

Прогноз эффективности неоадъювантной полихимиотерапии у больных трижды негативным раком молочной железы¹

Е. Ф. Юрков*, С. А. Пирогов*, В. Г. Гитис*, Н. С. Сергеева**,
М. А. Поляк**, Т. А. Кармакова**, Е. Н. Петрова*

*Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, Москва, Россия

**Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва,
Россия

Поступила в редколлегию 18.05.2025 г. Принята 11.07.2025 г.

Аннотация—Целью исследования является разработка алгоритма прогноза эффективности применения неоадъювантной химиотерапии при лечении больных трижды негативным раком молочной железы. Для прогноза используются клинические и гематологические показатели пациента, полученные до проведения лечения. Разработка алгоритма прогноза основана на статистическом анализе ретроспективных данных, содержащих 81 случай заболевания. В результате использования модели логистической регрессии выяснилось, что из 19 участвующих в исследовании показателей только три (индекс Ki-67, размер опухоли и соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов) являются значимыми предикторами для прогноза. Предложены две взаимодополняющие формы прогноза – вероятностная и бинарная. Влияние значимых предикторов на прогноз эффективности лечения демонстрируется рядом примеров. Приведены расчётные характеристики качества прогноза. Их численные значения говорят о невысоком качестве прогноза, подтверждая трудности прогнозирования эффективности лечения больных рассматриваемой категории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ), неоадъювантная химиотерапия (НАХТ), прогноз эффективности лечения, логистическая регрессия, статистическая значимость предикторов, характеристики качества прогноза.

DOI: 10.53921/18195822_2025_25_2_91

1. ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным видом онкологической патологии у женщин во всем мире и самой частой причиной смерти от злокачественных новообразований среди женского населения [1, 2].

Согласно принятой сегодня классификации выделяют несколько молекулярных подтипов рака молочной железы, которые отличаются экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона, белка HER2/neu, относящегося к семейству рецепторов эпидермального фактора роста, и активностью пролиферации клеток [3]. Эти характеристики определяют, с одной стороны, биологическую агрессивность опухоли, с другой стороны – возможность использования для лечения больных гормональной терапией и таргетных препаратов. Подтип, получивший

¹ Работа выполнена по теме Государственного задания (проект № FFNU-2025-0032) «Исследование и разработка методов и сетевых технологий анализа больших пространственно-временных данных с целью междисциплинарного анализа и прогнозирования природных и социально-экономических процессов».

название трижды негативного рака молочной железы (ТН РМЖ), лишен экспрессии гормональных рецепторов и Her2/neu, которые могли бы служить мишенью для противоопухолевой лекарственной терапии, характеризуется повышенной склонностью к образованию метастазов, высокой частотой рецидивирования и, соответственно, худшим прогнозом.

Стандарты лечения ТН РМЖ сегодня включают в себя неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), которая выполняется до хирургической операции. Такой подход позволяет провести органосохраняющее хирургическое лечение и оценить чувствительность опухоли к химиопрепаратам. Полный патоморфологический ответ (pathological complete response, pCR) опухоли на НАХТ ассоциирован с лучшим долгосрочным прогнозом безрецидивной и общей выживаемости больных [4]. Оценка вероятности pCR имеет значение для планирования оптимальной тактики лечения, однако на сегодняшний день надежных критериев для такой оценки нет.

Системный воспалительный ответ играет важную роль в возникновении и развитии опухолей и рассматривается как независимый фактор, влияющий на прогноз и исход заболевания [5]. Индикаторами системного воспалительного ответа могут служить количественные соотношения популяций лейкоцитов и тромбоцитов, доступные для расчетов по показателям рутинного клинического анализа периферической крови [6]. Как показывают многочисленные клинические исследования, у больных РМЖ эти показатели коррелируют с безрецидивной и/или общей выживаемостью [7–12], а также с ответом на НАХТ [13]. Большое количество исследований демонстрируют прогностическую значимость соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) у больных ТН РМЖ [14], однако оценка предикторного значения гематологических показателей в отношении эффективности НАХТ при данном молекулярном типе опухоли представлена ограниченным числом работ [15–17].

2. ЦЕЛЬ, МЕТОД И МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлась разработка алгоритма оценки вероятности pCR (полного патоморфологического ответа на НАХТ) у больных ТН РМЖ по клиническим и гематологическим данным. Алгоритм оценки вероятности pCR разрабатывался на основе модели биномиальной (логистической) регрессии, оценка качества работы алгоритма производилась с использованием элементов ROC-анализа данных [18].

Исследование выполнялось ретроспективно, были использованы данные обследования 81 больной локализованным и местно-распространенным ТН РМЖ. Больные проходили лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена. Средний возраст больных составлял 51 ± 11 лет (до менопаузы – 35, пери- и постменопаузы – 46). Индекс массы тела (ИМТ) у 27 больных соответствовал норме (менее 25.0 кг/м^2), у 37 больных имел место избыточный вес (ИМТ $25.1\text{--}30.0 \text{ кг/м}^2$), у 17 больных – ожирение различной степени (ИМТ более 30.0 кг/м^2).

Стадия заболевания установлена по результатам клинического обследования до операции по системе TNM (8-я версия): у 5 больных установлена IA стадия, IIА – у 43, IIВ – у 12, IIIА – у 6, IIIВ – у 4 и IIIC – у 11 пациенток. Размер опухоли соответствовал T1 у 10 больных, T2 – у 60, T3-4 – у 11 пациенток. У 48 больных метастазы в регионарных лимфатических узлах не определялись, у 18 больных степень поражения регионарного лимфатического коллектора соответствовала N1, у 15 больных – N2-3.

Молекулярный подтип РМЖ и его морфологические особенности определены по результатам исследования биопсии опухоли до лечения. Экспрессия гормональных рецепторов, белка HER2/neu и маркера Ki-67 исследована общепринятыми методами иммуногистохимии. Индекс Ki-67 варьировал от 20% до 100% и в среднем составлял $72 \pm 18\%$. Степень дифференцировки опухоли соответствовала G2 в 28 случаях, G3 – в 53 случаях.

Образцы периферической венозной крови у больных получали до начала лечения. Количество лейкоцитов, нейтрофилов (N), моноцитов (M), тромбоцитов (P) и лимфоцитов (L)

в крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе DXH-800 (Beckman Coulter, США). Рассчитывали отношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), моноцитов и лимфоцитов (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR), а также комбинированные индексы: системный иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index, SII= $N \times P / L$), индекс системного воспалительного ответа (systemic inflammation response index, SIRI= $N \times M / L$) и общий иммуно-воспалительный индекс (pan-immune-inflammation value, PIV= $N \times P \times M / L$).

Всем больным, согласно существующим стандартам лечения, выполнялась НАХТ. По данным гистологического исследования операционного материала у 26 больных зарегистрирован pCR, у 55 больных – отсутствие pCR, т.е. частичный ответ, стабилизация или прогрессирование заболевания.

3. КОРРЕЛЯЦИЯ PCR С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИНДЕКСАМИ

В таблице 1 представлено сравнение клинко-морфологических характеристик случаев, в которых наблюдался полный ответ опухоли на НАХТ («pCR») и не было зафиксировано полного ответа («Нет pCR»).

Характеристики	Категории	Ответ на НАХТ		p
		pCR, n = 26	Нет pCR, n = 55	
Возраст	≤ 40 лет	5 (19,2%)	10 (18,2%)	0,920
	41–55 лет	12 (46,2%)	28 (50,9%)	
	> 55 лет	9 (34,6%)	17 (30,9%)	
ИМТ	≤ 25,0	10 (38,5%)	17 (30,9%)	0,282
	25,1–30,0	13 (50,0%)	23 (41,8%)	
	> 30,0	3 (11,5%)	15 (27,3%)	
Менопауза	Нет	10 (38,5%)	25 (45,5%)	0,724
	Да	16 (61,5%)	30 (54,5%)	
Стадия заболевания	IA, IIA	21 (80,8%)	27 (49,1%)	0,014*
	IIIB, IIIA,B,C	5 (19,2%)	28 (50,9%)	
cT	cT1-2	26 (100%)	44 (80,0%)	0,035*
	cT3-4	0 (0,0)	11 (20,0%)	
cN	N0	20 (76,9%)	28 (50,9%)	0,047*
	N+	6 (23,1%)	27 (49,1%)	
Степень дифференцировки	G1-2	8 (32,0%)	20 (36,4%)	0,807
	G3	18 (69,2%)	35 (63,6%)	
Ki-67	< 75%	5 (19,2%)	33 (60,0%)	< 0,001*
	≥ 75%	21 (80,8%)	22 (40,0%)	

Таблица 1. Патоморфологический ответ опухоли на НАХТ у больных ТН РМЖ в зависимости от общеклинических характеристик пациенток и клинко-морфологических особенностей заболевания.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; сТ и сN – параметры, отражающие размер опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, соответственно, по данным дооперационного обследования; p – уровень значимости отличий по критерию χ^2 Пирсона; * – отличия статистически достоверны.

Как видно из представленных данных, pCR не зависел от возраста больных, менопаузы, ИМТ и степени дифференцировки опухоли. pCR наблюдался чаще при начальных стадиях РМЖ (IA и IIA против IIB и IIIA, B, C), меньшем размере опухоли (T1-2 против T3-4) и отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (сN0 против сN+). Кроме того, с большей вероятностью с pCR ассоциирована более высокая пролиферативная активность клеток (индекс Ki-67±75%).

Абсолютное количество всех популяций клеток периферической крови у больных находилось в пределах нормальных значений. Сравнительная характеристика величин гематологических индексов до начала лечения в группах «pCR» и «Нет pCR» представлена в таблице 2. Обращает на себя внимание, что медианы величин всех гематологических индексов в группе «Нет pCR» выше, чем в группе «pCR», однако статистически значимые отличия достигаются только для индекса SII.

Индексы	pCR, $n = 26$	Нет pCR, $n = 55$	p
NLR	2,0 (1,5; 3,6)	2,7 (2,1; 4,8)	0,071
PLR	170 (146; 245)	204 (151; 332)	0,155
MLR	0,27 (0,21; 0,47)	0,34 (0,21; 0,46)	0,716
SII	573 (366; 871)	813 (602; 1407)	0,026*
SIRI	0,88 (0,55; 1,99)	1,36 (0,66; 2,18)	0,344
PIV	244 (125; 539)	388 (161; 646)	0,247

Таблица 2. Патоморфологический ответ опухоли на НАХТ у больных ТН РМЖ в зависимости от гематологических индексов до начала лечения.

Примечание. Представлены медианы (1-й и 3-й квартили); p – уровень значимости отличий по критерию Манна-Уитни; * – отличия статистически достоверны.

4. ВЕРОЯТНОСТНЫЙ ПРОГНОЗ, ИНФОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ВКЛАДЫ

Прогноз эффективности лечения пациента производился на основе статистически значимых для прогноза показателей (здесь и далее принимается 5%-й уровень значимости). Всего таких показателей, найденных с помощью процедуры шагового отбора, оказалось три (перечислены в порядке уменьшения их информативности): индекс Ki-67, размер опухоли (сТ) и соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов (NLR).

В соответствии с моделью биномиальной регрессии, вероятность $P(\mathbf{X})$ полного ответа опухоли на НАХТ с вектором показателей $\mathbf{X}$ (в дальнейшем – *вероятностный прогноз*) даётся выражением

$$P(\mathbf{X}) = 1/(e^{-(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{X})} + 1), \quad (1)$$

где $\mathbf{X} = (X_1, X_2, X_3)$ – вектор выбранных показателей: $X_1 = \text{сТ}$, $X_2 = \text{Ki-67}$, $X_3 = \text{NLR}$, $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)$ – вектор коэффициентов при показателях, $(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{X}) = \theta_1 X_1 + \theta_2 X_2 + \theta_3 X_3$ – линейная комбинация показателей. Оценки максимального правдоподобия для коэффициентов, вычисленные на основе предоставленной выборки данных, оказались равными: $\theta_1 = -1.29$, $\theta_2 = 0.0378$, $\theta_3 = -0.286$.

Заметим, что коэффициент θ_2 при показателе Ki67 положителен, а коэффициенты θ_1 и θ_3 при показателях cT и NLR отрицательны. Это значит, что с увеличением индекса Ki-67 эффективность лечения должна возрасти, а с увеличением значений двух других показателей – падать.

Произведение $W_i = \theta_i X_i$ можно рассматривать как вклад, внесённый предиктором X_i в оценку вероятности; вклад W_i может быть как положительным, так и отрицательным. Большая величина W_i говорит о важной роли показателя X_i для прогнозирования результата лечения больного.

В таблице 3 приводятся несколько примеров вероятностного прогноза, где в столбце **P** содержатся рассчитанные по формуле (1) вероятности полного ответа опухоли, в столбцах LowP и HighP – их доверительные границы, в столбце Re_id – фактический результат лечения: Re_id=1 при благоприятном исходе и Re_id=0 при неблагоприятном исходе лечения. В столбцах cT, Ki-67 и NLR приводятся значения 3-х информативных предикторов, в столбцах W_1, W_2, W_3 – вклады предикторов в прогноз.

ID	cT	Ki67	NLR	Re_id	P	LowP	HighP	W_1	W_2	W_3
2	2	100	1,082278481	1	0,7	0,45	0,88	-2,6	3,8	-0,3
266	2	90	3,833333333	1	0,4	0,28	0,59	-2,6	3,4	-1,1
274	1	90	2,68372093	1	0,8	0,53	0,93	-1,3	3,4	-0,8
150	4	74	5,028985507	0	0	0	0,14	-5,2	2,8	-1,4
64	4	90	2,276995305	0	0,1	0,02	0,32	-5,2	3,4	-0,7
283	2	20	4,376470588	0	0	0,01	0,19	-2,6	0,8	-1,3

Таблица 3. Примеры вероятностного прогноза полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) на HAXT.

Пример прогноза с высокой вероятностью **P** благоприятного результата лечения даёт 3-я строка таблицы (идентификатор пациента ID=274), где приводится значение вероятности $\mathbf{P} = \mathbf{P}(\mathbf{X}) = 0.8$. Относительно высокое значение этой вероятности в первую очередь объясняется высоким положительным вкладом предиктора Ki67 в прогноз ($W_2 = 3.4$); сумма 3-х вкладов также положительна. В действительности результат лечения этого пациента оказался благоприятным (Re_id=1). Вместе с тем отметим значительную неопределённость оценки вероятности **P**: доверительный интервал для неё весьма широк (0.45 – 0.88), что снижает доверие к конкретным значениям полученных результатов. Для достижения более точных оценок вероятностей потребовалось бы привлечение дополнительного количества клинических случаев. Примеры случаев с низкими прогностическими значениями вероятностей даны в 3-х нижних строках таблицы: для этих пациентов расчётные значения прогностических вероятностей $\mathbf{P} = \mathbf{P}(\mathbf{X})$ не превышают величины $p = 0.1$. Отметим, что в каждом из этих случаев сумма 3-х вкладов отрицательна. В действительности исход лечения этих пациентов был негативным (Re_id=0). В общем случае, чем больше сумма вкладов, тем выше вероятность благоприятного результата.

5. ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ВЕРОЯТНОСТНОГО ПРОГНОЗА

Универсальным графическим инструментом оценки качества вероятностного прогноза является ROC-характеристика: соотношение между чувствительностью (Sensitivity, Se) и специфичностью (Specificity, Sp). Принято изображать ROC-характеристику как зависимость Se

от $1-Sp$, т.е. от вероятности ложной тревоги. График ROC-кривой, показанный на рисунке 1 непрерывной линией, демонстрирует компромиссный характер показателей Se и Sp .

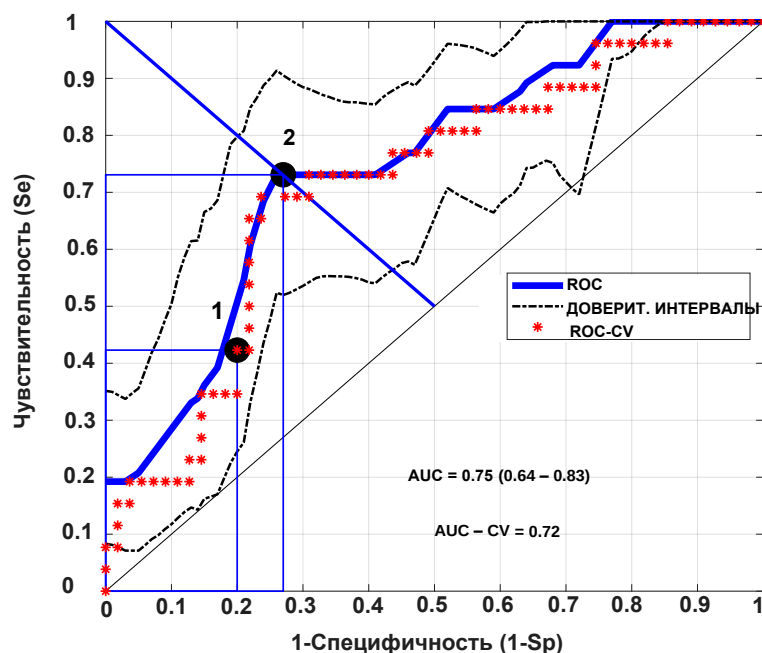


Рис. 1. ROC-характеристика и её доверительные интервалы. Точки «1» и «2» соответствуют двум примерам бинарного прогноза.

Из рисунка видно, что относительно высокая специфичность, например, $Sp = 0.8$ (ей соответствует вероятность ложной тревоги 0.2) сопровождается невысокой чувствительностью $Se = 0.42$ (точка «1» на ROC-кривой); высокая чувствительность может быть достигнута только за счёт низкой специфичности (высокой вероятности ложной тревоги).

Численную оценку качества вероятностного прогноза даёт AUC – величина площади под ROC-кривой (чем ближе AUC к 1, тем точнее прогноз). Для рассматриваемых данных величина $AUC = 0.75$, что можно отнести к среднему качеству прогноза, учитывая, что полученная величина как раз является средним значением чисел 0.5 (бесполезный прогноз) и 1 (идеальный прогноз). Заметим, однако, что доверительные 95%-е интервалы (0.64 – 0.83) для AUC, показанные в скобках на рисунке 1, допускают и заметно меньшие её значения (до 0.64). Для самой ROC-кривой доверительный коридор её возможных значений показан на рисунке двумя штрихпунктирными линиями по обеим сторонам от ROC-кривой (bootstrap-оценки доверительных интервалов). Видно, что местами нижняя граница для ROC-кривой приближается к диагональной линии (линия бесполезного прогноза). Весьма широкие интервалы для ROC-кривой и AUC свидетельствуют о невысокой точности статистических оценок, что, по-видимому, является следствием малого объёма выборки данных (81 чел.).

Чтобы исключить возможность переобучения (overfitting), нередко наблюдаемого для малых выборок, был произведён расчёт ROC-характеристики с использованием механизма перекрёстной проверки (оценка cross-validation). Соответствующие версии ROC-кривой и AUC обозначены на рисунке 1 как ROC-CV и AUC-CV. Положение кривой ROC-CV (показана звёздочками) мало отклоняется от исходной ROC-кривой, а величина $AUC-CV = 0.72$ хорошо вписывается в доверительный интервал для AUC (0.64 – 0.83) и мало отличается от величины $AUC = 0.75$, что свидетельствует об отсутствии эффекта переобучения.

6. БИНАРНЫЙ ПРОГНОЗ И ПОКАЗАТЕЛИ ЕГО КАЧЕСТВА

Под бинарным прогнозом подразумевается упрощённый прогноз, допускающий лишь два исхода: благоприятный («1» – лечение эффективно) и неблагоприятный («0» – лечение неэффективно). Выбор между двумя этими решениями определяется величиной порога p ($0 < p < 1$). Именно, прогноз результата лечения больного с вектором показателей $\mathbf{X}$ считается благоприятным (решение в пользу «1»), если $\mathbf{P}(\mathbf{X}) > p$; в противном случае прогноз неблагоприятный (решение «0»). Возможность выбора величины порога классификации позволяет получить алгоритм бинарного прогноза с желаемыми статистическими свойствами. Рассмотрим два примера возможного выбора величины порога классификации p .

Пример 1. Выбор порога классификации по принципу наибольшей вероятности

В задачах классификации (не обязательно бинарной) часто следуют принципу наибольшей (апостериорной) вероятности: выбирается тот класс, вероятность осуществления которого при данном $\mathbf{X}$ максимальна. В случае двух классов («1» и «0») имеем две вероятности: $\mathbf{P}(\mathbf{X})$ и $\bar{\mathbf{P}}(\mathbf{X}) = 1 - \mathbf{P}(\mathbf{X})$. Исходя из принципа наибольшей вероятности, решение в пользу исхода «1» следует произвести, если $\mathbf{P}(\mathbf{X}) > \bar{\mathbf{P}}(\mathbf{X})$, т.е. если $\mathbf{P}(\mathbf{X}) > 0.5$. Тем самым порог классификации оказывается равным величине $p = 0.5$.

К числу особенностей данного способа принятия решения относится то, что величина порога p известна заранее, т.е. не зависит от данных. Кроме того, нет необходимости в вычислении вероятности $\mathbf{P}(\mathbf{X})$, так как согласно (1) два неравенства: $\mathbf{P}(\mathbf{X}) > 0.5$ и $(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{X}) > 0$ эквивалентны, поэтому для целей бинарной классификации достаточно вычислить линейную комбинацию $(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{X})$ и сравнить её с нулём.

Показатели качества рассмотренного бинарного прогноза следуют из матрицы ошибок, представленной таблицей 4.

Прогноз исхода \ Исход	«0» $\mathbf{P}(\mathbf{X}) \leq 0.5$	«1» $\mathbf{P}(\mathbf{X}) > 0.5$
Re_id=0	TN=44	FP=11
Re_id=1	FN=15	TP=11

Таблица 4. Матрица ошибок.

В четырёх клетках таблицы расположены величины:

TN (True Negative) = 44 – число верных прогнозов «0»,
 FP (False Positive) = 11 – число ошибочных прогнозов «1»,
 FN (False Negative) = 15 – число ошибочных прогнозов «0»,
 TP (True Positive) = 11 – число верных прогнозов «1».

Данные таблицы позволяют рассчитать три важных показателя качества бинарного прогноза:

$Se = TP / (TP + FN) = 11 / (11 + 15) = 0.42$ – чувствительность,
 $Sp = TN / (TN + FP) = 44 / (44 + 11) = 0.8$ – специфичность,
 $Acc = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) = 55 / 81 = 0.68$ – точность классификации (ассигасу).

Два первых показателя, Se и Sp , представлены расположенной на ROC-кривой точкой «1» с координатами $1 - Sp = 0.2$ и $Se = 0.42$ (рисунок 1).

Пример 2. Выбор порога по максиминному критерию качества прогноза

Согласно этому критерию метрикой качества прогноза является величина

$$S = \max[\min(\text{Se}(p), \text{Sp}(p))],$$

максимум берётся по всему диапазону значений порога p , $0 < p < 1$. Величину S можно рассматривать как максимально возможное значение одновременно чувствительности и специфичности, тем самым считая их одинаково важными метриками качества прогноза.

Процесс нахождения величины S поясняется рисунком 2, где показаны 2 графика функций: чувствительность Se (убывающая) и специфичность Sp (возрастающая), обе функции порога классификации p .

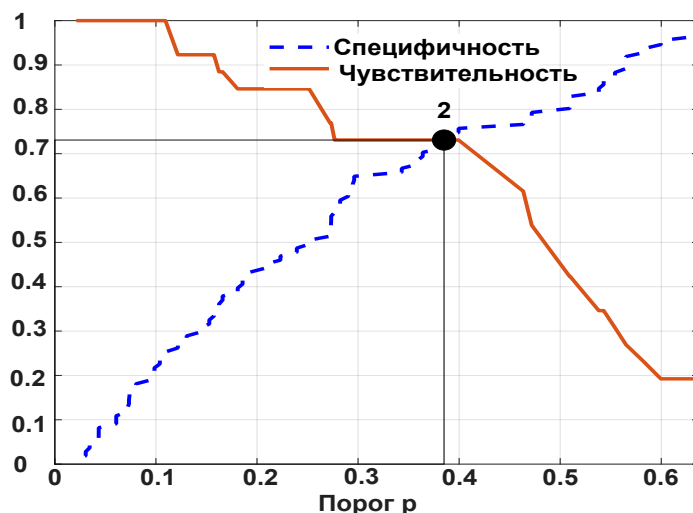


Рис. 2. Зависимость чувствительности Se и специфичности Sp от порога классификации p .

Требования критерия с необходимостью приводят к выполнению условия баланса между чувствительностью и специфичностью: $S = \text{Se} = \text{Sp}$. Величина S может служить метрикой качества прогноза: чем она выше, тем лучше одновременно и чувствительность, и специфичность прогностического алгоритма. Точка пересечения кривых Se и Sp , обозначенная на рисунке цифрой «2» (точка баланса Se и Sp), определяет две её координаты: величину максиминного критерия S (в данном примере $S = 0.73$) и порог классификации p (в данном примере $p = 0.38$). Как видно, отклонение от точки баланса приводит к ухудшению либо чувствительности, либо специфичности.

Заметим, что требуемый алгоритмом бинарного прогноза процесс сравнения вероятности $\mathbf{P}(\mathbf{X})$ с порогом p (в данном примере $p = 0.38$) можно заменить ввиду соотношения (1) сравнением линейной комбинации $(\theta, \mathbf{X})$ с порогом $t = 0.47$, что несколько упрощает алгоритм, не требуя вычисления вероятностей $\mathbf{P}(\mathbf{X})$.

На графике ROC-кривой (рисунок 1) точка баланса «2» находит своё место в виде точки пересечения ROC-кривой с диагональной линией, проходящей через точки $(0,1)$ и $(1,0)$, часть которой показана на графике. С учётом найденного порога точность бинарного прогноза (Ассигасу) оказывается равной $\text{Асс} = 0.73$.

Замечание. Величина максиминного критерия S рассматривалась здесь как показатель качества частного бинарного прогноза. Но величину S можно рассматривать и как характеристику

формы ROC-кривой, аналогичную AUC, т.е. как показатель качества вероятностного (не бинарного) прогноза. Численное различие между этими двумя показателями качества в данном случае невелико ($S=0.73$, $AUC=0.75$).

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена возможность прогноза эффективности применения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) при лечении больных тройным негативным раком молочной железы (ТН РМЖ). Прогноз производился по клиническим и гематологическим показателям пациентов до проведения лечения. Исследование базировалось на материале историй болезни, содержащем 26 случаев с полным патоморфологическим ответом опухоли на лечение (благоприятный результат лечения) и 55 случаев с отсутствием полного ответа (неблагоприятный результат). Рассматривались две формы прогноза – вероятностная и бинарная. В первом случае оценивалась вероятность благоприятного результата лечения, во втором допускалось лишь два возможных ответа: благоприятный и неблагоприятный результат лечения.

При обработке данных на основе модели логистической регрессии обнаружено, что из 19 участвующих в исследовании показателей только 3 являются статистически значимыми: индекс Ki-67, размер опухоли cT и соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов NLR. Это в целом согласуется с результатами, полученными в других исследованиях. Значения коэффициентов с учётом знаков отражают влияние показателей на прогноз эффективности лечения, что также находится в согласии с медицинскими представлениями.

Однако утверждение о том, что для прогноза эффективности лечения больных ТН РМЖ достаточно только этих трёх показателей, было бы преждевременным ввиду малого объёма выборки (с увеличением выборки число значимых показателей, вероятно, увеличится). На то обстоятельство, что для надёжного прогноза объём выборки недостаточен, указывают и широкие доверительные границы для оцениваемых величин: коэффициентов, вероятностей и показателей качества прогноза.

Для оценки качества прогноза использовался ряд метрик, в частности, величина AUC (площадь под ROC-кривой) и максиминный показатель качества S . Значения этих величин оказались довольно близкими: $AUC=0.75$, $S=0.73$. В целом полученные в исследовании данные не позволяют говорить о высоком качестве прогноза, подтверждая трудности прогнозирования эффективности лечения больных ТН РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2024, vol. 74, no. 3, pp. 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
3. *Клинические рекомендации. Рак молочной железы*. Ассоциация онкологов России (АОР), Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. 2021. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>.
4. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin. Cancer Res.*, 2020, vol. 26, no. 12, pp. 2838–2848. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
5. Greten F.R., Grivennikov S.I. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, 2019, vol. 51, no. 1, pp. 27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.

6. Guner A., Kim H.I. Biomarkers for Evaluating the Inflammation Status in Patients with Cancer. *J. Gastric Cancer*, 2019, vol. 19, no. 3, pp. 254–277. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e29.
7. Hu R.J., Liu Q., Ma J.Y., Zhou J., Liu G. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2018, vol. 484, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.031.
8. Guo W., Lu X., Liu Q., Zhang T., Li P., Qiao W., Deng M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med.*, 2019, vol. 8, no. 9, 4135–4148. doi: 10.1002/cam4.2281.
9. Corbeau I., Jacot W., Guiu S. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 4, p. 958. doi: 10.3390/cancers12040958.
10. Zhang Y., Sun Y., Zhang Q. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.*, 2020, vol. 20, 224. doi: 10.1186/s12935-020-01308-6.
11. Zhang S., Cheng T. Prognostic and clinicopathological value of systemic inflammation response index (SIRI) in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann. Med.*, 2024, vol. 56, no. 1, 2337729. doi: 10.1080/07853890.2024.2337729.
12. Cheng H.W., Wang T., Yu G.C., Xie L.Y., Shi B. Prognostic role of the systemic immune-inflammation index and pan-immune inflammation value for outcomes of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 180–190. doi: 10.26355/eurrev_202401_34903.
13. Cullinane C., Creavin B., O’Leary D.P., O’Sullivan M.J., Kelly L., Redmond H.P., Corrigan M.A. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Breast Cancer.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. e675–e681. doi: 10.1016/j.clbc.2020.05.008.
14. Liu Y., He M., Wang C., Zhang X., Cai S. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2022, vol. 101, no. 28, e29887. doi: 10.1097/MD.00000000000029887.
15. Lou C., Jin F., Zhao Q., Qi H. Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer. *Am. J. Transl. Res.*, 2022, vol. 14, no. 5, pp. 3240–3246.
16. Chung W.S., Chen S.C., Ko T.M., Lin Y.C., Lin S.H., Lo Y.F., Tseng S.C., Yu C.C. An Integrative Clinical Model for the Prediction of Pathological Complete Response in Patients with Operable Stage II and Stage III Triple-Negative Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)*, 2022, vol. 14, no. 17, 4170. doi: 10.3390/cancers14174170.
17. Zhao M., Xing H., He J., Wang X., Liu Y. Tumor infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to pathological complete remission to neoadjuvant therapy and prognosis in triple negative breast cancer. *Pathol. Res. Pract.*, 2023, vol. 248, 154687. doi: 10.1016/j.prp.2023.154687.
18. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. *The Elements of Statistical Learning*. Springer, 2001.

Prediction of the Effectiveness of Neoadjuvant Polychemotherapy in Patients Three Times Negative Breast Cancer

E. F. Yurkov, S. A. Pirogov, V. G. Gitis, N. S. Sergeeva, M. A. Polyak, T. A. Karmakova, E. N. Petrova

The purpose of the study is to develop an algorithm for predicting the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of patients with triple-negative breast cancer. For prognosis, the patient's clinical and hematological parameters obtained before treatment are used. The development of the prognosis algorithm is based on statistical analysis of retrospective data containing 81 cases of the disease. As a result of using a logistic regression model, it turned out that out of 19 indicators participating in the study, only three (index Ki-67, tumor size and neutrophil to lymphocyte ratio) are significant predictors for prognosis. Two complementary forms of forecast are proposed – probabilistic and binary. The influence of significant predictors on the prognosis of treatment effectiveness is demonstrated by a number of examples. The calculated characteristics of the forecast quality are given. Their numerical values indicate the low quality of the prognosis, confirming the difficulties of predicting the effectiveness of treatment for patients in this category.

KEYWORDS: Triple negative breast cancer (TN BC), neoadjuvant chemotherapy (NACT), prognosis of treatment effectiveness, logistic regression, statistical significance of predictors, characteristics of forecast quality.