

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-34-46>

Искусственный интеллект в определении молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы

С.А. Шевченко^{1, 2}, Н.И. Рожкова^{3, 4}, А.В. Дорофеев^{1, 2}

¹ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Светлана Анатольевна Шевченко sv_maxson@mail.ru

Цель исследования – изучить возможности технологий искусственного интеллекта для определения молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ) по данным лучевой диагностики.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные ретроспективного анализа результатов обследования 344 больных РМЖ, получавших лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2021 по 2023 г. Средний возраст пациенток исследуемой выборки составил $56,8 \pm 10,6$ года в диапазоне от 33 до 82 лет. У всех больных РМЖ подтвержден гистологически и определены молекулярные подтипы по данным трепанобиопсии и исследования операционного материала. Всем больным выполнялась рентгеновская, ультразвуковая и магнитно-резонансная маммография, выделены диагностические симптомокомплексы, соответствующие молекулярным подтипам РМЖ.

Для достижения поставленной цели были выбраны наиболее значимые диагностические признаки: возраст больных, максимальный диаметр новообразования по данным различных методов лучевой диагностики, скиалогические признаки (контуры и форма новообразований или участков перестройки структуры, пространственная ориентация, гетерогенность структуры, наличие кальцинатов, характеристики кровотока в опухоли), динамические параметры накопления парамагнетика при магнитно-резонансной маммографии.

По данным гистологического исследования оценивались степень дифференцировки опухоли (G), индекс пролиферативной активности (Ki-67), статус регионарных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов), молекулярно-иммуногистохимический подтип опухоли.

Был выполнен анализ статистически значимой связи между диагностическими признаками визуализации и молекулярным подтипом РМЖ путем проведения χ^2 -тестов в отношении признаков и подтипов (классов) РМЖ, предварительно приведенных к бинарному виду. Из массивов отобранных значений диагностических признаков визуализации были сформированы обучающая и тестовая выборки, определен алгоритм классификационной модели искусственного интеллекта. Точность типирования РМЖ обеспечивалась комбинацией из 7 визуальных признаков и 6 классификационных моделей: 5 одноклассовых и 1 мультиклассовой. Для обучения одноклассовых моделей был использован алгоритм градиентного бустинга (GradientBoostingRegressor), для обучения мультиклассовой модели – стратегия «один (класс) против остальных» с применением алгоритмов OneVsRestClassifier и градиентного бустинга (GradientBoostingClassifier). Качество обученной модели проверяли на тестовых данных. Статистическую обработку данных, разработку классификационных моделей, их тестирование и оценку качества обучения выполняли в среде Jupyter Notebook v.6.5.2.

Результаты. Показатели качества обучения одноклассовых моделей распознавания подтипов РМЖ распределялись следующим образом: чувствительность в определении люминального А подтипа (LA) составила 67,0 %, люминального В подтипа (LB) – 72,7 %, люминального В HER2-положительного подтипа (LBH) – 81,8 %, нелюминального HER2-положительного (HER) и трижды негативного РМЖ (TNC) – 100 %.

Специфичность составила при оценке LA подтипа – 90,2 %, LB – 83,0 %, LBH – 89,7 %, HER и TNC – 98,3 и 93,5 % соответственно.

Площадь под ROC-кривой (AUC) в зависимости от молекулярного подтипа была определена следующим образом: для LA подтипа – 0,88; для LB – 0,86; для LBH – 0,87; для HER – 0,96; для TNC – 1,000.

Мультиклассовая модель также показала низкие значения чувствительности, за исключением подтипов TNC (100 %) и HER (85,7 %), низкие уровни прогностической ценности положительных результатов для всех подтипов, за исключением TNC (91,7 %), и высокие показатели специфичности и прогностической ценности отрицательных результатов для всех подтипов.

Площадь под ROC-кривой у мультиклассовой модели составила для подтипов: LA – 0,88; LB – 0,86; LBH – 0,86; HER – 0,95; TNC – 1,00.

Выводы. Показана возможность определения молекулярно-биологического подтипа РМЖ по комбинации диагностических признаков визуализации, полученных от разных методов лучевой диагностики, с помощью нового диагностического инструментария типирования РМЖ на основе классификационных моделей искусственного интеллекта. В перспективе внедрение искусственного интеллекта позволит снизить вероятность ошибки определения молекулярно-биологического подтипа РМЖ при несовпадении мнения врача и результатов иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярно-биологический подтип, одноклассовая классификационная модель искусственного интеллекта, мультиклассовая классификационная модель искусственного интеллекта

Для цитирования: Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В. Искусственный интеллект в определении молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):34–46. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-34-46>

Artificial intelligence in determining the molecular biological subtype of breast cancer

S.A. Shevchenko^{1, 2}, N.I. Rozhkova^{3, 4}, A.V. Dorofeev^{1, 2}

¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Svetlana Anatolyevna Shevchenko sv_maxson@mail.ru

Aim. To investigate the possibility of using radiation diagnostic data to determine various molecular subtypes of breast cancer (BC) using artificial intelligence technologies.

Materials and methods. The material for the study was retrospective data of 344 patients treated at the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary in the period from 2021 to 2023. The average age of the study sample was 56.8 ± 10.6 years, ranging from 33 to 82 years. All patients were diagnosed with BC, confirmed histologically. Molecular subtypes of BC were assessed based on trepan biopsy and surgical material. All patients underwent mammographic, ultrasound, and magnetic resonance imaging examinations, and sets of diagnostic features were identified that most accurately correspond to various molecular subtypes of BC.

To achieve this goal, the authors identified the following diagnostic features: age, maximum diameter of the formation measured for various methods of radiation diagnostics, morphological features (contours, spatial orientation, shape of the detected formations or areas of reconstruction, heterogeneity of the structure of formations, presence of calcifications, characteristics of blood flow in the tumor) and dynamic parameters of paramagnetic accumulation during magnetic resonance imaging of the mammary gland.

Based on the histological examination data, the degree of tumor differentiation (G), proliferative activity index (Ki-67), regional lymph node status (presence or absence of metastases), and molecular-immunohistochemical tumor subtype were assessed.

An analysis was conducted to determine whether there was a statistically significant relationship between diagnostic features and molecular subtypes of BC. The analysis was performed by conducting chi-square tests for features and subtypes (classes) of BC, previously converted to binary form. From the arrays of values selected for the study of diagnostic features, training and test samples were formed, and an algorithm for the classification model of artificial intelligence was determined. The accuracy of BC typing was ensured by using a combination of 7 diagnostic features and 6 classification models: five single-class and one multi-class. The gradient boosting algorithm (GradientBoostingRegressor) was used to train single-class models. The strategy "one (class) versus the rest" was used to train the multi-class model using the OneVsRestClassifier and gradient boosting (GradientBoostingClassifier) algorithms. The quality of the trained model was tested on test data. Statistical data processing, development of classification models, their testing and assessment of the quality of training were performed in the Jupyter Notebook environment v.6.5.2.

Results. The training quality indicators of single-class models for recognizing BC subtypes were as follows: sensitivity in determining luminal A subtype (LA) was 67.0 %, luminal B subtype (LB) – 72.7 %, luminal B HER2-positive subtype (LBH) – 81.8 %, non-luminal HER2-positive (HER) and triple negative breast cancer (TNC) – 100 %.

The specificity was 90.2 % for LA, 83.0 % for LB, 89.7 % for LBH, 98.3 % and 93.5 % in the cases of HER and TNC, respectively.

The area under the ROC curve (AUC) depending on the molecular subtype was determined as follows: for LA – 0.88, for LB – 0.86, for LBH – 0.87, for HER – 0.96, and for TNC – 1.000.

The multiclass model also showed low sensitivity values, except for the TNC (100 %) and HER (85.7 %) subtypes, low levels of positive predictive value for all subtypes, except for TNC (91.7 %), and high specificity and negative predictive value for all subtypes.

The area under the ROC curve for the multiclass model was for the subtypes: LA – 0.88, LB – 0.86, LBH – 0.86, HER – 0.95 and for TNC – 1.00.

Conclusion. The possibility of using certain combinations of diagnostic features obtained as a result of radiation diagnostic methods to determine the probability of a molecular biological subtype of BC was proven. This indicates the presence of prerequisites for the creation of a new diagnostic tool for typing BC using classification models of artificial intelligence. In the future, its implementation will reduce the likelihood of an error in determining the molecular biological subtype of BC, especially in situations where the doctor's opinion and the results of the immunohistochemical study do not coincide.

Keywords: breast cancer, molecular biological subtype, single-class classification model, multi-class classification model

For citation: Shevchenko S.A., Rozhkova N.I., Dorofeev A.V. Artificial intelligence in determining the molecular biological subtype of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2): 34–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-34-46>

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) включает совокупность заболеваний с различными гистологическими (протоковый, дольковый) и молекулярными характеристиками, обусловленными экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, определением HER2 (human epidermal growth factor receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), представляющего собой мембранный белок (тирозиновую протеинкиназу) семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека *ERBB2*, являющийся важным биомаркером и терапевтической мишенью именно этого вида рака [1].

Различают PMЖ люминальный гормонозависимый, содержащий цитокератины, на основе транскриптома с подтипом А (LA) – наиболее распространенный, составляющий около 50 % всех случаев PMЖ. Люминальный В подтип (LB) встречается реже (до 20 % всех случаев PMЖ), имеет относительно худший прогноз в связи с большей агрессивностью [2]. HER2-положительный подтип составляет 8–15 % случаев PMЖ и имеет агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом. Базальноподобный, или трижды негативный, PMЖ (TNC) встречается в 8–20 % всех случаев PMЖ и характеризуется экспрессией базальных цитокератинов 5, 6, 14 и 17 [3]. Для TNC в 2011 г. были описаны 2 подтипа: BL1 и BL2, характеризующиеся экспрессией базальных цитокератинов 5, 6, 14 и 17 [4]. Повышенный уровень экспрессии факторов клеточного цикла и клеточного деления поддерживается высоким уровнем экспрессии Ki-67 [5].

Различные проявления PMЖ, ответ на лечение и показатели выживаемости больных связаны с молекулярным подтипом [6].

В практике врача при атипичных формах течения заболевания, ошибках лабораторно-инструментального исследования и прочих факторах могут встречаться ситуации, когда клиническая картина в виде совокупности диагностических параметров лучевой визуализации и личного опыта ставит под сомнение результаты иммуногистохимического исследования. Проведенные нами исследования показали, что использование обученных классификационных моделей искусственного интеллекта (ИИ) позволяет преодолеть данную проблему, повысив степень обоснованности принятия врачебного решения. При этом используются возможности наиболее распространенных методов лучевой диагностики PMЖ: рентгеновской, ультразвуковой, магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастным усилением, диффузионно-взвешенной визуализацией, оценкой перфузии и другими последовательностями [7], а также моделей ИИ [8, 9].

На текущий момент рекомендаций по использованию ИИ для типирования PMЖ не найдено. В настоящей статье приводятся результаты использования классификационных моделей для определения молекулярных подтипов PMЖ на основании статистически значимых диагностических признаков визуализации.

Цель исследования – изучить возможности технологий ИИ для определения молекулярных подтипов PMЖ по данным лучевой диагностики.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные ретроспективного анализа результатов обследования 344 больных PMЖ, получавших лечение

в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2021 по 2023 г. Зачисление в группу выполнено методом случайного отбора. Средний возраст пациенток исследуемой выборки составил $56,8 \pm 10,6$ года в диапазоне от 33 до 82 лет.

В группе преобладали подтипы LB ($n = 110$) и LA ($n = 90$). TNC и люминальный B HER2-положительный подтип (LBH) встречались в 2 раза реже (56 и 52 случая соответственно). Наименьшее число пациенток ($n = 36$) имело нелюминальный HER2-положительный подтип (HER).

У всех больных РМЖ был подтвержден гистологически, молекулярный подтип оценен по данным трепанобиопсии и исследования операционного материала.

Всем пациенткам выполнялась рентгеновская, ультразвуковая и магнитно-резонансная маммография, по результатам которой были выделены диагностические симптомокомплексы, наиболее точно соответствующие различным молекулярным подтипам РМЖ.

Рентгеновская маммография с функцией томосинтеза выполнялась на аппарате Amulet Innovality (Fujifilm, Япония). Мультипараметрическое ультразвуковое исследование (исследование жесткости опухоли путем соноэластографии сдвиговой волной) проводили на сканере EPIQ 5 (Philips, Нидерланды), мультипараметрическую МРТ с оценкой динамики накопления парамагнетика, степени изменения диффузии в зависимости от сканерических данных патологического очага (форма, размеры, контуры) — на 1,5 Т аппарате (General Electric, США).

Для анализа использовали следующие наиболее значимые признаки: возраст пациентки, максимальный диаметр патологического очага по данным разных методов лучевой диагностики, сканерические признаки очага (контуры, пространственная ориентация, форма, гетерогенность структуры, наличие кальцинатов, характеристика кровотока в опухоли), динамические параметры накопления парамагнетика при МРТ.

Были проанализированы степень дифференцировки опухоли (G), индекс пролиферативной активности (Ki-67), статус регионарных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов), иммуногистохимический подтип опухоли (табл. 1).

Для исследования были использованы комбинации из 7 наиболее значимых диагностических признаков и 6 обученных классификационных моделей нейронных сетей.

Создание классификационных моделей осуществлялось посредством реализации следующих шагов.

1. Выделение набора диагностических признаков, обладающих способностью наилучшим образом разделять классы молекулярных подтипов РМЖ.

Был проведен анализ по выявлению статистически значимой связи между:

- диагностическими признаками и каждым молекулярным подтипом РМЖ (бинарная классификация);
- диагностическими признаками и совокупностью молекулярных подтипов РМЖ (мультиклассовая классификация).

Модели бинарной классификации (одноклассовые модели) обучаются распознавать наличие/отсутствие 1 класса молекулярного подтипа, модель мультиклассовой классификации (мультиклассовая модель) — все 5 классов исследуемых молекулярных подтипов.

Перед началом исследования подлежащие анализу диагностические признаки (входные данные) были приведены к бинарному виду: значение «1» для признака означало его наличие, значение «0» — отсутствие.

Для обозначения молекулярных подтипов (бинарная классификация) соответствующие буквенные индексы были «конвертированы» в числовые значения «0» и «1», а для целей мультиклассовой классификации меткам классов соответствующих молекулярных подтипов были присвоены числовые значения от «0» до «4».

Анализ наличия статистической зависимости выполнен путем проведения χ^2 -тестов в отношении всех указанных выше комбинаций.

За истинные значения молекулярных подтипов принимались результаты гистологического исследования.

Для обучения классификационных моделей были отобраны признаки с p ниже порога статистической значимости, равного 0,05 (входные данные). В их число вошли «максимальный диаметр новообразования» (<20 мм), «статус лимфатических узлов», «характеристика контуров», «гетерогенность», «ориентация в пространстве», «наличие кальцинатов», «наличие кровотока».

2. Формирование выборок данных для обучения и тестирования.

Обучающая выборка предназначена для обучения модели, нахождения зависимости между входными данными и целевыми классами, настройки внутренних модельных параметров. Тестовые данные используются для оценки качества обучения.

Формирование на общем массиве данных обучающей и тестовой выборок выполнено в соотношении 80 % ($n = 275$) и 20 % ($n = 69$) соответственно. Деление на выборки осуществлялось случайным образом для каждой модели посредством встроенных в Jupyter Notebook методов. Тестовые данные для обучения моделей не использовались.

3. Обучение моделей.

Для обучения одноклассовых моделей был использован алгоритм градиентного бустинга (Gradient-BoostingRegressor): на фоне других алгоритмов (таких

Таблица 1. Общая клинико-морфологическая характеристика больных
Table 1. General clinical and morphological characteristics of patients

Показатель Parameter			Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype					Общее значение General value
			LA <i>n</i> = 90	LB <i>n</i> = 110	LBH <i>n</i> = 52	TNC <i>n</i> = 56	HER <i>n</i> = 36	
Общие сведения General information	Возраст Age	Средний, лет Average, years	59,8 ± 16,5	57,0 ± 10,8	53,1 ± 13,6	56,4 ± 9,64	52,6 ± 11,2	56,8 ± 10,6
		Минимальный, лет Minimum, years	37	33	40	40	38	33
		Максимальный, лет Maximum, years	82	78	70	74	73	82
		<60 лет, <i>n</i> <60 years, <i>n</i>	44	62	36	36	28	192
		≥60 лет, <i>n</i> ≥60 years, <i>n</i>	46	48	16	20	8	134
	Женский пол, <i>n</i> Female, <i>n</i>		90	110	52	56	36	344
	Уровень Ki-67 Ki-67 level	Средний Average	15,2 ± 4,11	50,5 ± 19,1	45,8 ± 19,6	64,6 ± 18,0	47,1 ± 18,9	42,0 ± 24,3
		Минимальный Minimum	10	25	15	40	20	10
		Максимальный Maximum	20	95	90	95	70	95
	Степень злокачественности (G) Grade (G)	Средняя Average	2,02 ± 0,54	2,2 ± 0,68	2,42 ± 0,76	2,38 ± 0,64	2,38 ± 0,74	2,25 ± 0,65
Параметрические признаки патологического очага Parametric signs of a pathological focus	Средний диаметр опухоли, мм Average tumor diameter, mm		20,4 ± 8,27	24,8 ± 10,3	21,9 ± 8,39	20,3 ± 8,17	28,1 ± 16,4	22,5 ± 10,2
	Диаметр – градации Diameter – gradations	<20 мм, <i>n</i> <20 mm, <i>n</i>	30	14	12	12	8	114
		≥20 мм, <i>n</i> ≥20 mm, <i>n</i>	60	96	40	44	28	154
	Метастазы в лимфатических узлах Metastases in the lymph nodes	Есть, <i>n</i> Yes, <i>n</i>	68	46	32	18	12	12
		Нет, <i>n</i> No, <i>n</i>	22	64	20	38	24	24
	Контур Contours	Нечеткие, <i>n</i> Fuzzy, <i>n</i>	82	102	50	2	32	252
		Четкие, <i>n</i> Clear, <i>n</i>	8	8	2	54	4	74
	Ориентация Orientation	Вертикальная, <i>n</i> Vertical, <i>n</i>	70	82	50	52	34	272
		Горизонтальная, <i>n</i> Horizontal, <i>n</i>	20	28	2	4	2	54

Окончание табл. 1
End of the table 1

Показатель Parameter			Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype					Общее значение General value
			LA n = 90	LB n = 110	LBH n = 52	TNC n = 56	HER n = 36	
Параметрические признаки патологического очага Parametric signs of a pathological focus	Кровоток Blood flow	Есть, n Yes, n	66	60	48	48	35	240
		Нет, n No, n	24	50	4	8	1	86
	Гетерогенность Heterogeneity	Есть, n Yes, n	32	22	38	4	30	114
		Нет, n No, n	58	88	14	52	6	212
	Кальцинаты Calcifications	Есть, n Yes, n	12	14	28	0	31	72
		Нет, n No, n	78	96	24	56	5	254

Примечание. Здесь и далее в таблицах и на рисунках: LA — люминальный A; LB — люминальный B; LBH — люминальный B HER2-положительный; HER — нелюминальный HER2-положительный; TNC — трижды негативный.

Note. Here and further in tables and figures: LA — luminal A; LB — luminal B; LBH — luminal B HER2-positive; HER — non-luminal HER2-positive; TNC — triple negative.

как линейный метод опорных векторов, логистическая регрессия, случайный лес, дерево решений и др.) он обеспечивал более высокие показатели. Процесс обучения проводился по сценарию кросс-валидации StratifiedKFold путем 5-кратной перекрестной проверки.

Для обучения мультиклассовой модели использовалась стратегия «один (класс) против остальных» (“one-vs-rest” в терминологии библиотеки scikit-learn Jupiter Notebook) с применением алгоритмов OneVsRestClassifier и градиентного бустинга (GradientBoostingClassifier).

Качество обученной модели проверялось на тестовых данных.

4. Проверка качества обучения моделей.

Проверка качества обучения моделей по распознаванию целевых классов — молекулярных подтипов РМЖ выполнялась на данных тестовой выборки.

Для оценки достоверности полученных результатов были построены калибровочные кривые моделей, определяющие соотношение степени вероятности прогнозов моделей и фактической встречаемости определенного молекулярного подтипа в наборах тестовых данных.

Оценка эффективности обучения моделей одноклассовой и мультиклассовой классификаций выполнялась с использованием следующих метрик: чувствительности, специфичности, точности, прогностической

ценности положительного и отрицательного результатов, площади под ROC-кривой.

При построении ROC-кривых модели мультиклассовой классификации использована стратегия «один (класс) против остальных».

Статистическая обработка данных, разработка классификационных моделей, их тестирование и оценка качества обучения моделей выполнялись в среде Jupyter Notebook v.6.5.2.

Результаты

Для оценки степени, при которой вероятности прогнозов моделей соответствуют истинным характеристикам молекулярных подтипов в наборах, полученных в результате тестирования данных, были построены калибровочные кривые (рис. 1). Чем ближе калибровочная кривая к диагонали графика, тем лучше настроена модель (черная пунктирная линия соответствует идеально откалиброванной модели).

Из рис. 1 следует, что модель LA не требует калибровки (ошибка по показателю Brier, используемому для измерения точности вероятностных прогнозов, составляет 0,001), что свидетельствует о высоком уровне достоверности результатов.

Модель TNC (ошибка по Brier равна 0,005), имея тенденцию сдвигать вероятности к 0 или 1, выглядит чрезмерно уверенной при низких вероятностях и в то же время неуверенной при прогнозировании высоких

вероятностей, однако обладает достаточно хорошей дискриминационной способностью, о чем свидетельствуют высокие показатели качества обучения.

Модель LB (ошибка по Brier составляет 0,034) демонстрирует значительную недооценку в диапазоне низких частот и переоценку при более высоких частотах.

Калибровочные кривые моделей LBH (ошибка по Brier равна 0,048) и HER (ошибка по Brier равна 0,043) очень близки к идеальному уровню при низких вероятностях, однако дальше занижают прогнозируемые вероятности (модель LBH) или завышают их (модель HER).

Разница между фактическими кривыми моделей LB, LBH, HER, TNC и линией «идеального» распределения вероятностей указывает на целесообразность их калибровки, однако в ходе проведенных экспериментов с использованием различных методик и калибраторов достичь преобразования прогнозов указанных моделей в лучшую сторону не удалось.

Оценка эффективности обучения моделей проводилась с использованием показателей чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов и площади под ROC-кривой.

При подборе значений порога классификации авторы остановились на стратегии обеспечения компромисса между чувствительностью, специфичностью, прогностической ценностью положительного и отрицательного результатов. Экспериментально было установлено, что приемлемый компромисс между данными показателями достигается при следующих значениях порога: 0,48 – для модели распознавания

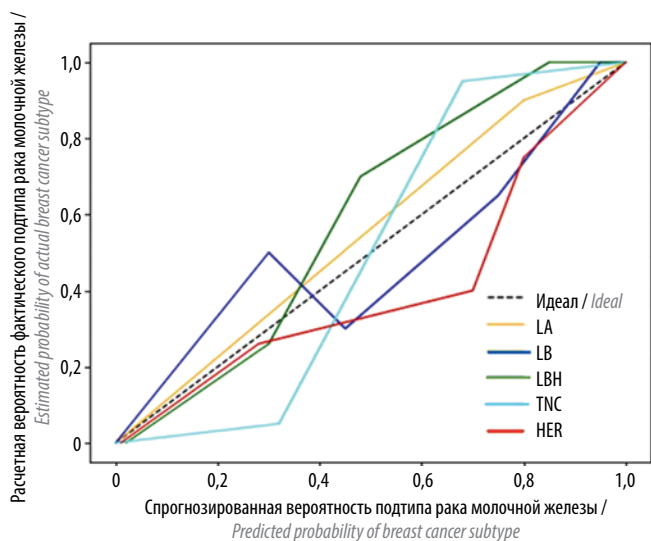


Рис. 1. Калибровочные кривые одноклассовых моделей прогнозирования молекулярного подтипа рака молочной железы

Fig. 1. Calibration curves of single-class models for predicting molecular subtype of breast cancer

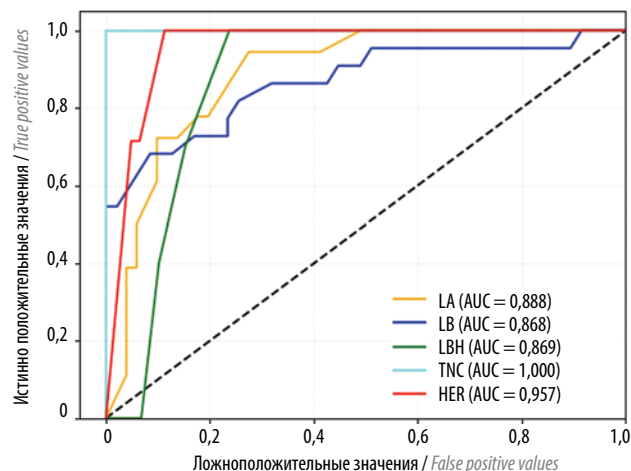


Рис. 2. ROC-кривые моделей бинарной классификации

Fig. 2. ROC curves of binary classification model

подтипа LA; 0,5 – для модели распознавания подтипа LB; 0,27; 0,25 и 0,28 – для моделей распознавания подтипов LBH, TNC и HER соответственно.

ROC-кривые моделей бинарной классификации молекулярных подтипов РМЖ приведены на рис. 2.

Полученные показатели качества обучения моделей бинарной классификации приведены в табл. 2.

Полученные результаты тестирования одноклассовых моделей указывают на высокую чувствительность и специфичность всех моделей, за исключением моделей LA и LB (обе демонстрируют низкую чувствительность), а также на низкую прогностическую ценность положительных результатов на фоне высокой прогностической ценности отрицательных результатов при распознавании всех подтипов РМЖ.

Для демонстрации значимости признаков при обучении моделей бинарной классификации построены гистограммы (рис. 3).

Из рис. 3 видно, что определяющую значимость (>20 %) для предсказания подтипа LB имеют диагностические признаки «гетерогенность» и «характеристика контуров», для подтипов LBH и HER – диагностические признаки «наличие кальцинатов» и «гетерогенность». Результат предсказания подтипа TNC однозначно определяется признаком «характеристика контуров».

Модель определила высокое значение признака «наличие кальцинатов» для предсказания подтипа LA, что мы расцениваем как парадокс, так как известно, что для данного подтипа наибольшее диагностическое значение имеет признак «характеристика контуров». Допускаем, что данное противоречие исчезнет при увеличении обучающей выборки.

ROC-кривые, полученные для модели мультиклассовой классификации, приведены на рис. 4.

При построении ROC-кривых использована стратегия «один против остальных» («one-vs-rest») и методы

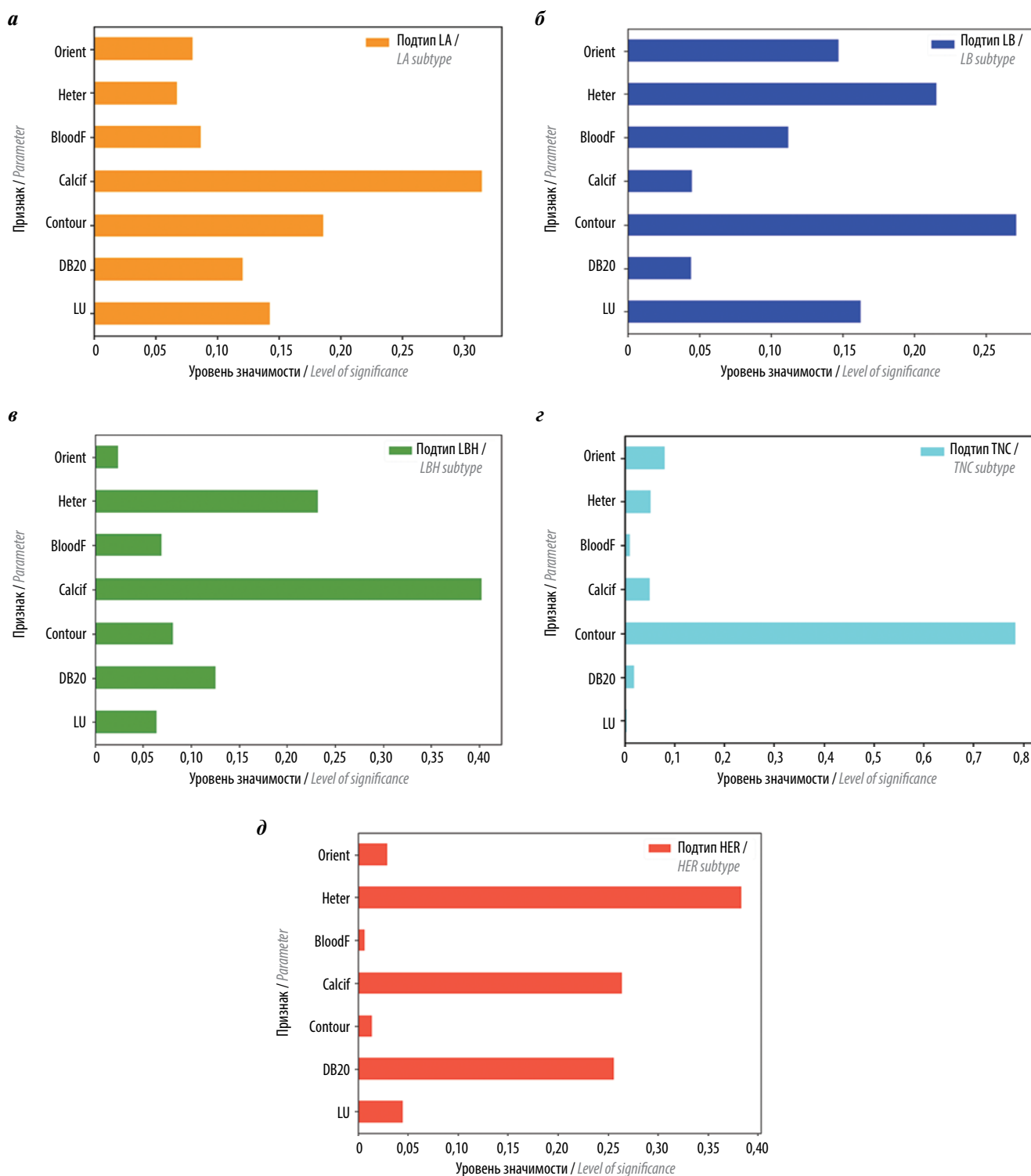


Рис. 3. Гистограммы значимости признаков, используемых для обучения одноклассовых моделей: а – значимость признаков для прогнозирования подтипа LA; б – значимость признаков для прогнозирования подтипа LB; в – значимость признаков для прогнозирования подтипа LBH; г – значимость признаков для прогнозирования подтипа TNC; д – значимость признаков для прогнозирования подтипа HER. DB20 – максимальный диаметр новообразования; LU – статус лимфатических узлов; Contour – характеристика контуров; Calcif – наличие кальцинатов; BloodF – наличие кровотока; Heter – гетерогенность; Orient – ориентация в пространстве

Fig. 3. Histograms of the significance of parameters used to train one-class models: а – significance of parameters for predicting the LA subtype; б – significance of parameters for predicting the LB subtype; в – significance of parameters for predicting the LBH subtype; г – significance of parameters for predicting the TNC subtype; д – significance of parameters for predicting the HER subtype. DB20 – maximum diameter of the tumor; LU – lymph node status; Contour – contour characteristics; Calcif – calcifications; BloodF – blood flow; Heter – heterogeneity; Orient – orientation

Таблица 2. Показатели качества обучения моделей бинарной классификации
Table 2. Parameters of quality of training of the binary classification models

Параметр Parameter	Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype				
	LA	LB	LBH	TNC	HER
Число пациенток в тестовой выборке, <i>n</i> Number of patients in the test sample, <i>n</i>	18	22	10	11	8
Чувствительность, % Sensitivity, %	67,0	72,7	81,8	100	100
Специфичность, % Specificity, %	90,2	83,0	89,7	98,3	93,5
Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under the ROC curve (AUC)	0,88	0,86	0,86	1,00	0,95
Прогностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	70,6	66,7	60,0	91,7	59,3
Прогностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %	88,2	86,7	96,3	100	100

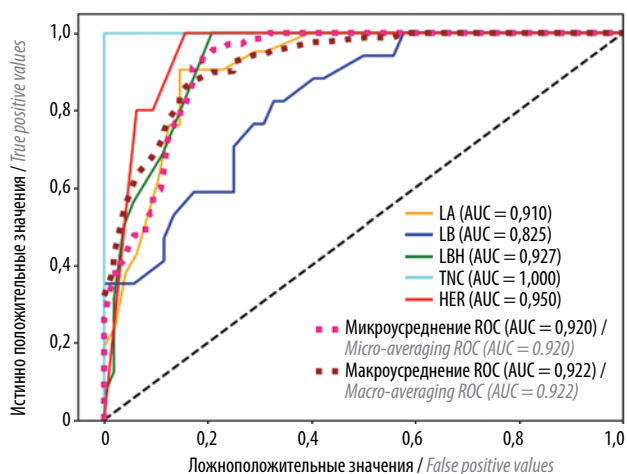


Рис. 4. ROC-кривые мультиклассовой модели распознавания подтипов рака молочной железы

Fig. 4. ROC curves of the multiclass model for recognizing breast cancer subtypes

макро- и микроусреднения модельных показателей качества.

Показатели качества обучения мультиклассовой модели приведены в табл. 3.

Для мультиклассовой модели получены низкие значения чувствительности и прогностической ценности положительных результатов при распознавании всех подтипов РМЖ, за исключением TNC (100 и 91,7 % соответственно), и высокие показатели специфичности и прогностической ценности отрицательных результатов для всех подтипов.

Выявленные перекосы в отдельных показателях качества одно- и мультиклассовой моделей авторы свя-

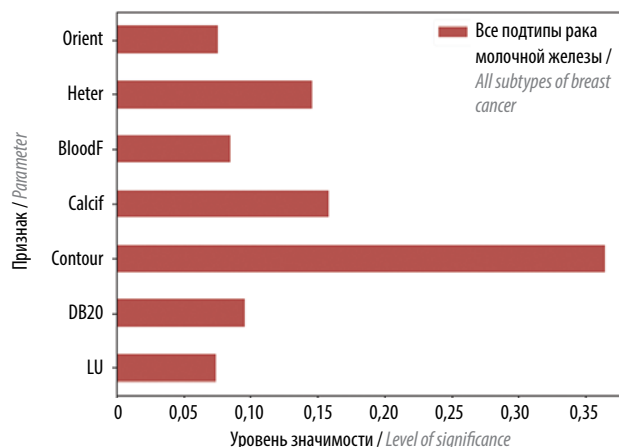


Рис. 5. Гистограмма значимости признаков, используемых для обучения мультиклассовой модели. DB20 – максимальный диаметр новообразования; LU – статус лимфатических узлов; Contour – характеристика контуров; Calcif – наличие кальцинатов; BloodF – наличие кровотока; Heter – гетерогенность; Orient – ориентация в пространстве

Fig. 5. Histogram of the significance of features used to train the multiclass model. DB20 – maximum diameter of the tumor; LU – lymph node status; Contour – contour characteristics; Calcif – calcifications; BloodF – blood flow; Heter – heterogeneity; Orient – orientation

зывают с недостаточным объемом данных, используемых для обучения моделей, а также с численным дисбалансом целевых классов в отобранной популяции.

Гистограмма, иллюстрирующая значимость диагностических признаков при обучении модели мультиклассовой классификации, приведена на рис. 5.

Из рис. 5 следует, что определяющим прогностическим фактором при ее обучении является диагностический признак «характеристика контуров».

Таблица 3. Показатели качества обучения модели мультиклассовой классификации

Table 3. Parameters of quality of training of the multiclass classification model

Параметр Parameter	Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype				
	LA	LB	LBH	TNC	HER
Число пациенток в тестовой выборке, <i>n</i> Number of patients in the test sample, <i>n</i>	19	22	10	11	7
Чувствительность, % Sensitivity, %	73,7	68,2	60,0	100	85,7
Специфичность, % Specificity, %	86,0	93,6	96,6	98,3	93,5
Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under the ROC curve (AUC)	0,91	0,82	0,92	1,00	0,95
Прогностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	66,7	83,3	75,0	91,7	60,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %	90,9	87,0	93,7	100	98,4

Обсуждение

Платформы ИИ оценивают по ряду признаков, таких как точность диагностики, удобство использования, доступность и интеграция с существующими медицинскими системами. Одним из ключевых факторов является способность ИИ точно интерпретировать медицинские изображения. Некоторые системы могут использовать передовые алгоритмы глубокого обучения для выявления микрокальцинатов и других признаков РМЖ, что может значительно повышать точность диагностики по сравнению с традиционными методами.

Наиболее популярными и часто используемыми в маммологии для анализа медицинских изображений являются следующие 4 алгоритма машинного обучения: машина опорных векторов (SVM): логистическая регрессия, случайные леса и экстремальный градиентный бустинг (XGBoost). Последняя модель — один из самых мощных алгоритмов машинного обучения, обеспечивает высокую производительность на различных задачах, но может быть склонна к переобучению, если не контролировать параметры модели, и требует более длительного времени на обучение по сравнению с другими алгоритмами [10].

В контексте маммологии выбор алгоритма зависит от конкретной задачи, объема и качества данных, а также от требований к интерпретируемости модели. Все эти алгоритмы могут быть использованы для создания моделей, способных выявлять признаки РМЖ при проведении рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования или МРТ, но их эффективность будет зависеть от того, насколько хорошо они настроены и обучены на соответствующих данных.

В литературе приводятся различные результаты использования ИИ в анализе медицинских изображений и признаков, взятых из методов лучевой диагностики для построения прогностических алгоритмов.

Так, по данным А.А. Останкович и соавт. (2003), компьютерный анализ рентгеновских маммограмм обеспечивает детекцию РМЖ с чувствительностью и специфичностью >90 %. Метод позволяет выявить опухоль, начиная с 5 мм. Существенным недостатком данной модели является использование только 1 информационного признака — показателя аномальной асимметрии [11].

В работах Р.С. Садыкова и соавт. (2009) рассматриваются вопросы определения 18 текстурных и геометрических характеристик РМЖ на рентгеновских маммограммах как в диагностическом, так и в скрининговом алгоритме. В дальнейшем программа позволяет классифицировать выделенные области при использовании алгоритмов распознавания. Данная модель извлекает и анализирует признаки только рентгеновского изображения [12].

Д.В. Пасынков и соавт. (2016) рассматривают применение системы CAD с 2 модулями обработки изображения: яркости и асимметрии на плотном рентгеновском фоне. Использование системы компьютерного выявления патологических новообразований для маммографии обеспечивает, по мнению авторов, высокую диагностическую ценность в обнаружении областей, подозрительных на злокачественные, однако имеет ряд ограничений. В первую очередь оно требует наличия контралатеральной молочной железы, что не всегда наблюдается (например, после перенесенной мастэктомии). Кроме того, послеоперационные

изменения в виде рубцов и деформаций контура молочной железы также порождают асимметрии и будут ложно расцениваться как подозрительные [13].

Все вышеуказанные авторы не занимались прогнозированием молекулярных подтипов РМЖ. По данному направлению стали появляться работы, описывающие генетическое типирование и прогностическую оценку полученных результатов. Так, Н. И. Поспехова и соавт. (2020) предложили способ прогнозирования повышенного риска развития люминального подтипа РМЖ на основе данных о полиморфных маркерах rs12150660 гена *SHBG*, rs440837 гена *ZBTB10*, rs10454142 гена *PPP1R21* [14].

Также описана возможность прогнозирования риска развития люминального подтипа РМЖ на основании выделения ДНК из периферической венозной крови и анализе полиморфных локусов гена *MMP*, что, по мнению авторов, прогнозирует высокий риск развития этого молекулярного подтипа [15].

В публикации Sh. Zheng и соавт. (2024) рассматриваются возможности создания моделей радиомики на основе многопараметрической МРТ для неинвазивной идентификации новой 3-классовой классификации статуса экспрессии HER2 при РМЖ, что может быть полезно для принятия решений относительно терапии, направленной на HER2 [16]. Вместе с этим S. E. Song и соавт. (2022) приводят результаты исследования при применении машинного обучения с использованием многопараметрической МРТ для прогнозирования уровня Ki-67 и гистологической степени злокачественности РМЖ на ранней стадии [17].

Несомненно, МРТ играет важную роль в диагностике и оценке прогнозирования течения РМЖ. Морфологические признаки МРТ являются полезным инструментом в определении различных молекулярных подтипов РМЖ.

Данные работы оценивают признаки, взятые лишь из МРТ, не используя другие модальности.

М. Ма и соавт. (2022) оценили эффективность модели дерева решений в прогнозировании различных молекулярных подтипов на основании клинических характеристик и особенностей визуализации при маммографии и ультразвуковом исследовании [18], и получили данные, схожие с нашими. AUC у авторов составила 0,971 (в нашем исследовании – 1,00), чувствительность – 90,5 % (по нашим данным – 100 %), специфичность – 94,1 % (в нашем исследовании – 98,8 %) при определении TNC подтипа.

Для авторов настоящей статьи важным направлением в исследованиях был поиск интеллектуальной модели в виде теста, использующего радиомические данные мультимодальной лучевой диагностики различных молекулярных подтипов РМЖ. В результате исследования получено 6 обученных моделей: 5 моделей бинарной классификации и 1 мультиклассовая.

При вводе в них соответствующего набора бинарных значений диагностических признаков, полученных в процессе обследования пациентки, каждая из моделей формирует свой прогноз в отношении подтипа РМЖ. В идеальном случае, когда сформированные ими прогнозы в отношении подтипа РМЖ совпадают, т. е. одна из бинарных моделей и мультиклассовая модель указывают на один подтип, а 4 других бинарных модели – на отсутствие этого подтипа, проблем с выбором окончательного решения не существует. Однако в ситуации, когда указанное правило нарушается, требуется принимать решение, какому из предложенных моделями вариантов отдать предпочтение.

Для таких случаев был разработан алгоритм принятия решений, основанный на комплексном анализе полученной от моделей информации. В качестве главных факторов использованы данные о количестве и структуре альтернатив принятия решений, а также апостериорные оценки качества обучения моделей. При этом алгоритм не учитывает прогностическую ценность положительного результата ввиду недопустимо низких значений данного показателя для всех бинарных моделей, за исключением одноклассовой модели, прогнозирующей TNC подтип. При выборе оптимального варианта логика механизма ранжирования вариантов работает по принципу «от обратного», перемещая прогноз с более высокой прогностической ценностью отрицательного результата вниз относительно других кандидатов на метку целевого класса. В результате для каждого альтернативного варианта определяется и отображается индекс достоверности, на основании которого врач может принять мотивированное решение.

Выводы

1. Доказана возможность использования определенных комбинаций диагностических признаков со значимостью >20 % для прогнозирования различных молекулярных подтипов РМЖ. Так, для прогнозирования LB подтипа наибольшее значение имеют диагностические признаки «гетерогенность» и «характеристика контуров», для прогнозирования LBN и HER подтипов – «наличие кальцинатов» и «гетерогенность структуры». Результат предсказания подтипа TNC однозначно определяется признаком «характеристика контуров».
2. ROC-анализ показал высокие значения площади под кривой (AUC) для мультиклассовой модели (от 0,82 для LB до 1,00 для TNC) молекулярных подтипов.
3. Результаты исследования могут быть использованы для создания нового диагностического инструментария по типированию РМЖ с использованием классификационных моделей ИИ. Его внедрение позволит снизить вероятность ошибки определения

молекулярно-биологического подтипа РМЖ в ситуациях несовпадения мнения врача и результатов иммуногистохимического исследования.

4. Авторы полагают преждевременным внедрение результатов данного исследования в клиническую практику ввиду малочисленной популяции пациентов в одном лечебно-профилактическом учреждении.

С учетом вышеизложенного авторы нацелены на продолжение эксперимента с расширением в количественном и географическом аспектах объемов данных, используемых для обучения моделей ИИ, оптимизацию механизма принятия правильных решений в условиях противоречивых модельных прогнозов, а также дальнейшее изучение эффективности предложенного способа типизации РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ross J.S., Fletcher J.A., Linette G.P. et al. The HER2/neu gene and protein in breast cancer 2003: Biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8(4):307–25. DOI: 10.1634/theoncologist.8-4-307
2. Tsang J., Tse G. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2020;27(1):27–35. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000232
3. Gusterson B., Eaves C. Basal-like breast cancers: From pathology to biology and back again. *Stem Cell Rep* 2018;10(6):1676–86. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.04.023
4. Lehmann B., Abramson V., Sanders M. et al. TBCRC 032 IB/II multicenter study: Molecular insights to AR antagonist and PI3K inhibitor efficacy in patients with AR+ metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(9):2111–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2170
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours: World Health Organization classification of tumours. 5th edn. Lyon: IARC Press, 2019. DOI: 10.1111/his.14091
6. Duffy S.W., Tabár L., Yen A.M. et al. Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: A prospective study. *Radiology* 2021;299(3):541–7. DOI: 1148/radiol.202103935
7. Johnson K., Conat E., Soo M.S. Molecular subtypes of breast cancer: A review for breast radiologists. *Breast Image* 2021;3(1):12–24. DOI: 10.1093/jbi/wbaa110
8. Hou X., Li X., Han Y. et al. Triple-negative breast cancer survival prediction using artificial intelligence through integrated analysis of tertiary lymphoid structures and tumor budding. *Cancer* 2024;130(S8):1499–512. DOI: 10.1002/cncr.35261
9. Liu Y., Zhen T., Fu Y. et al. AI-powered segmentation of invasive carcinoma regions in breast cancer immunohistochemical whole-slide images. *Cancers (Basel)* 2023;16(1):167. DOI: 10.3390/cancers16010167
10. Алексеева М.Г., Zubov A.I., Novikov M.Yu. Искусственный интеллект в медицине. *Международный научно-исследовательский журнал* 2022;7(121). DOI: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038
Alekseeva M.G., Zubov A.I., Novikov M.Yu. Artificial Intelligence in Medicine. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal* 2022;7(121). (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038
11. Останкович А.А., Вайман С.Д., Тананакин А.П. и др. Диагностика рака молочной железы с использованием маркеров обработки изображений цифровой маммографии. *Байкальский медицинский журнал* 2003;1(4):35–8.
Ostankovich A.A., Vayman S.D., Tananakin A.P. et al. Diagnostics of breast cancer using markers of digital mammography image processing. *Baykalskiy meditsinskiy zhurnal = Baikal Medical Journal* 2003;1(4):35–8. (In Russ.).
12. Садыков С.С., Буланова Ю.А., Садыков Ю.А. и др. Автоматизированная обработка и анализ маммографических снимков: монография. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2014. 208 с.
Sadykov S.S., Bulanova Yu.A., Sadykov Yu.A. et al. Automated processing and analysis of mammographic images: monograph. Vladimir: Izd-vo VlgU, 2014. 208 p. (In Russ.).
13. Пасынков Д.В., Ключкин И.В., Бусыгина О.В. Способ повышения чувствительности и специфичности систем компьютерного анализа маммографических изображений высокой плотности паренхимы молочной железы. *Казанский медицинский журнал* 2016;97(3):444–9. DOI: 10.17750/KMJ2016-443
Pasynkov D.V., Klyushkin I.V., Busygina O.V. Method for increasing the sensitivity and specificity of systems for computer analysis of high-density mammographic images of breast parenchyma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2016;97(3):444–9. (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-443
14. Поспехова Н.И., Головина Д.А., Филиппова М.Г. и др. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы у носителей мутаций в гене *BRCA1*. *Успехи молекулярной онкологии* 2020;7(4):29–36. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-29-36
Pospekhova N.I., Golovina D.A., Filippova M.G. et al. Molecular biological subtypes of breast cancer in carriers of mutations in the *BRCA1* gene. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(4):29–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-29-36
15. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлутская И.В. и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований* 2022;8(2):180–97. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
Pavlova N.V., Orlova V.S., Batlutskaia I.V. et al. The role of highly penetrant mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes in the nature of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Scientific Results of Biomedical Research* 2022;8(2):180–97. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
16. Zheng Sh., Yang Z., Du G. et al. Discrimination between HER2-overexpressing, -low-expressing, and -zero-expressing statuses in breast cancer using multiparametric MRI-based radiomics. *Eur Radiol* 2024;34(9):6132–44. DOI: 10.1007/s00330-024-10641-7
17. Song S.E., Cho K.R., Cho Y. et al. Machine learning with multiparametric breast MRI for prediction of Ki-67 and histologic grade in early-stage luminal breast cancer. *Eur Radiol* 2022;32(2):853–63. DOI: 10.1007/s00330-021-08127-x
18. Ma M., Liu R., Wen C. et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer and identifying interpretable imaging features using machine learning algorithms. *Eur Radiol* 2022;32(3):1652–62. DOI: 10.1007/s00330-021-08271-4

Вклад авторов

С.А. Шевченко: обзор публикаций по теме, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
Н.И. Рожкова: научное редактирование статьи;
А.В. Дорофеев: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

S.A. Shevchenko: review of publications on the topic, obtaining data for analysis, analyzing the received data, writing the article;
N.I. Rozhkova: scientific editing of the article;
A.V. Dorofeev: development of the study design.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Шевченко / S.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>

Н.И. Рожкова / N.I. Rozhkova: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia.