вышеуказанных алгоритмов, наша прогностическая модель АРРКА-МЖ рассчитана на пациенток именно с I стадией РМЖ (без метастазов в лимфатических узлах). Более того, прогностически-

ми факторами, включенными в модель, стали уровень дифференцировки, степень дифференцировки и экспрессия эстрогеновых рецепторов.

При сравнительном анализе мы выяснили, что АРРКА-МЖ превосходит NPI по всем параметрам, а Adjuvant!Online уступает только в плане чувствительности (85 % против 95 %), при этом превосходя в специфичности (58 % против 38 %), PPV (69 % против 63 %) и AUC (84 % против 70 %).

Модель АРРКА-МЖ может быть использована для градации риска рецидивирования у пациенток с РМЖ T1M0N0 после окончания терапии 1-й линии.

Выводы

При РМЖ I стадии наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на частоту рецидивирования, являются степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/neu и амплификация Ki-67.

Алгоритм оценки риска рецидивирования РМЖ I клинической стадии АРРКА-МЖ способен с чувствительностью 84 % и специфичностью 58 % ($p < 0,05$) прогнозировать риск рецидивирования РМЖ I стадии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(16):5367–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
2. Cheang M.C.U., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008;14(5):1368–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
3. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;26(8):1533–46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
4. Ravdin P.M., Siminoff L.A., Davis G.J. et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(4):980–91. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.980.
5. Killelea B., Gallagher E., Feldman S. et al. The effect of modifiable risk factors on breast cancer aggressiveness among black and white women. Am J Surgery 2019;218(4):689–94. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.07.012.
6. McCartney A., Vignoli A., Biganzoli L. et al. Metabolomics in breast cancer: A decade in review. Cancer Treat Rev 2018;67:88–96. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.012.
7. Cardoso F., Spence D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). Breast 2018;39:131–8. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
8. Ванесян А.С. Изучение влияния реконструктивно-пластических операций на качество жизни больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации. Креативная хирургия и онкология 2011;(4):42–7. [Vanesyan A.S. The investigation of the influence of the breast reconstruction on the quality of life of patients with central-medial breast cancer. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology 2011;(4):42–7. (In Russ.)].
9. Procter M., Robertson C. Imputing missing quality of life data as covariate in survival analysis of the International Breast Cancer Study Group Trials VI and VII. Commun Stat Simul Comput 2019;48(2):580–90. DOI: 10.1080/03610918.2017.1390123.
10. Gradishar W., Anderson B. Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(3):310–20. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0012.
11. Turner B.M., Gimenez-Sanders M.A., Soukiazian A. et al. Risk stratification of ER-positive breast cancer patients: A multi-institutional validation and outcome study of the Rochester Modified Magee algorithm (RoMMA) and prediction of an Oncotype DX® recurrence score <26. Cancer Med 2019;8(9):4176–88.
12. Xu Y., Kong S., Cheung W.Y. et al. Development and validation of case-finding algorithms for recurrence of breast cancer using routinely collected administrative data. BMC Cancer 2019;19(1):1–10. DOI: 10.1186/s12885-019-5432-8.
13. Chehade H., Wazir U., Mokbel K. Do online prognostication tools represent a valid alternative to genomic profiling in the context of adjuvant treatment of early breast cancer? A systematic review of the literature. Am J Surgery 2018;215(1):171–8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.006.
14. Phung T. Prognostic models for breast cancer: A systematic review and validation using New Zealand data. BMC Cancer 2019;19(1):230. DOI: 10.1186/s12885-019-5442-6.
15. Kim W., Kim K.S., Lee J.E. et al. Development of novel breast cancer recurrence prediction model using support vector machine. J Breast Cancer 2012;15(2):230–8. DOI: 10.4048/jbc.2012.15.2.230.

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов: разработка дизайна, редактирование текста рукописи, научная консультация, административная поддержка;
А.С. Ванесян: разработка дизайна, статистическая обработка данных, научная консультация, редактирование текста рукописи;
Д.Р. Хузина: сбор и систематизация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov: developing the study design, editing the article, consultation and administrative support;
A.S. Vanesyan: developing the study design, performing data analysis, consultation, editing the article;
D.R. Khuzina: performing data collection and systematization, reviewing publications related to the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ванесян / A.S. Vanesyan: <https://orcid.org/0000-0002-2347-3535>

Д.Р. Хузина / D.R. Khuzina: <https://orcid.org/0000-0002-0993-0138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Казанской государственной медицинской академии. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kazan State Medical Academy. The study was retrospective.