



© С.А. Шевченко<sup>1,2</sup>, Н.И. Рожкова<sup>3</sup>, А.В. Дорофеев<sup>1,2</sup>, М.И. Магдалянова<sup>1,2</sup>,  
В.В. Петкай<sup>1,2</sup>

## Эффективность методов лучевой диагностики и нейронных сетей в оценке ответа рака молочной железы на неoadьювантное лечение агрессивных молекулярных подтипов

<sup>1</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Svetlana A. Shevchenko<sup>1,2</sup>, Nadezhda I. Rozhkova<sup>3</sup>, Aleksandr V. Dorofeev<sup>1,2</sup>,  
Margarita I. Magdsalyanova<sup>1,2</sup>, Vladislav V. Petkau<sup>1,2</sup>

## Efficacy of Radiodiagnostic and Neural Network Networks in Assessing Breast Cancer Response to Neoadjuvant Treatment of Aggressive Molecular Subtypes

<sup>1</sup>State Autonomous Health Care Institution of Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>FSBEIOHE Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg the Russian Federation

<sup>3</sup>P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

**Цель.** Определить наиболее информативный метод лучевой диагностики и возможности нейронной сети в оценке ответа на неoadьювантное лечение наиболее агрессивных молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ) путем сопоставления с патоморфологическими данными.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили данные медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) 336 больных РМЖ, проходивших обследование и лечение на базе ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (г. Екатеринбург) в 2021–2022 гг., средний возраст пациенток составил 57,6 (± 10,3) лет. В исследование были включены пациентки с операбельными и местнораспространёнными опухолями (cT1N1, cT2N1, cT2-3N0-1) различных иммуногистохимических подтипов, нуждающимися в неoadьювантной химиотерапии с целью уменьшения опухолевой массы. Ответ на лекарственную терапию оценивался на основе критериев RECIST 1.1. Были исследованы гистологические препараты до и после хирургического лечения с определением резидуальной опухоли или полного патоморфологического ответа (pathologic Complete Response — pCR). Всем пациентам были выполнены маммографическое, ультразвуковое, МРТ исследования, а также были проанализированы данные визуализации нейронной сетью. Приводилось сравнительное сопоставление рентген-лучевого (rCR) и патоморфологического (pCR) ответа опухоли.

**Результаты.** Регресс опухоли молочной железы, по данным гистологического исследования, (pCR) был обнаружен в 34,5 % (n = 116) случаев. В 44,8 % случаев (n = 52) получен полный ответ опухоли на неoadьювантную химиотерапию при люминальном B/HER2+ подтипе, а при нелюминальном/HER2+ подтипе pCR был зарегистрирован

**Aim.** To determine the most informative method of radiodiagnosis and the capabilities of a neural network in assessing the response to neoadjuvant treatment of the most aggressive molecular subtypes of breast cancer by comparing it with pathomorphological data.

**Material and Methods.** The material for the study was medical documentation data (medical histories and outpatient records) of 336 breast cancer patients who underwent examination and treatment at the State Autonomous Health Care Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncology Centre», (Yekaterinburg) in 2021–2022; the average age of the patients was 57.6 (± 10.3) years. The trial enrolled patients with operable and locally advanced tumors (cT1N1, cT2N1, cT2-3N0-1) of various IHC subtypes who required neoadjuvant chemotherapy (NACT) to reduce tumor mass. Response to drug therapy was assessed using RECIST 1.1 criteria. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Histological specimens were examined before and after surgery to determine residual tumor or pathological complete response (pCR). All patients underwent mammography, ultrasound, MRI and NS imaging data were analyzed. A comparison of radiographic (rCR) and pathological (pCR) tumor response was presented.

**Results.** Breast tumor regression according to histological examination (pCR) was detected in 34.5 % (n = 116) of cases. A complete tumor response to NAC was achieved in 44.8 % of cases (n = 52) in the luminal B/HER2+ subtype, while in the non-luminal/HER2+ subtype only 37.9 % (n = 44) of women had a pCR. In triple-negative breast

лишь у 37,9 % (n = 44) женщин. При тройном негативном РМЖ в 17,2 % (n = 20) случаев гистологически опухоль не определялась. Полный регресс, по данным лучевых методов исследования (rCR), был определен при маммографии в 28,6 % (n = 96) случаев, при УЗИ — у 29,8 % (n = 100), при МРТ в 32,1 % (n = 108), нейронная сеть определила полный регресс опухоли в 23,8 % случаев (n = 80). Наибольшую чувствительность в определении резидуальной опухоли продемонстрировала МРТ (80,0–83,3 %) в зависимости от молекулярного подтипа. Нейронная сеть продемонстрировала свою эффективность, сравнимую с маммографией по показателям чувствительности 69,2–72,0 % в зависимости от биологической характеристики опухоли, и специфичность на уровне 60,0–62,2 %.

**Заключение.** Была доказана высокая эффективность лучевых методов при мультимодальной диагностике в оценке и прогнозировании ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию. Обученная нейросетевая модель продемонстрировала способность выявлять остаточную опухоль на уровне маммографического исследования.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; полный патоморфологический ответ опухоли (pCR); рентгенологический ответ (rCB); молекулярные подтипы; нейронная сеть

**Для цитирования:** Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В., Магдалянова М.И., Петкау В.В. Эффективность методов лучевой диагностики и нейронных сетей в оценке ответа рака молочной железы на неоадьювантное лечение агрессивных молекулярных подтипов. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 506-515. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-506-515

✉ Контакты: Шевченко Светлана Анатольевна, sv\_maxson@mail.ru

## Введение

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) в мире и в России занимает первое место. В 2022 г. в России было выявлено 76 520 женщин с РМЖ [1]. В Свердловской области в 2022 г. зарегистрировано 2 509 новых случаев РМЖ у женщин, что на 11 % больше, чем в 2021 г. Средний возраст заболевших составил 63 года. В настоящее время развивается новое направление междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий — радиогеномика РМЖ, которая позволяет приблизиться к пониманию механизма развития опухолей [2]. В результате меняются акценты лекарственного и хирургического лечения. Примерно половина впервые выявленных больных РМЖ (52 %) подлежит неоадьювантной химиотерапии НАХТ [3].

Предоперационное лечение проводят с целью снижения стадии заболевания и выполнения органосохраняющих операций [4].

По данным В.Ф. Семиглазова и соавт. (2019), при патоморфологическом исследовании операционного материала после НАХТ у 60 % пациентов остаточная инвазивная опухоль не выявляется, особенно при трижды негативном (ТН) и HER2+ (нелюминальном) РМЖ.

Вместе с тем, по данным В.О. Смирновой и соавт. (2020), при полном клиническом ответе

cancer, only 17.2 % (n = 20) of cases had no histological evidence of the tumor. Complete regression according to radiological research methods (rCR) was detected by mammography in 28.6 % (n = 96 people), by ultrasound in 29.8 % (n = 100 people), by MRI in 32.1 % (n = 108 people), the neural network detected complete tumor regression in 23.8 % of cases (n = 80). MRI demonstrated the highest sensitivity in detecting residual tumor (80.0–83.3 %), depending on the molecular subtype.

The neural network has proven to be comparable to mammography in terms of sensitivity of 69.2–72.0 %, depending on the biological characteristics of the tumour, and specificity of 60.0–62.2 %.

**Conclusion.** The high effectiveness of radiation methods in multimodal diagnostics in assessing and predicting tumor response to NAC has been proven. The trained neural network model has demonstrated the ability to detect residual tumor at the mammographic level.

**Keywords:** breast cancer; pathologic complete response (pCR) of the tumor; radiological response (rCB); molecular subtype; neural network

**For Citation:** Svetlana A. Shevchenko, Nadezhda I. Rozhkova Aleksandr V. Dorofeev, Margarita I. Magdsalyanova, Vladislav V. Petkau. Efficacy of radiodiagnostic and neural network networks in assessing breast cancer response to neo-adjuvant treatment of aggressive molecular subtypes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 506-515. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-506-515

опухоли (cCR) в 40–60 % случаев в послеоперационных гистологических образцах ткани выявляется остаточная инвазивная или неинвазивная опухоль (DCIS).

Важно отметить, что по данным Gunter von Minckwitz et al. (2011), при люминальных формах РМЖ, в частности при люминальном В/HER2+ подтипе, клинический (cCR) и патоморфологический (pCR) ответы могут не совпадать [5].

Кроме того, по мнению J.F. De Los Santos (2013), отсутствие рентгенологических данных за остаточную опухоль наблюдается только у 20 % пациентов, хотя при послеоперационном гистологическом исследовании полный ответ наблюдается в 50–60 % случаев, чаще это происходит при тройном негативном и HER2-позитивном РМЖ [6].

С другой стороны, почти у 1/5 пациентов, имеющих остаточную опухоль (rCB), на самом деле при гистологическом исследовании определяется полный патоморфологический ответ (pCR) [7].

Именно поэтому все больший интерес вызывают объективные методы лучевой визуализации, позволяющие определить полный регресс опухоли после НАХТ. Критерием положительного эффекта является уменьшение размеров опухоли и регресс метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). Оценка производится по критериям RECIST 1.1 [8].

В настоящее время нет ни одного метода лучевой визуализации молочной железы и подмышечной области, эффективность которого была бы сравнима с точностью патоморфологического ответа, т. е. данные rCR и pCR совпадали бы в большинстве случаев [9].

Полный патоморфологический ответ (pCR) является «суррогатным» маркером улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости [10].

В настоящее время существует более 10 систем и классификаций для морфологической оценки резидуальной опухоли. Критерии оценки лечебного патоморфоза в каждой из них различны [11]. В рекомендациях FDA по использованию pCR полный патоморфоз определяется как  $ypT0/is\ ypN0$ , что основывается на данных исследования P. Cortaza (2014) [12].

Для количественного прогнозирования pCR с помощью различных методов визуализации (маммографии, УЗИ, МРТ) применяются такие статистические параметры как частота ложноотрицательных ответов (FNR), отрицательная прогностическая ценность (NPV) и положительная прогностическая ценность (PPV).

Вместе с тем, показатель точности вариативен между отдельными методами визуализации молочной железы и подмышечной области, т. к. в настоящее время не существует оптимального для этой цели метода. Порой сложно отличить участки фиброза и остаточную фрагментированную опухоль при регрессе или изменении плотности инвазивного компонента РМЖ.

По данным J. Park и соавт. (2018) маммография, УЗИ и даже контрастные методы лучевой визуализации не могут адекватно предсказать полный ответ опухоли (pCR —  $ypT0$ ), следовательно, не могут заменить гистологическое послеоперационное исследование [13].

В настоящем исследовании наряду с традиционными методами визуализации (маммография, УЗИ и МРТ) представлен анализ работы нейросети для оценки возможности более точного выявления остаточной опухоли (или ее отсутствия). В современной литературе подобных работ мы не нашли.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) 342 пациентки с РМЖ, проходившие обследование и лечение на базе ГАУЗ СО СООД (г. Екатеринбург) в 2021–2022 гг. Среди больных преобладали женщины старше 50 лет (76,2 %), средний возраст составил  $57,6 (\pm 10,3)$  с операбельными и местнораспространенными опухолями (cT1N1, cT2N1,

cT2-3N0-1) различных иммуногистохимических подтипов, нуждающимися в неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с целью уменьшения опухолевой массы. Ответ на лекарственную терапию оценивался на основе критериев RECIST 1.1. Были исследованы гистологические препараты до и после хирургического лечения с определением резидуальной опухоли или полного патоморфологического ответа (pCR).

Критериями включения были пациентки, получившие НАХТ в полном объеме по поводу РМЖ с HER2 + амплификацией нелюминального и люминального В подтипов, а также ТН РМЖ любой стадии (Т), кроме IV.

Пациентки с прогрессированием ( $n = 5$ ) и местным рецидивом ( $n = 1$ ) после радикальной резекции по поводу РМЖ были исключены из исследования. Таким образом, были проанализированы данные 336 чел.

Для морфологической верификации всем пациентам до проведения НАХТ выполнялись трепан-биопсия под местной анестезией 1 % раствором лидокаина иглами калибром 14-16G. Исследовались основные биологические маркеры, такие как индекс пролиферативной активности Ki-67, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR), экспрессия HER2, определялась степень злокачественности (G). Также оценивался статус ЛУ (N), проводился анализ на мутацию BRCA1 и BRCA2 методом ПЦР и NGS (секвенирование всех кодирующих областей генов BRCA1 и BRCA2).

Все пациенты проходили системное лечение с использованием химиотерапии, включавшей агенты таксанового ряда (49,0 % больных), антрациклинового (12,4 % больных) или их комбинацию (30,6 % больных). У пациентов с люминальным и нелюминальным HER2+ позитивным подтипом РМЖ в схему лекарственной терапии были включены таргетные препараты — моноклональные антитела (трастузумаб + пертузумаб) в комбинации с таксанами (доцетаксел, 12 нед.), продолжительностью от 4 до 8 курсов до проведения хирургического этапа лечения. Для НАХТ ТН РМЖ применялись схемы, включающие антрациклины, таксаны, эрибулин и препараты платины (карбоплатин). Послеоперационное таргетное лечение получили все 200 пациенток с HER2+ молекулярным подтипом и 92 женщины (27,4 %), у которых НАХТ состояла из 4 курсов, и после операции в адьювантном режиме лекарственное лечение было продолжено.

Важно отметить, что полный патоморфологический регресс опухоли при экспрессии HER2 был достигнут у 42,0 % пациентов при условии проведения таргетной неоадьювантной терапии, тогда как лишь в 24,0 % случаев резидуальная опухоль не определялась при использовании

стандартной комбинации с доцетакселом и трастузумабом.

Пациенты с полным ответом pCR по операционному материалу молочной железы, но с наличием метастазов в регионарных ЛУ при биопсии СЛУ, были расценены как пациенты с RCB 1 гистологическим ответом.

По стадиям пациентки распределялись следующим образом: I стадия была выявлена у 14,2 %, II стадия РМЖ — у 67,8 %, III стадия — у 17,9 %. Билатеральное синхронное поражение молочных желез отмечено у 5,6 % женщин, мультицентрическое — у 4,8 % пациентов. Размеры опухолевого узла варьировали от 15 до 45 мм. Пациенты с различными иммуногистохимическими подтипами в нашем исследовании были распределены следующим образом: группы люминального/ и нелюминального /HER2 + подтипов включали по 100 женщин (30,0 %), группа ТН РМЖ — 136 чел. (40,0 %).

Наряду с оценкой биологических подтипов опухоли, оценивалось наличие генетических мутаций в генах BRCA1, 2, которые определялись у 17,8 % (n = 60) женщин, преимущественно с ТН подтипом 53,0 % (n = 32) чел.

Для статистической обработки результатов применяли методы описательной статистики. Порог статистической значимости был равен 0,05 (p < 0,05). Результаты абсолютных количественных параметров выражены в процентах.

Для оценки эффективности методов лучевой диагностики использован пакет прикладных программ Microsoft Excel, MedCalc, Jamovi (версия 2.3.22).

В комплекс методов диагностики были включены маммография с функцией томосинтеза, мультипараметрическое УЗИ (исследование жесткости опухоли соно-эластографией сдвиговой волны), мультипараметрическое МРТ с оценкой динамики накопления парамагнетика, степени изменения диффузии и морфологических данных (форма, размеры, контуры) опухолевого узла. Также было проведено ретроспективное исследование работы нейронной сети (НС) в оценке данных визуализации до и после проведения НАХТ и анализ эффективности методов лучевой диагностики в определении ответа опухоли на лечение.

Сегментационная НС была разработана для описания маммографических, ультразвуковых и МРТ изображений молочных желез. Обучение проводилось по статистически значимым признакам РМЖ (p < 0,05), таким как оценка контуров, наличие микрокальцинатов при маммографическом исследовании, пространственная ориентация очага, данные соно-эластографии и васкуляризации опухоли при УЗИ, наличие центрального некроза опухоли, типы кривой накопления парамагнетика и измеряемый коэффициент диффузии при МРТ.

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

Количество пациентов	n	336
Возраст (лет)	Минимальный (min)	28
	Максимальный (max)	82
	Средний ± стандартное отклонение (mean±SD)	57,6 ± 10,3
Молекулярно-биологический подтип	Люминальный В/HER2+	100 (29,8 %)
	Нелюминальный/HER2+	100 (29,8 %)
	Тройной негативный	136 (40,4 %)
Лечение лекарственное	Анти-HER2 (адьювантное)	200 (59,5 %)
	Неполный курс ХТ	92 (27 %)
	Полный ХТ	244 (72,6 %)
	Двойная блокада (неадьювантное)	150 (44,6 %)
Хирургическое лечение	Мастэктомия	156 (46,4 %)
	Радикальная резекция	180 (53,6 %)
Ki-67	< 30	44 (13,1 %)
	> 30	292 (86,9 %)
Грейд (G)	II	160 (47,6 %)
	III	176 (52,4 %)
RCB	0	116 (34,5 %)
	1	60 (17,9 %)
	2	100 (29,7 %)
	3	60 (17,9 %)

Полученные результаты сравнивали с данными эффективности этих методов.

Классификационная НС анализировала наиболее статистически значимые параметры, оказывающие влияние на ответ опухоли на НАХТ.

### Результаты

Общие данные, используемые в исследовании, приведены в табл. 1.

При исследовании индекса корреляции полных ответов (сCR) и полных патоморфологических ответов (pCR), по данным МРТ, этот показатель равнялся 0,79, по данным УЗИ — 0,75, маммографии — 0,73, НС — 0,72.

*Маммография с функцией томосинтеза в оценке опухолевого узла после НАХТ.* Микрокальцинаты при маммографии были выявлены у 68 из 336 пациентов (20,2 %). Зона микрокальцинатов, являющаяся фоном опухолевой массы, не уменьшилась ни в одном случае наблюдения, хотя при наличии микрокальцинатов в опухолевом узле в 58,0 % случаев имела положительная динамика вплоть до полного регресса после проведения НАХТ.

Анализ информативности маммографии представлен в табл. 2.

ROC-анализ свидетельствует о достаточной информативности метода и позволяет использовать маммографию для оценки ответа опухоли на НАХТ.

*Мультипараметрическое УЗИ в оценке динамики характеристик опухолевого узла на НАХТ.* УЗИ достаточно точно определяло динамику изменения размера опухоли как в процессе лекарственной терапии (после 4–6 курсов), так и после ее завершения. Оценивались такие показатели, как эластотип опухоли, ее кровоснабжение. До начала химиотерапии у большинства женщин (93,8 %) наблюдался четвертый и пятый эластотипы, третий — у 6,2 %. В процессе динамического наблюдения значительно снижалась жесткость опухоли и к окончанию курсов химиотерапии уже в 78,4 % случаев был выявлен второй и третий эластотипы ( $p < 0,001$ ).

Кровоснабжение опухоли больше зависело от молекулярного подтипа и в большей степени снижалось при проведении НАХТ у больных люминальным и нелюминальным /HER2+ подтипами.

У 75,0 % больных уже после проведения 4-х курсов сосуды в опухоли не выявлялись, а при завершении лекарственного лечения у 96,0 %

**Таблица 2. Эффективность маммографии в оценке ответа опухоли на НАХТ**  
**Table 2. Efficacy of mammography in assessing tumor response to NACT**

Маммография					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC+	
Чувствительность	Se,%	69,2	72,7	73,0	71,7
Специфичность	Sp,%	58,3	64,3	65,5	62,7
Площадь под ROC	AUC	0,72	0,74	0,77	0,74
Точность	Accuracy, %	64,0	68,0	67,6	66,5
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	64,3	61,5	28,6	51,5
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	63,6	75,0	95,0	77,9

**Таблица 3. Эффективность УЗИ в оценке ответа опухоли на НАХТ**  
**Table 3. Efficacy of ultrasound in assessing tumor response to NACT**

УЗИ					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC	
Чувствительность	Se,%	76,9	81,8	80,0	79,6
Специфичность	Sp,%	75,0	71,4	69,0	71,8
Площадь под ROC	AUC	0,84	0,78	0,84	0,84
Точность	Accuracy, %	76,0	76,0	70,6	74,2
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	76,9	69,2	30,8	59,4
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	75,0	83,3	95,2	85,4

женщин зона резидуальной опухоли была аваскулярной. Снижение кровоснабжения при ТН подтипе происходило медленней и только к окончанию химиотерапии у 65,0 % пациенток кровотоков в опухолевом узле не определялся.

Анализ данных представлен в табл. 3.

УЗИ при определении метастатических ЛУ до проводимого лечения определило поражение в 59,5 % случаев (n = 200), в отличие от данных гистологического исследования, когда метастатические ЛУ определялись лишь у 52,3 % обследованных (n = 176) человек.

После окончания лекарственного лечения по гистологическим данным метастазы в ЛУ были выявлены в 15,4 % (n = 52) случаев, при этом проводилась аксиллярная лимфодиссекция остальным женщинам (85,6 %, n = 284) была проведена биопсия СЛУ.

После НАХТ, по данным УЗИ, метастазы были выявлены у 18,5 % (n = 62) пациенток, тогда как, по данным послеоперационного гистологического материала, этот диагноз подтвержден не был.

Точность УЗИ в оценке метастатического поражения ЛУ составила 88,2 %.

*Магнитно-резонансная томография в оценке опухолевого узла после НАХТ.* МРТ в 100 % слу-

чаев продемонстрировала опухолевую массу или немассовое усиление при первичной диагностике. После завершения химиотерапии остаточная опухоль в виде узла была обнаружена у 136 больных (40,4 %), в сочетании с немассовым усилением — в 60 (17,8 %) случаев. Полный ответ на НАХТ, по данным МРТ, был получен у 200 чел. (59,0 %).

Совпадение размеров резидуальной опухоли, по патоморфологическим данным и МРТ, зарегистрировано в 74,0 % случаев.

Кинетические кривые до проведения лечения чаще были 2 типа у 82,0 % пациентов, после завершения НАХТ в 75,0 % случаев наблюдали 1 тип кинетической кривой в остаточной опухоли. При первичной диагностике опухолевые массы демонстрировали ограничение диффузии (измеряемый коэффициент диффузии был определен в диапазоне 0,74–0,92 × 10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с) в 64,0 % случаев, после завершения всех курсов химиотерапии ограничение диффузии в остаточной опухоли не наблюдалось.

Центральный некроз в опухолевом узле был выявлен лишь при ТН РМЖ в 26,7 % (n = 15) случаев.

Обобщенные данные об эффективности МРТ приведены в табл. 4.

**Таблица 4. Эффективность МРТ в оценке ответа опухоли на НАХТ**  
**Table 4. Efficacy of MRI in assessing tumor response to NACT**

МРТ					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC	
Чувствительность	Se,%	84,6	90,9	80,0	85,2
Специфичность	Sp,%	83,3	71,4	75,9	79,6
Площадь под ROC	AUC	0,89	0,78	0,85	0,84
Точность	Accuracy, %	84,0	80,0	76,5	80,2
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	84,6	71,4	36,4	64,1
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	83,3	90,9	95,7	90,0

**Таблица 5. Эффективность НС в оценке ответа опухоли на НАХТ**  
**Table 5. Efficiency of the neural network in assessing tumor response to NACT**

НС					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC	
Чувствительность	Se,%	72,0	71,6	69,2	70,9
Специфичность	Sp,%	60,0	62,1	62,6	61,6
Площадь под ROC	AUC	0,65	0,67	0,76	0,69
Точность	Accuracy,%	62,5	68,0	66,8	65,8
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	69,2	60,8	35,0	57,4
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	63,5	69,7	89,5	74,5

Также по данным МРТ, оценивались характеристики регионарных лимфатических узлов в процессе НАХТ. До проведения лекарственной терапии, по данным МРТ, у 52,3 % (n = 176) женщин определялись метастатические ЛУ, что совпало с гистологическими данными. После проведенной НАХТ МРТ продемонстрировала следующие результаты: у 2-х женщин (3,8 %) были выявлены ложноположительные результаты, у 4-х женщин (7,6 %) — результаты диагностики были ложно-отрицательными. Точность МРТ в оценке метастатического поражения ЛУ составила 91,8 %.

*Сверточная НС в оценке ответа опухоли на НАХТ.* В настоящем исследовании использовались сегментационная НС с архитектурой HRNet v2 для анализа изображений, полученных лучевыми методами, и классификационная архитектура с алгоритмом GradientBoostingClassifier для анализа параметрических данных.

Обучение сегментационной НС проводилось на гистологически подтвержденных данных мультимодальной лучевой визуализации, валидация и тестирование применялись для проверки качества НС во время обучения. На валидационных и тестовых исследованиях модель обучения не проходила. Разметка изображений осуществлялась группой рентгенологов со стажем работы 5 лет и более во главе с экспертом по мультимодальной диагностике.

Процесс обучения классификационной НС проводился по сценарию кросс-валидации StratifiedKFold путем 5-кратной перекрестной проверки.

В настоящем исследовании была применена обученная НС для самостоятельной оценки первоначально определяемой и резидуальной опухоли после проведения НАХТ (табл. 5).

Изучалась роль НС в определении метастатических ЛУ. При этом до лечения поражение в ЛУ было зарегистрировано у 67,8 % (n = 228) женщин, что соответствовало ложно-положительной диагностике в 23,8 % (n = 42) случаев, после проведенного лечения число ложноположительных ответов снизилось до 13,8 % (n = 28) чел. Точность в определении изменений в лимфоузлах с помощью НС составила 91,2 %, AUC составила 0,87.

Таким образом, НС и маммография продемонстрировали меньшую точность в определении остаточной опухоли, чем другие методы визуализации.

### Обсуждение

Оценка остаточной опухоли после НАХТ является затруднительной, т. к. зачастую невозможно отличить зоны фиброза, фрагментированные

участки неинвазивной опухоли и сохраняющейся карциномы *in situ*. Это происходит в связи с изменением плотности опухолевой ткани. Так, по данным J.D. Keune (2010), R. Croshaw и соавт. (2011), В. Schaefgen (2015) вероятность совпадения rCB и pCR составила 80 % [14, 15].

Регресс первичной опухоли был достигнут в 34,5 % (n = 116) случаях, тогда как у трех пациентов (3,6 %) были выявлены метастазы в регионарные ЛУ, что не соответствовало pCR. В исследовании De Los Santos и соавт. [2013] было показано, что только у 24 % пациентов был достигнут rCR и pCR. По нашим данным, при маммографии полный регресс был выявлен в 13,8 %, при УЗИ — в 20,6 %, при МРТ — в 34,4 %, НС не определила резидуальную опухоль в 17,2 % случаев.

При оценке влияния показателей Grade и KI-67 на ответ опухоли при проведении НАХТ статистически значимого результата получено не было (p = 0,199; p = 0,624 соответственно), что совпадает с данными литературы. Однако статистически достоверным является изменение оценки полиморфизма опухолевых клеток в 46,67 % случаев (p < 0,005) [16].

Интересным представляется оценка влияния НАХТ на микрокальцинаты. В этом вопросе нет единого мнения. Количество микрокальцинатов может увеличиваться, уменьшаться или оставаться стабильными на фоне НАХТ [17]. D. Fadul и соавт. (2004) указывают, что при отсутствии данных об остаточной инвазивной карциноме и наличии только микрокальцинатов, возможно проводить мониторинг этих зон с последующей биопсией подозрительных участков в молочной железе [18]. По нашим данным, микрокальцинаты при маммографии были выявлены у 68 из 336 пациентов (20,2 %), но ни в одном случае мы не наблюдали уменьшения их количества, хотя в 58,0 % имелась положительная динамика вплоть до полного регресса узлового компонента после НАХТ.

Наибольшую точность в оценке эффекта НАХТ маммография продемонстрировала при нелюминальном HER2+ и ТН РМЖ (67,6 и 68,0 % соответственно). При люминальном В/HER2+ подтипе точность равнялась 64,0 %, что совпало с литературными данными [19].

Точность МРТ при оценке остаточной опухоли после НАХТ варьировала в зависимости от ее иммуногистохимического подтипа. Самая высокая точность МРТ зарегистрирована при люминальном / HER2 + РМЖ 84,0 %, при ТН и нелюминальном/HER2+ РМЖ составила 76,5 % и 80,0 % соответственно. Вместе с тем, из исследования JH Chen и соавт. (2008) следует, что самая высокая точность МРТ наблюдается при нелюминальном HER2+ РМЖ и ТН РМЖ, а са-

мая низкая — при люминальных опухолях [20]. Возможно, это связано с малым размером выборки авторов.

В мета-анализ, проведенный Marinovich и соавт. (2013), было включено 44 исследования, анализировался результат МРТ и других методов контрастной визуализации для оценки резидуальной опухоли после НАХТ. Исследования выявили высокую чувствительность (точное обнаружение остаточной опухоли) и неоднородность в оценках специфичности (правильная идентификация pCR). В результате было показано, что МРТ способна дифференцировать наличие остаточной опухоли (AUC/площадь под кривой 0,88). По нашим данным, этот показатель незначительно отличался и составил 0,84. МРТ имеет ограничения в обнаружении рассеянных микроскопических фокусов опухоли после НАХТ, что совпадает с данными M. Morrow и соавт. (2011) [21].

При анализе эффективности УЗИ в определении изменения кровотока в опухоли на фоне НАХТ, мы получили точность в 76,0 %, это практически совпадает с данными R. Croshaw и соавт. (2011).

Показатель NPV был самым высоким у пациентов с нелюминальным / HER2+ и TN РМЖ, но только в пределах 60,0 %.

В настоящей работе установлено, что высокую отрицательную прогностическую ценность имеют все методы лучевой цифровой диагностики, включая НС при тройном негативном РМЖ (95,0 %). Низким показатель NPV наблюдался при гормонозависимом /HER2+ подтипе и составил 69,0 % (данные маммографии и НС). Это указывают на то, что среди пациентов, достигших полного рентгенологического ответа, положительный статус гормональных рецепторов и низкая степень злокачественности опухоли чаще связаны с наличием остаточной карциномы.

Как показали Nieken и соавт. (2013), УЗИ является наиболее чувствительным методом для выявления урN-метастатического РМЖ после НАХТ (чувствительность 70,0 %), по сравнению МРТ (61,0 %) [22], что не противоречит данным нашего исследования.

В сообщении Javid и соавт. [2010] указывалось, что после лекарственного лечения чувствительность и специфичность МРТ для выявления резидуальных метастазов в подмышечных ЛУ равнялись 85,7 % и 89,0 % соответственно. В то время как положительная прогностическая ценность была 92,0 %, а показатель NPV составил 80,9 %. Точность МРТ не достаточна, чтобы исключить проведение биопсии СЛУ или подмышечной диссекции при наличии резидуального пораженного ЛУ [23].

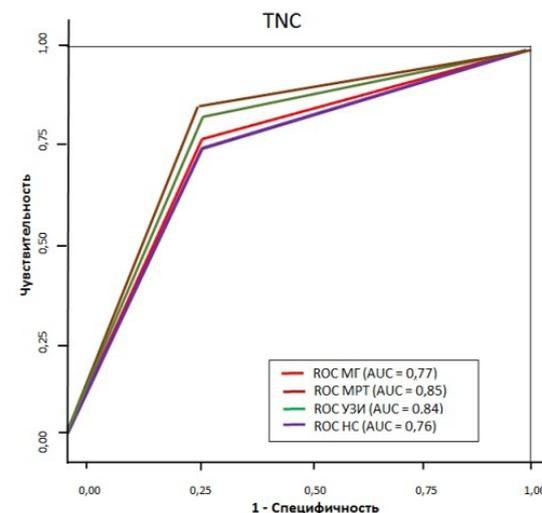
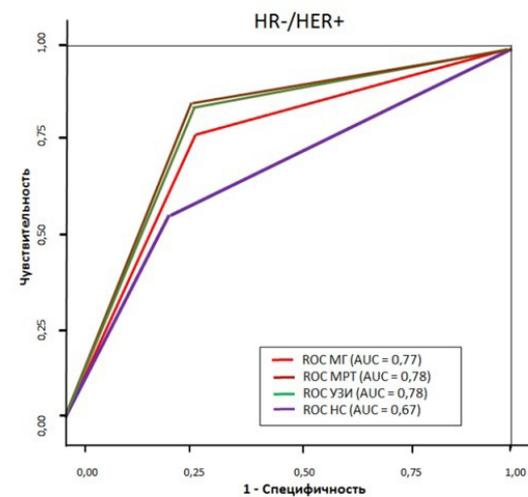
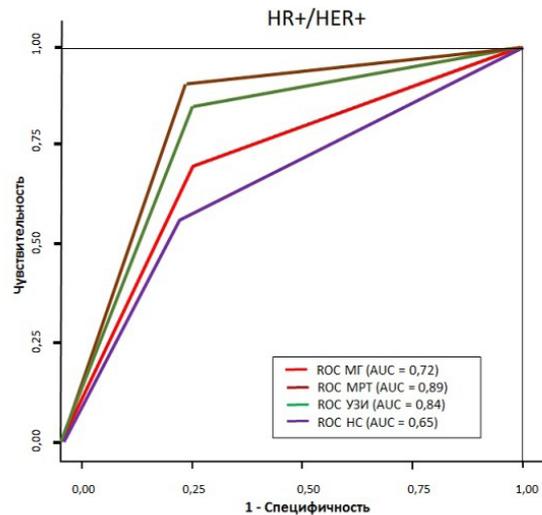


Рисунок. Эффективность методов лучевой диагностики и нейросети в определении остаточной опухоли после проведения НАХТ при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ (при люминальном/HER2+ (а); при нелюминальном/HER2+(б); при TN (в))

Figure. Efficacy of radiation diagnostic methods and neural networks in detecting the residual tumor after NACT in various molecular biological subtypes of breast cancer (luminal/HER2+ (a); non-luminal/HER2+ (b); TN (c))

В зависимости от иммуногистохимического подтипа чувствительность и специфичность были высокими при всех методах лучевой диагностики, включая НС при люминальном В/HER 2+ РМЖ, и составили 92,0 и 87,0 % соответственно. Аналогичные данные были получены при ТН подтипе, за исключением НС, была выявлена чувствительность 90,2–85,4 %, более разнородные данные получены при нелюминальном/HER2+ РМЖ: от 85,2 % по данным УЗИ до 60,2–66,4 % при МРТ и анализе данных НС (рисунок).

По данным Roberto Lo Gullo и соавт. (2020), был изучен потенциал машинного обучения с помощью мультипараметрической МРТ для раннего прогнозирования патологического полного ответа (rCB) на НАХТ и исходов выживания у больных РМЖ. В исследовании указана площадь под кривой (AUC) для НС равная 0,86 [24]. По данным нашего исследования, НС продемонстрировала AUC 0,76 для тройного негативного РМЖ, а для люминального и нелюминального /HER 2+ подтипа более низкие показатели — 0,65–0,67, при этом НС обучалась, по данным маммографии, УЗИ и МРТ.

При изучении роли машинного обучения в оценке определения статуса ЛУ после проведения НАХТ мы получили площадь под кривой равной 0,87, что сопоставимо с данными литературы и может указывать на достаточно высокую точность в предсказании инверсии ЛУ при проведении НАХТ [25].

В целом анализ данных литературы показал, что работа НС не изучалась в многофакторном аспекте прогнозирования ответа опухоли в зависимости от молекулярного подтипа на НАХТ.

### Заключение

Настоящее исследование показало высокую эффективность лучевых методов получения изображений при мультимодальной диагностике для оценки и прогнозирования ответа опухоли на НАХТ.

Обученная нейросетевая модель продемонстрировала способность выявлять остаточную опухоль на уровне маммографического исследования.

#### Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом, протокол № 15 от 11 декабря 2023 г.

*Compliance with patient rights and principles of bioethics*  
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Financing

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Шевченко С.А. — обзор публикаций по теме, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Рожкова Н.И. — научное редактирование рукописи;

Дорофеев А.В. — разработка дизайна исследования;

Магдальянова М.И. — получение данных для анализа.

Петкау В.В. — научное редактирование рукописи в направлении химиотерапия.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Shevchenko S.A. — reviewed publications on the topic, wrote the text of the manuscript, collected data for analysis, analyzed the received data;

Rozhkova N.I. — carried out scientific editing of the manuscript;

Dorofeev A.V. — developed the study design;

Magdalyanova M.I. — collected data for analysis;

Petkau V.V. — performed scientific editing of the manuscript in the field of chemotherapy.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023: 239. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia. 2023: 239. (in Rus)].
- Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., et al. Радиогеномика рака молочной железы - новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярнобиологических технологий (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; 21-29. [Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). *Medical Alphabet*. 2020; 21-29/ (In Rus)].
- Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование. Под ред. В.Ф. Семиглазова. Москва: СИМК. 2017: 272.-ISBN: 978-5-91894-059-4. [Semiglazov V.F. Treatment of breast cancer: clinical and biological basis. Ed. by V.F. Semiglazov. Moscow: SIMK. 2017: 272.-ISBN: 978-5-91894-059-4. (In Rus)].

4. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Дашян Г.А., et al. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018; 3: 289-297. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Dashyan G.A., et al. Clinical and biological model for evaluating the effectiveness of systemic treatment of breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 3: 289-297. (in Rus)].
5. von Minckwitz G., Untch M., Nüesch E., et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(1): 145-56.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1228-x>.
6. De Los Santos J.F., Cantor A., Amos K.D., et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer*. 2013; 119(10): 1776-83.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.27995>.
7. World Health Organization (1979) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva. World Health Organization. 2012; 45. (18 June 2023) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>.
8. Feinberg B.A., Zettler M.E., Klink A.J., et al. Comparison of solid tumor treatment response observed in clinical practice with response reported in clinical trials. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(2): e2036741.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen>.
9. Fournier L., de Geus-Oei L.F., Regge D., et al. Twenty years on: RECIST as a biomarker of response in solid tumours an EORTC imaging group - ESOI joint paper. *Front Oncol*. 2022; 11: 800547.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.800547>.
10. Houssami N., Macaskill P., von Minckwitz G., et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012; 48(18): 3342-54.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>.
11. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003; 12(5): 320-7.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1).
12. Cortazar P., Geyer C.E. Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(5): 1441-6.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8>.
13. Park J., Chae E.Y., Cha J.H., et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2018; 108: 261-268.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.09.032>.
14. Keune J.D., Jeffe D.B., Schootman M., et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2010; 199(4): 477-84.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.03.012>.
15. Schaeffgen B., Mati M., Sinn H.P., et al. Can routine imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer predict pathologic complete response? *Ann Surg Oncol*. 2015.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4918-0>.
16. Croshaw R., Shapiro-Wright H., Svensson E., et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(11): 3160-3.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5>.
17. Adrada B.E., Huo L., Lane D.L., et al. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(4): 1111-7.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4113-8>.
18. Fadul D., Rapelyea J., Schwartz A.M., Brem R.F. Development of malignant breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast J*. 2004; 10(2): 141-5.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2004.21365.x>.
19. Pusztai L., Foldi J., Dhawan A., et al. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncol*. 2019; 20(7): e390-e396.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30158-5).
20. Chen J.H., Feig B., Agrawal G., et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2008; 112(1): 17-26.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23130>.
21. Morrow M., Waters J., Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011; 378(9805): 1804-11.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61350-0).
22. Hieken T.J., Boughey J.C., Jones K.N., et al. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(10): 3199-204.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3118-z>.
23. Javid S., Segara D., Lotfi P., et al. Can breast MRI predict axillary lymph node metastasis in women undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(7): 1841-6.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0934-2>.
24. Lo Gullo R., Eskreis-Winkler S., Morris E.A., Pinker K. Machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast*. 2020; 49: 115-122.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.009>.
25. Tahmassebi A., Wengert G.J., Helbich T.H., et al. Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients. *Invest Radiol*. 2019; 54(2): 110-117.-DOI: <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000518>.

Поступила в редакцию / Received / 05.03.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.04.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Светлана Анатольевна Шевченко / Svetlana A. Shevchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>.  
 Надежда Ивановна Рожкова / Nadezhda I. Rozhkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>,  
 SPIN-код: 8478-18-40.  
 Александр Владимирович Дорофеев / Aleksandr V. Dorofeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4610-2120>.  
 Маргарита Ивановна Магдалянова / Margarita I. Magdalyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-2775>.  
 Владислав Владимирович Петкау / Vladislav V. Petkau / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>,  
 SPIN-код: 6811-8136, Author ID: 763872.

