

Казахский национальный университет им. аль-Фараби

УДК: 618.19-006.6:615.038 (004)

На правах рукописи

ДУНЕНОВА ГАУХАР АБУЕВНА

**Цифровой репозиторий и машинная диагностика иммуногистохимических
препаратов как интегральные элементы прецизионной медицины
при раке молочной железы**

8D10101 – Общественное здравоохранение

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
докт. мед. наук, проф.
Калматаева Ж.А.
докт. мед. наук, проф.,
академик НАН РК,
Кайдарова Д.Р.
Ph.D, M.D., ассоц. проф.
Глушкова Н.Е.
Зарубежный консультант
Ph.D., проф. Н. Даулетбаев

Республика Казахстан
Алматы, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4	
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5	
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7	
ВВЕДЕНИЕ.....	9	
1СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ	ОБ	
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ	ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1 Эпидемиология рака молочной железы в мире в и РК	18	
1.1.1Основные иммуногистохимические маркеры рака молочной железы, методики иммуногистохимического анализа	19	
1.1.2Клиническое значение и применение результатов иммуногистохимического анализа.....	20	
1.2 Применение алгоритмов машинной диагностики для обнаружения иммуногистохимических маркеров рака молочной железы.....	25	
1.2.1Вызовы и перспективы использования вычислительных алгоритмов в цифровом анализе иммуногистохимических маркеров рака молочной железы	28	
1.3 Организация онкоморфологической службы в мире,включая телепатологию		
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38	
2.1 Общая структура исследования.....	38	
2.2 Проведение эпидемиологического анализа рака молочной железы в Республике Казахстан.....	39	
2.2.1Анализ эпидемиологических показателей РМЖ в Республике Казахстан за 10 лет (за 2012-2021 гг).....	40	
2.2.2Анализ показателей иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Алматы и Алматинской области за период 2020-2022 гг.....	42	
2.2.3Анализ показателей DALY РМЖ в г.Алматы за период 2017-2021гг	43	
2.3 Проведение систематического обзора	45	
2.4 Проведение анализа организационной структуры действующей патоморфологической службы и определение условий для применения алгоритмов машинной диагностики в патоморфологической службе Республики Казахстан.....	49	
2.5 Пилотная апробация алгоритма глубокого обучения на основе прототипа репозитория и маркера HER2	49	
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	52	
3.1 Эпидемиологический анализ рака молочной железы в Республике Казахстан	52	
3.1.1Эпидемиологические характеристики рака молочной железы в Республике Казахстан за период 2012-2021 гг	52	
3.1.2 Распространенность иммуногистохимических фенотипов рака молочной железы в г.Алматы и в Алматинской области за период 2020-2022 гг	61	

3.1.3 Анализ показателя DALY для рака молочной железы г.Алматы за период 2017-2021гг	72
3.2 Систематический обзор исследований, посвященных цифровому анализу иммуногистохимических изображений HER2	79
3.3 Организация патоморфологической службы Республики Казахстан на примере рака молочной железы, включая телепатологию	92
3.3.1 Действующие нормативно-правовые акты по организации онкоморфологической помощи и протоколы диагностики рака молочной железы в Республике Казахстан	92
3.3.2 Структура и функции патоморфологической службы Казахстана на примере рака молочной железы	96
3.3.3 Анализ технических и организационных предпосылок для использования алгоритмов машинной диагностики в патоморфологической службе Республики Казахстан на примере платформы Qazhisto.com.....	108
3.4 Результаты пилотной апробации алгоритма глубокого обучения на основе прототипа репозитория и маркера HER2.....	110
3.5 Рекомендации по использованию алгоритма и перспективы развития	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	134
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Авторские свидетельства	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акты внедрения	159

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативно-законодательные документы:

Клинический протокол №174 «Рак молочной железы», одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 21 ноября 2022 года

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 апреля 2010 года № 238 «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения»

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 декабря 2020 года №ҚР ДСМ-259/2020 «Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан

Приказ МЗ РК от 12 ноября 2021 года № ҚР ДСМ-112) населению в Республике Казахстан «Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан»

Приказ МЗ РК от 18.05.2010 г. № 352 (с изменениями и дополнениями от 30.03.2011 г.) «Об утверждении Правил проведения телемедицинских консультаций, лекций, семинаров с использованием телекоммуникационных средств и проведения сеансов видеоконференцсвязи.

Закон Республики Казахстан «О персональных данных и их защите» № от 21 мая 2013 года №94 (с изменениями и дополнениями по состоянию на 20.08.2024)

Постановление Правительства Республики Казахстан от 24 июля 2024 года № 592 «Об утверждении Концепции развития искусственного интеллекта на 2024 – 2029 годы»

ГОСТ 7.32-2017. Межгосударственный Стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Цифровой репозиторий - цифровая среда, которая включает в себя хранение и активное использование данных, в том числе для применения машинного обучения и других аналитических методов для извлечения полезной информации из этих данных.

Прецизионная медицина - совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента. Подход основан на концепции «Медицины 4P»: Prediction (прогнозирование), Prevention (предотвращение), Personalization (персонализация), Participation (участие пациента).

«Грубый» показатель - число случаев заболевания или смертей от РМЖ в определённой популяции за определённый период времени, без корректировки на возраст, пол или другие демографические факторы.

Стандартизированный показатель - число случаев заболевания или смертей от РМЖ в определённой популяции за определённый период времени, скорректированное на возрастную структуру популяции с использованием стандартной популяции.

Критерии точности - набор показателей, которые используются для оценки правильности и эффективности выполнения алгоритма.

Precision (точность) - способность алгоритма правильно идентифицировать только те случаи, которые являются положительными, среди всех случаев, которые он классифицировал как положительные.

Recall (полнота) - способность алгоритма правильно идентифицировать все положительные случаи среди всех истинных положительных случаев.

F1-score (F1-мера) - мера эффективности прогнозирования, учитывающая как точность (precision), так и полноту (recall) классификационной модели.

Чувствительность - характеристика, показывающая способность алгоритма правильно идентифицировать положительные случаи среди всех положительных случаев.

Специфичность - характеристика, показывающая способность алгоритма правильно идентифицировать отрицательные случаи среди всех отрицательных случаев.

Порог или точка отсечения (cut-off value) - значение для принятия решения, например точка, в которой достигается наибольшее значение чувствительности и специфичности.

Отношение шансов (ОШ) - статистический показатель, который выражает степень ассоциации между воздействием и исходом.

Кроппинг - процесс обрезки исходных цифровых изображений слайдов для удаления неинформативных или нерелевантных областей и выделения конкретных регионов интереса, таких как опухолевые клетки, патологические

ткани или другие диагностически значимые элементы, проводимый для улучшения качества данных, уменьшения объема шума и сокращения вычислительных ресурсов, необходимых для анализа.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

PMЖ	Рак молочной железы
РК	Республика Казахстан
КазНИИОиР	Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ИГХ	Иммуногистохимия
WSI	Whole Slide Imaging, полнослайдовое изображение
DALY	Disability-adjusted life years, годы жизни, скорректированные на нетрудоспособность
КазНУ	Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби
ЦМИ	Центр молекулярно-генетических исследований
АОЦ	Алматинский онкологический центр
МОН РК	Министерство образования и науки Республики Казахстан
HR	Hormone receptor, рецептор стероидного гормона
ER	Estrogen receptor, рецептор эстрогена
PR	Progesterone receptor, рецептор прогестерона
Ki67	Индекс пролиферации
ASCO/CAP	The American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, Американское общество клинической онкологии и Колледж американских патологоанатомов
EGFR/ErbB	Epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста
ISH	In situ hybridization, гибридизация in situ
FISH	Fluorescence in situ hybridization, флуоресцентная гибридизация in situ
SISH	Silver in situ hybridization, гибридизация in situ, усиленная серебром
IKWG	International Ki67 Working Group, Международная рабочая группа Ki67 по раку молочной железы
ЦАИ	Цифровой анализ изображений
DIA	Digital image analysis
DCIS	Ductal carcinoma in situ, протоковая карцинома in situ
ICC	Intraclass Correlation, коэффициент внутриклассовой корреляции
SMR	Cause-Specific Death Rate, общий коэффициент смертности по причинам смерти
YLD	Years lived with disability, годы жизни, прожитые с нетрудоспособностью
YLL	Years of life lost, годы жизни, потерянные вследствие преждевременной смерти
GBD	Global Burden of Disease, Глобальное бремя болезней
ПО	программное обеспечение

ООД	Областной онкологический диспансер
TMA	Tissue microarray, микромассивы тканей
CNN	convolutional neural network, сверточная нейронная сеть
МО	Машинное обучение
ГО	Глубокое обучение
SVM	support vector machine, машина опорных векторов (алгоритм МО)
ROI	region of interest, регион интереса
LSTM	long short-term memory, длинная цепь элементов краткосрочной памяти (алгоритм МО)
GAN	generative adversarial network, генеративно-сопоставительная сеть (алгоритм ИИ)
AIDPATH	Academia and Industry Collaboration for Digital Pathology, международный проект, направленный на разработку эффективных и инновационных продуктов для цифровой патологии
CEP17	chromosome 17 centromere, центромера 17-й хромосомы
FOV	foci of view, фокусы зрения

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкопатологией среди женщин во всем мире [1]. Высокие показатели заболеваемости РМЖ у женщин (более 80 случаев на 100 000 женского населения) зафиксированы в Австралии, Новой Зеландии, Западной и Северной Европе, а также Северной Америке. Наиболее низкие уровни заболеваемости (<40 на 100 000) наблюдаются в Центральной Америке, Восточной и Центральной Африке, Южной и Центральной Азии [2]. Несмотря на высокие показатели заболеваемости в странах с высоким доходом, смертность в этих странах остается относительно низкой (12-15 на 100 000 женщин) благодаря раннему выявлению и доступу к современному лечению. В Северной Америке стандартизованная заболеваемость составляет 95,9, а смертность — 12,2 на 100 000 женщин [3]. В странах с переходной экономикой показатели смертности от РМЖ на 17% выше по сравнению с развитыми странами — 15,0 против 12,8 на 100 000 женщин [1,р. 209].

По данным Globocan, в 2020 году РМЖ составил 11,7% (2,3 млн) от всех новых случаев рака в мире, что составило 47,8% всего рака среди женского населения. Зарегистрировано более 680 тыс. смертей (6,9% всех смертей, связанных с раком, или 13,6% среди женской смертности, ассоциированной с раком) [1,р. 209]. Более 45% случаев РМЖ приходится на Азию [4]. Прогнозируется, что к 2040 году количество новых случаев РМЖ может достичь 3 млн, а смертность — 1 млн, если не произойдут изменения в политике здравоохранения [5]. По данным ВОЗ, пятилетняя выживаемость при раке молочной железы в странах с высоким уровнем дохода превышает 90% по сравнению с 66% в Индии и 40% в Южной Африке [6].

В Казахстане в 2004 года рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний среди женщин [7,8]. Согласно данным Globocan, в 2022 году было зарегистрировано 4570 новых случаев РМЖ, 1574 женщины умерли от этого заболевания. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составили 36,9 и 12,3 на 100 000 женщин соответственно [3,р. 778], а 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ достигла лишь 57,1% [9], что значительно ниже, чем в странах с высоким уровнем дохода.

Выживаемость при РМЖ напрямую зависит от биологических характеристик опухоли. С углублением понимания биологии рака акцент сместился с традиционных клинических показателей, таких как размер опухоли и степень поражения лимфатических узлов, на молекулярные характеристики заболевания. Иммуногистохимическое (ИГХ) определение рецепторного статуса опухоли стало важным компонентом диагностики рака [10], начав эру прецизионной медицины в лечении РМЖ. ИГХ исследования выполняют ключевую роль в оценке экспрессии ключевых биомаркеров, включая HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Экспрессия HER2 имеет важный вес в прогнозировании течения заболевания и определяет выбор таргетной терапии

в лечении HER2-позитивного РМЖ [11,12]. ИГХ скрининг статуса HER2 стал стандартом диагностики для пациентов с первичным РМЖ примерно с конца 1990-х годов после одобрения и интеграции в клиническую практику HER2-таргетной терапии, такой как трастузумаб [13–15]. Терапия трастузумабом значительно улучшила результаты лечения HER2-положительных опухолей, снижая риск рецидивов и смертности на треть при ранних стадиях РМЖ [16]. Для пациентов с метастатическим HER2-положительным РМЖ, добавление трастузумаба к химиотерапии также показало значительное улучшение клинических результатов [17]. Недавние исследования показали, что двойная блокада с использованием пертузумаба и трастузумаба ещё больше повышает общую выживаемость при метастатическом РМЖ [18]. В Казахстане ИГХ исследование у больных РМЖ является рутинной диагностической процедурой с 2012 года. ИГХ исследование биоптатов РМЖ, относящееся к высшей (четвертой) категории сложности патологоанатомических исследований, проводится в патоморфологических лабораториях лечебных организаций второго уровня, оказывающих онкологическую помощь, и референс-центрах третичного уровня.

Вместе с тем, стандартный ИГХ анализ маркеров имеет свои недостатки. Основными проблемами визуального анализа ИГХ изображений РМЖ, с которыми в настоящее время сталкиваются патологоанатомы, являются производительность, точность и объективность оценки. Визуальный анализ ИГХ HER2 РМЖ представляет собой сложный и трудоемкий процесс, требующий высокой квалификации специалиста, особенно в случаях гетерогенной окраски [19].

Одним из критических факторов, который может негативно влиять на точность ИГХ скрининга рака молочной железы, демонстрирующего рост заболеваемости, становится острый дефицит патологов во всем мире [20,21]. Этот дефицит обусловлен рядом факторов, решение которых требует времени и системного подхода. Согласно исследованиям, одним из основных факторов, способствующих низкому числу патологов, является малый процент (до 10%) выпускников медицинских школ, выбирающих патологию в качестве основной специализации [22]. В Казахстане, как и во многих других странах, специальность патологии не является приоритетной среди выпускников, что усугубилось отсутствием программы резидентуры в течение нескольких лет. В глобальном масштабе наблюдается, что число людей, вступающих в профессию, значительно ниже числа тех, кто выходит на пенсию. Одновременно с этим растет заболеваемость патологиями, требующими морфологической верификации, а также появляются новые маркеры, что ведет к перегрузке существующих патологоанатомов. Ситуацию усугубляет отсутствие единых расчетов рабочего времени патологоанатомов, что создает дополнительные трудности в этой области. В целом, кадровый кризис в области патологии является глобальной проблемой, независимой от финансирования систем здравоохранения.

В условиях нарастающей нехватки патологоанатомов в мире на фоне роста заболеваемости рака молочной железы, во всем мире ведутся исследования по созданию вспомогательных инструментов, облегчающих работу патологов. С развитием технологий и цифровизации визуализация гистологических срезов в формате полнослайдовых изображений (Whole Slide Imaging, WSI) ознаменовала начало эры цифровой патологии [23,24]. Этот прорыв открыл возможности для анализа биологических тканей с использованием искусственного интеллекта (ИИ) и методов машинного обучения (МО). Цифровая патология активно исследует применение этих технологий, что способствует стандартизации диагностики и автоматизации процессов, значительно повышая воспроизводимость результатов и оптимизируя рабочие процессы патологов. Применение алгоритмов МО в анализе биомедицинских изображений с помощью извлеченных признаков дополняет процесс принятия решений медицинскими специалистами, предоставляя автоматизированную диагностическую информацию, что позволяет улучшить диагностику. Количественная оценка ИГХ с помощью анализа изображений, наравне со стандартизацией, и автоматизация ИГХ предлагались как как способы повышения воспроизводимости ИГХ маркеров и стимулирования дальнейших трансляционных исследований биомаркеров при лечении рака [25–29].

Цифровая патология, основанная на полнослайдовой визуализации (WSI), интегрирует искусственный интеллект и алгоритмы машинной диагностики для анализа изображений, автоматизации диагностики, выявления паттернов и прогнозирования исходов. В сочетании с цифровыми репозиториями для хранения и управления большими объемами данных, эта концепция формирует новое направление, известное как вычислительная патология (computational pathology). Цифровые репозитории собирают и хранят обширные биомедицинские данные, что позволяет интегрировать информацию из различных источников и создавать более полные профили пациентов [30–32]. Эти репозитории поддерживают исследовательские проекты, способствуют разработке новых методов диагностики и лечения, а также позволяют проводить масштабные анализы данных для выявления новых биомаркеров и улучшения стратегий лечения.

Применение ИИ в онкологии включает в себя интегративный анализ больших данных о раке, таких как оцифрованные изображения, мультиомики (multi-omics), клинические датасеты. Современные алгоритмы ИИ могут анализировать ИГХ изображения с высокой точностью, автоматизировать процесс интерпретации и выявлять скрытые паттерны, которые могут быть упущены при традиционном визуальном анализе [33,34]. Эти технологии способствуют более ранней диагностике, улучшению точности определения подтипов опухолей и персонализации лечебных стратегий. В исследовании Verbís и соав (2023) эксперты пришли к консенсусу, что к 2030 году ИИ будет регулярно и эффективно интегрирован в лабораторные и клинические процессы работы патологоанатомов [35].

Включение цифровых методов анализа изображений, таких как алгоритмы машинного обучения, в работу патолога позволяет использовать эти инструменты как вспомогательные средства, повышающие точность и эффективность диагностики. В эпоху больших данных интеграция биомедицинских данных, ИИ и цифровых репозиториях в рамках прецизионной медицины значительно улучшает диагностику, лечение и прогнозирование рака молочной железы, обеспечивая индивидуализированный подход к каждому пациенту. Цифровые репозитории [36] и машинная диагностика [37] становятся ключевыми элементами прецизионной медицины, играя важную роль в трансформации здравоохранения. Эти технологии особенно важны в странах с переходной экономикой, где они способствуют повышению экономической эффективности здравоохранения [38], улучшению политик и созданию национальных баз данных [39]. Внедрение таких инструментов оказывает влияние на научные исследования, улучшая доступ к эффективному лечению и способствуя более точной и быстрой диагностике, что в конечном итоге повышает доступность качественного лечения для широких слоев населения.

В Республике Казахстан внедрение цифровых технологий в социальной и экономической сферах относится к одним из приоритетных направлений развития страны. В 2024 году было введено в силу Постановление Правительства Республики Казахстан от 24 июля 2024 года № 592 об утверждении концепции развития ИИ на 2024-2029 годы [40]. В Послании Президента Республики Казахстан в 2021 году было отмечено: «Для Казахстана крайне важны трансферт современных цифровых технологий, внедрение элементов Индустрии 4.0.» [41].

В Постановлении Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года, №982 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы» (утратило силу постановлением Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725), внедрение искусственного интеллекта и полная цифровизация были определены как ключевые возможности в рамках SWOT-анализа системы здравоохранения. В этом же документе подчеркнута роль цифровизации и ИИ: «повсеместное внедрение цифровой медицины и искусственного интеллекта создаст условия для реализации персонализированной медицины в Казахстане (4П-медицина)», «Основную роль в реализации 4П-медицины сыграют генетические лаборатории и биобанки, медицинские информационные системы и искусственный интеллект», «Цифровизация медицинских данных и бизнес-процессов приведет к прогрессивному накоплению цифровых данных о состоянии системы здравоохранения и здоровья населения» [42].

Согласно действующему Комплексному плану по борьбе с онкологическими заболеваниями в Казахстане на 2023–2027 годы, одним из ключевых направлений является развитие персонализированной диагностики и лечения рака, с акцентом на активное внедрение IT-технологий и цифровизации, включая телемедицину и искусственный интеллект [43]. Приоритетным является снижение риска преждевременной смертности в возрасте от 30 до 70 лет от хронических заболеваний, включающих онкологические, до 19,30% (с 21,80% в

2021 году) при реализации Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года, утвержденной Постановлением Правительства от 24 ноября 2022 года № 945 [44].

Таким образом, рак молочной железы в Казахстане представляет собой серьезную проблему здравоохранения, так как при среднемировых показателях заболеваемости, выживаемость при РМЖ существенно ниже, чем в странах с высокоразвитыми экономиками. Проведение комплексного эпидемиологического анализа затрудняется отсутствием централизованных источников данных о распространенности ИГХ фенотипов РМЖ в Казахстане, где информация представлена фрагментарно и не интегрирована в централизованный онкологический регистр. ИГХ фенотип является одним из важных факторов, определяющих эффективность лечения и прогноз заболевания. На глобальном уровне существуют определенные проблемы, связанные с ИГХ, которые затрудняют стандартизацию диагностики и выбор терапевтических стратегий. Кроме того, нехватка квалифицированных патологов в Казахстане [45], как и во всем мире, может приводить к субъективности в оценке ИГХ маркеров, увеличению времени диагностики, повышению нагрузки на специалистов, что снижает качество работы, а также ограничивает возможности для перепроверки сложных случаев и обучения новых кадров. В условиях этих вызовов существует значительный потенциал для разработки инновационных подходов, направленных на улучшение автоматической ИГХ диагностики рака молочной железы и стандартизацию методов оценки биомаркеров. Эти инициативы поддерживаются в рамках государственных приоритетных направлений, ориентированных на модернизацию системы здравоохранения. Учитывая, что в Казахстане ранее не проводились исследования по разработке и внедрению цифровых репозиторий, способствующих реализации алгоритмов искусственного интеллекта в автоматической диагностике ИГХ маркеров рака молочной железы, данное исследование является особенно актуальным и востребованным. Внедрение таких технологий может существенно способствовать стандартизации диагностических процессов и улучшению клинических результатов для пациентов с РМЖ.

Цель исследования

Разработать и апробировать алгоритм машинной диагностики рака молочной железы на примере маркера Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) на основе прототипа цифрового репозитория иммуногистохимических изображений для совершенствования иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Республике Казахстан.

Задачи исследования

1. Проанализировать эпидемиологические показатели РМЖ в Республике Казахстан, показатели иммуногистохимической диагностики в г.Алматы и Алматинской области и показатели лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (Disability-adjusted life years, DALY) в г.Алматы.

2. Изучить существующие в мире алгоритмы цифрового анализа HER2, их характеристики и критерии эффективности (систематический обзор).

3. Изучить организационную структуру действующей патоморфологической службы и определить условия для применения методов искусственного интеллекта (машинного обучения) в иммуногистохимической диагностике в Республике Казахстан.

4. Разработать алгоритм машинной диагностики HER2 рака молочной железы на основе создания прототипа цифрового репозитория и апробации путем тестирования на тренировочных и валидационных изображениях.

Научная новизна

В результате проведенного исследования получены новые данные об эпидемиологических показателях РМЖ в Республике Казахстан за период 2012-2021 г.

Получены новые данные о распространенности иммуногистохимических фенотипов РМЖ в г.Алматы и Алматинской области в период 2020-2022 г.

Впервые был рассчитан показатель DALY от РМЖ в г.Алматы за период 2017-2021гг.

Проведен систематический обзор существующих в мире алгоритмов цифрового анализа HER2, их характеристик, влияющих на эффективность с позиции клинической оценки.

Впервые был создан датасет цифровых изображений ИГХ маркера HER2 рака молочной железы (n=419). Впервые был разработан прототип архитектуры и предложен алгоритм цифрового анализа изображений иммуногистохимического маркера HER2, протестированный на собственном датасете и продемонстрировавший результаты точности 75%.

Определены возможности применения методов искусственного интеллекта в ИГХ на платформе QazHisto.com.

Вклад докторанта

Данная диссертационная работа выполнена на инициативной основе. Докторант активно участвовала во всех этапах исследования, начиная с разработки программы, формулировки цели и задач, и их реализации.

Личный вклад автора заключается в разработке теоретической и методологической программы исследования, организации и проведении исследования, непосредственном участии во всех этапах исследовательских работ, в создании базы данных и датасета цифровых изображений, статистической обработке данных, написании разделов диссертации, включая интерпретацию данных и разработку практических рекомендаций. Постановка задач и обсуждение результатов проводились совместно с научными консультантами.

Теоретическая значимость исследования

Полученные в рамках исследования данные об эпидемиологии ИГХ фенотипов РМЖ позволяют дать методические рекомендации для преобразования действующего онкологического регистра, а именно, для

интеграции данных ИГХ диагностики с текущими данными о больных РМЖ, с целью усовершенствования сбора данных анализа о больных РМЖ.

Использование DALY в виде количественной оценки общего бремени РМЖ, которая включает как смертность, так и заболеваемость, помогает оценивать эффективность реализуемых стратегий, позволяя оптимизировать ресурсы и корректировать целевые программы, направленные на снижение бремени РМЖ на национальном уровне.

Систематический обзор существующих в мире алгоритмов цифрового анализа HER2 служит теоретической основой для разработки алгоритма, организации его основных компонентов, используемых с позиции клинической оценки.

Полученные данные по структуре действующей патоморфологической службы могут служить основой для разработки организационных рекомендаций по подготовке онкоморфологов, специализирующихся на исследованиях высокой сложности. Эти данные также могут стать научным обоснованием для внесения изменений в законодательство и инициирования разработки нормативных правовых актов, регулирующих применение искусственного интеллекта в медицине.

Эти данные также могут стать научным обоснованием для внесения изменений в законодательство и разработки нормативных правовых актов, регулирующих использование искусственного интеллекта в медицине.

Предложенная архитектура может служить основой для реализации возможности хранить крупномасштабные библиотеки цифровых слайдов, которые могут быть полезны для извлечения значимых идей для будущих клинических исследований и доступны экспертам-патологам независимо от местоположения.

Предложенные разработки по результатам экспериментального исследования алгоритм цифрового анализа изображений иммуногистохимического маркера HER2 позволяют совершенствовать систему накопления биомедицинских данных для последующих работ.

Практическая значимость работы

Создан маркированный датасет цифровых изображений ИГХ маркера HER2 рака молочной железы (акт внедрения на базе ЦМИ АОЦ, кафедры эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины факультета медицины и здравоохранения КазНУ) который позволяет разрабатывать и внедрять алгоритмы цифрового анализа цифровых изображений, развивать научную коллаборацию по продвижению научных и клинических исследований в области онкологии и информационных технологий.

Созданный датасет цифровых изображений ИГХ маркера HER2 РМЖ на платформе QazHisto может использоваться в образовательных целях для обучения студентов и специалистов-патологоанатомов, и в качестве вспомогательного инструмента для формирования «второго мнения» (second opinion) для действующих онкоморфологов.

Предложенная архитектура в настоящее время служит основой для развития и потенциальной реализации возможностей платформы QazHisto (акт внедрения на базе ЦМИ АОЦ).

Разработаны методические рекомендации по проведению телеконсультаций биообразцов опухолей на республиканском уровне, которые содержат рекомендации по организационной структуре и рабочему процессу телепатологии с использованием платформы QazHisto (акты внедрения на базе ЦМИ КазНИИОиР, АОЦ и 6 региональных онкоцентров).

Полученные научные данные могут быть предложены как основа для применения методов искусственного интеллекта в иммуногистохимическом анализе в структуре действующей платформы QazHisto патоморфологической службы Республики Казахстан.

Предложенные рекомендации по использованию алгоритма позволят расширить рациональное использование ресурсов платформы QazHisto и накапливать данные.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В Республике Казахстан за период 2012 по 2021 год заболеваемость РМЖ выросла, смертность снизилась. Стандартизированный показатель DALY в г.Алматы за период с 2017 по 2017 год снизился, что свидетельствует об улучшении выживаемости, несмотря на сохранявшееся значительное бремя заболевания. ИГХ диагностика РМЖ рутинно применяется в Алматы и Алматинской области для скрининга HER2, что создает потенциальные условия для формирования масштабных баз данных в цифровом репозитории ИГХ для эпидемиологического анализа, планирования ресурсов здравоохранения и улучшения алгоритмов цифровой диагностики.

2. Цифровой анализ HER2 является активно развивающимся и изучаемым методом в мире, демонстрирует высокую экспериментальную точность и потенциальную клиническую значимость.

3. Онкоморфологическая служба страны характеризуется значительными различиями в распределении нагрузки и ресурсов между регионами, а также нехваткой кадров. Имеется потенциал для внедрения технологий ИИ в ИГХ на базе национального портала патоморфологических исследований как дополнительного инструмента для патоморфологов.

4. Архитектура прототипа цифрового репозитория позволяет структурировать существующую практику использования национального портала патоморфологических исследований, обеспечивая развитие клинических, образовательных, научных направлений в патоморфологии онкологической службы РК. Алгоритм цифрового анализа HER2, разработанный на казахстанском датасете, имеет точность 75%.

Апробация диссертации

Результаты диссертационной работы были апробированы на конференциях:

Междисциплинарная конференция КазНУ «Автоматизация и Машинное Обучение в Медицине и Организации Здравоохранения», 05 февраля 2021, доклад на тему «Цифровой репозиторий и машинная диагностика иммуногистохимических препаратов как интегральные элементы Прецизионной Медицины при раке молочной железы»

Форум науки «Интеллектуальный потенциал независимого Казахстана: 30 лет становления и развития», секция молодых ученых «Искусственный интеллект, большие данные & медицина: вызовы и перспективы», 9 сентября 2021 года, доклад на тему «Машинная диагностика иммуногистохимических изображений. Перспективы развития»

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 работы, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus: Cancers (Basel) (Scopus, 5-year IF: 4.9, ISSN 2072-6694, CiteScore 8,0, Rank#81/404, 79 percentile in category «Oncology»); Scientific Reports (Scopus, 5-year IF: 4.3, ISSN:2045-2322, CiteScore 7,5, Rank#14/171, 92 percentile in category «Multidisciplinary»), 1 статья в журнале, рекомендованном Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 методические рекомендации (ISBN 978-601-7548-27-8). Получены 3 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права: № 32121 от 30.01.2023, №48772 от 01.08.2024, №52072 от 02.12.2024.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах, состоит из введения, 3 разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 27 рисунками. Список литературы содержит 41 отечественных и 235 зарубежных источников.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Согласно Globocan, в 2022 г во всем мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев злокачественных заболеваний и 9,7 млн случаев смерти от них [46]. Ожидается, что в 2040 году будет зарегистрировано 28,4 миллиона случаев рака всех локализаций, что на 47% больше, чем в 2020 году, с более значительным ростом в странах с низким или средним уровнем дохода (с 64% до 95%) по сравнению со странами с высоким уровнем дохода (с 32% до 56%) из-за демографических изменений. Однако это может еще больше усугубиться из-за увеличения факторов риска, связанных с глобализацией и растущей экономикой [5, р. 15]. Это отражает как старение и рост населения, так и наличие факторов риска рака, связанных с социально-экономическим развитием [47].

1.1 Эпидемиология рака молочной железы в мире и РК

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым раком у женщин во всем мире, ежегодно диагностируется 2,3 миллиона случаев [1, р. 209]. Заболеваемость РМЖ в мире за последнее десятилетие увеличилась, что связано с абсолютным и относительным ростом заболеваемости [48].

Показатели заболеваемости РМЖ у женщин лидируют в Австралии, Новой Зеландии, Западной Европе, Северной Америке и Северной Европе (>80 на 100 000 женского населения), а самые низкие показатели зарегистрированы в Центральной Америке, Восточной и Средней Африке, Южной и Центральной Азии (<40 на 100 000 женского населения) [2, р. 1027]. Показатели смертности от РМЖ у женщин значительно выше (на 17%) в странах с низким или средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода (15,0 против 12,8 на 100 000) [1, р. 209]. В предыдущих исследованиях было показано, что в азиатских странах пиковый возраст заболеваемости РМЖ составляет от 40 до 50 лет, тогда как в западных странах — от 60 до 70 лет [49,50]. Позднее Fan L et al. продемонстрировали, что возраст начала РМЖ со временем увеличился в Азии, вероятно, из-за увеличения продолжительности жизни, введения скрининга РМЖ у женщин старше 50 лет и большего количества факторов риска, которым подвергаются более поздние поколения [51].

В Казахстане, как и во многих странах, РМЖ занимает первое место в структуре злокачественных новообразований у женщин. В среднем в стране около 4000 женщин диагностируются с РМЖ, и 1400 пациентов ежегодно умирают от РМЖ [52].

На сегодняшний день существуют фрагментарные знания об эпидемиологии РМЖ в стране [53–56], в том числе по распространенности ИГХ фенотипов. К примеру, исследование 2020 года продемонстрировало превалирование люминального В типа, HER2 негативного в пределах одной организации [57].

По данным Шатковской О. и соавторов, количество ежегодно регистрируемых случаев РМЖ увеличилось на 46,9% с 2014 по 2019 год [58]. В Казахстане с 2008 года введен маммографический скрининг для женщин 35-60 лет с двухгодичной периодичностью обследования [59]. В 2011 году были пересмотрены целевые группы для маммографического скрининга, включив женщин в возрасте 50, 52, 54, 56, 58 и 60 лет. В 2012 году были введены международные стандарты скрининга РМЖ (двойное прочтение маммограмм, интерпретация по системе BIRADS, мониторинг показателей качества, сравнение выявленных случаев РМЖ с Электронным регистром онкологических больных [60]. В 2017 году возрастные группы, подлежащие данному скринингу, были расширены для женщин в возрасте от 40 до 70 лет [61]. С 2020 года, с внедрением системы обязательного социального медицинского страхования (ОСМС), услуги маммографического скрининга были включены в пакет гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОВМП), при этом целевая группа и частота скрининга остались без изменений. В апреле 2020 года Министерство здравоохранения перенесло маммографический скрининг в пакет ОСМС, сделав его доступным только для застрахованных граждан, а в рамках ГОВМП остались только консультации у участковых врачей и врачей общей практики. В октябре 2020 года услуга маммографии для сельских жителей была снова возвращена в пакет ГОВМП. Лечение онкологических заболеваний в Казахстане финансируется государством в рамках ГОВМП.

Лабораторная диагностика молекулярного профиля РМЖ (маркеры ER, PR, HER2, Ki67) в Казахстане проводится в плановом порядке с 2012 года [58,р. 16]. Определение амплификации гена HER2 методом ISH применяется при спорных результатах ИГХ в рамках клинического протокола МЗ РК по РМЖ. Для проведения теста на амплификацию HER2 используются различные лаборатории: метод FISH реализуется в Караганде, а метод SISH — в КазНИИОиР и АОЦ.

Комбинированная терапия ингибиторами циклинзависимых киназ с эндокринной терапией при HR-/HER+ РМЖ была включена в национальные рекомендации Казахстана по терапии РМЖ в 2019 году [58,р. 16]. Все эти факторы повлияли на изменение эпидемиологических данных по РМЖ в стране. Кроме того, недавняя пандемия COVID-19 повлияла также на смертность и заболеваемость РМЖ из-за перебоев в доступе к онкологическим услугам на некоторое время.

Таким образом, рак молочной железы представляет собой актуальную проблему в Казахстане, демонстрируя увеличение выявляемости на 46,9% с 2014 по 2019 год и занимая первое место среди онкологических заболеваний у женщин, с около 4000 новых случаев ежегодно и 1400 смертями.

1.1.1 Основные иммуногистохимические маркеры рака молочной железы, методики иммуногистохимического анализа

Иммуногистохимия является методом микроскопического исследования ткани с целью обнаружения специфических антигенов в клетке или срезе ткани

с использованием маркированных антител к выявляемому молекулярному объекту с сохранением исходной морфологии клеток [62].

Впервые в исследовательской практике метод был предложен в 1941 году. Альберт Кунс (Coons АН) и его коллеги сообщили об использовании антител, меченных изотиоцианатом флуоресцеина с флуоресцентным красителем, для визуализации пневмококковых антигенов в инфицированных тканях [63].

В 1967 году была научно подтверждена гипотезу о гормонозависимости РМЖ, когда Jensen идентифицировал рецепторы эстрогена и прогестерона (ER, PR) на клетках карциномы молочной железы [64]. Иммуногистохимия как метод определения маркеров стал применяться в диагностике рака молочной железы для измерения статуса рецепторов гормонов в ткани, фиксированной формалином и залитой парафином, в 1990-х годах [13, р. 2784]. Так, в 1985 году McCarty впервые применил ИГХ метод с целью выявления ER в тканях рака, в том числе молочной железы [65].

ИГХ метод широко используется для характеристики различных подтипов опухолей, подтверждения происхождения ткани, отличия метастатической опухоли от первичной. Не менее ценным является предоставление прогностической информации, прогнозирования ответа на лекарственную терапию или оценки резидуальной (остаточной после лечения) опухоли [66].

1.1.2 Клиническое значение и применение результатов иммуногистохимического анализа

РМЖ характеризуется высокой степенью гетерогенности его морфологических и иммунологических подтипов. С расширением понимания биологии рака молочной железы эра количественных показателей, таких как размер опухоли и степень вовлеченности лимфоузлов, дополнилась молекулярной характеристикой рака. Эта неоднородность представляет собой одну из основных проблем в лечении рака молочной железы [67]. Ранние исследования демонстрируют слабую прогностическую ценность маркеров рецепторов эстрогена и прогестерона [68]. В эти же годы была продемонстрирована роль стероидных рецепторов как сильных прогностических маркеров ответа на эндокринную терапию, например, на основе тамоксифена [69].

В 2011 г. была предложена упрощенная суррогатная модель молекулярно-генетической классификации РМЖ, основанная на иммуногистохимических показателях экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и уровня пролиферативной активности Ki67 [70,71]. Оценка этих маркеров составляет суррогатные подтипы классификации, определяющие биологию опухоли и предиктивное значение. В свою очередь, суррогатные молекулярные подтипы соотносятся с люминальным А, люминальным В, базально-подобным и HER2-обогащенным подтипами [72].

Категоризация ИГХ маркеров, составляющих суррогатную классификацию, в соответствии с «внутренними» подтипами представлена в таблице 1 [73].

Таблица 1 – Суррогатная классификация РМЖ

подтип	Суррогатная классификация на основании ИГХ маркеров
Люминальный А	ER $\geq$ 1% и/или PgR $\geq$ 20 и HER2 отрицателен и Ki67 низкий (<20%)
Люминальный В	ER $\geq$ 1% и/или PgR $\geq$ 20 и HER2 отрицателен и Ki67 высокий (>20%)
	ER $\geq$ 1% и/или PgR $\leq$ 20 и HER2 отрицателен и Ki67 любой
	ER $\geq$ 1% и/или PgR $\geq$ 1 и HER2 гиперэкспрессия и Ki67 любой
HER2 – обогащенный	ER<1% и/или PgR<1 и HER2 гиперэкспрессия и Ki67 любой
Базально-подобный	ER<1% и/или PgR<1 и HER2 отрицателен и Ki67 любой

С момента симпозиума в Санкт-Галлене 2011 г. суррогатная классификация внутренних подтипов инвазивных карцином с помощью комбинированной иммуногистохимии ИHC4 для рецептора эстрогена, рецептора прогестерона, HER2 и Ki67 стала неуклонно расширяться, благодаря быстрому подтипированию опухолей по разумной цене [74]. Определении ИГХ подтипа РМЖ стало стандартным методом диагностики, кроме стадии заболевания (TNM) и морфологической картины опухоли (гистологический тип, степень дифференцировки или гистологическая степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии, состояние регионарных лимфоузлов) [10, р. 15].

Текущие рекомендации рекомендуют рутинную оценку статуса рецепторов стероидных гормонов и HER2 у всех пациентов с инвазивным РМЖ, рецидивами и метастазами [75,76]. Оценка этих биомаркеров предоставляет основу для прогнозирования заболевания, предполагаемый ответ к лекарственному лечению [77,78]. Интеграция ИГХ метода в рутинную клинко-патологическую диагностику РМЖ привело к принципу целенаправленной онкологической терапии, на примере эндокринного лечению гормоночувствительного рака [79].

Следовательно, иммуногистохимия стала наиболее часто используемым методом для специфического обнаружения биомаркеров рака молочной железы, являясь более быстрым, рентабельным и предлагая более легкую интерпретацию в рутинной практике патоморфологической службы. Стратификация РМЖ на основании статуса ИГХ маркеров является основополагающей в прогнозировании течения заболевания и в выборе терапевтической тактики.

ИГХ статус ER+ и ER- может зависеть от ряда преаналитических и аналитических вопросов, которые пытаются минимизировать с помощью регулярно обновляемых данных, таких как рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO). Так, позитивность ER вначале определялась пороговым значением 10% [80], затем 1% [75, р. 1346].

Впервые в 2010 году Американское общество клинической онкологии и Колледж американских патологоанатомов (The American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; ASCO/CAP) выпустили руководство по тестированию рецепторов эстрогена и прогестерона для улучшения аналитических характеристик и диагностической точности тестирования ER и

PR, с указанием их клинической полезности в качестве биомаркеров для лечения женщин с первичным раком молочной железы [13,р. 2784].

В 2020 году ASCO/CAP рекомендовала ИГХ тестирование рецептора эстрогена инвазивного рака молочной железы в качестве стандарта прогнозирования клинической пользы от эндокринной терапии. Образцы рака молочной железы с положительными ядрами опухоли от 1% до 100% следует интерпретировать как ER-положительные. В этом же году была выделена новая категория «ER Low Positive», которая включает опухоли от 1% до 10% ER-положительно окрашиваемых клеток [81]. Валидированный ИГХ метод был рекомендован как стандартный тестом для прогнозирования пользы от эндокринной терапии. Никакие другие типы анализов не рекомендуются в качестве основного скринингового теста для этой цели [75,р. 1346].

В оценке статуса стероидных гормонов также широко используют полуколичественную шкалу оценки экспрессии ER и PR по Allred от 0 до 8 [69,р. 155]. По этой системе процент позитивных клеток оценивается не только по проценту положительно окрашенных ядер клеток, но и по выраженности интенсивности окрашивания. Так, процент позитивных клеток по положительно окрашенным клеточным ядрам составляет от 0 до 5 баллов, а интенсивность окрашивания от 0 до 3. Статус опухоли по стероидным рецепторам определяется путем суммирования балла процентного содержания и интенсивности окрашивания ER-окрашенных ядер опухолевых клеток: 0-2 – отрицательный статус, 3-8 баллов – положительный. Общий балл 3 по данной шкале соответствует 1-10% окрашенных клеток и является минимальным положительным результатом, при котором гормональная терапия может иметь терапевтическую эффективность [82].

Уровень гиперэкспрессии ER в опухолевой ткани является основным критерием для выявления пациентов с ожидаемым преимуществом от эндокринной терапии [83]. В противоположность им, у пациентов с гормоноотрицательным РМЖ не отмечается преимуществ от адъювантной эндокринной терапии [84].

Гиперэкспрессия рецептора прогестерона активно изучается с точки зрения прогноза выживаемости при люминальных типах рака молочной железы [85–87].

Мембранный белок HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста, тип 2; HER2/neu; ErbB2) это тирозиновая протеинкиназа из семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека. Ген HER2 впервые был обнаружен в нейробластоме крыс (обозначение «neu» в HER2/neu). Ген рецептора HER2 у человека находится в хромосоме 17 в q21. Особенностью рецепторов является присутствие не только внутриклеточного белкового домена, но и наличие трансмембранного сегмента и экстрацеллюлярного домена, ответственного за связывание с лигандом [88].

В норме он может экспрессироваться на низких уровнях в нормальном эпителии различных органов, включая эпителий протоков молочной железы. Амплификация гена и соответствующая ей гиперэкспрессия белка HER2 были

обнаружены в разных опухолях, включая рак молочной железы, желудка. Рецептор HER2 регулирует рост, выживание и дифференцировку клеток с помощью множественных путей передачи сигналов, участвует в клеточной пролиферации и дифференцировке [89].

Амплификация гена HER2 или гиперэкспрессия белка обуславливает чрезмерную/неконтролируемую пролиферацию, усиленный ангио- и онкогенез, нарушение регуляции апоптоза [90]. Гиперэкспрессия HER2 в случае инвазивного рака молочной железы отмечается в 15–30% [91].

Рак молочной железы может иметь до 25–50 копий гена HER2 и до 40–100-кратного увеличения белка HER2, что приводит к экспрессии 2 миллионов рецепторов на поверхности опухолевых клеток [92].

HER2-положительный рак молочной железы ассоциирован с плохим прогнозом, сниженной чувствительностью к химиотерапии на основе антрациклинов и лучшим ответом на HER2-таргетную терапию с использованием таких препаратов, как трастузумаб, лапатиниб и пертузумаб [93,94] в виде значительного улучшения безрецидивной и общей выживаемости.

Иммуногистохимия и гибридизация *in situ* (ISH) являются стандартными методами, используемыми в клинической практике для оценки статуса HER2 при раке молочной железы. Сверхэкспрессию белка HER2 на поверхности клеток оценивают с помощью иммуногистохимии [95]. Амплификацию гена HER2 в ядре оценивают с помощью гибридизации *in situ*, чаще всего флуоресцентным методом (FISH) (кроме этого, хромогенным ISH и усиленным серебром ISH (SISH) [96]. В большинстве случаев HER2-положительного рака гиперэкспрессия белка HER2 развивается в результате амплификации гена.

С целью повышения точности и воспроизводимости, в 2007 г. Американское общество клинической онкологии и Колледж американских патологоанатомов разработали руководство по тестированию рецептора HER, которое было обновлено в 2013 г., а затем в 2018 г [97]. Согласно руководству, первоначальное и до сих пор актуальное определение положительности HER2 представляет собой оценку «3+» с помощью иммуногистохимии, определяемую как полное однородное и интенсивное окрашивание мембран более чем 10% опухолевых клеток. Другими оценками теста могут быть отрицательный (оценка «0» или «1+») результат и неоднозначный (оценка «2+»). Неоднозначные (или сомнительные) образцы подтверждаются последующей амплификацией с помощью FISH (таблица 2).

Таблица 2 - Критерии оценки статуса ИГХ маркера HER2 РМЖ

Балл	Статус HER2	Характер окрашивания мембран (интенсивность, полнота, доля окрашенных опухолевых клеток)	ISH
1	2	3	4
0	Отрицательный	Окрашивание не наблюдается или окрашивание мембран неполное и слабое/едва заметное и наблюдается в $\leq 10\%$ опухолевых клеток	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
1+	Отрицательный	Неполное окрашивание мембраны, которое слабое/едва заметное и наблюдается в >10% опухолевых клеток	
2+	Неоднозначный	Слабое или умеренное полное окрашивание мембраны наблюдается у >10% опухолевых клеток	ISH - тот же образец/ ИГХ или ISH нового образца
3+	Положительный	Окрашивание периферической мембраны полное, интенсивное и наблюдается в >10% опухолевых клеток	

Амплификация гена HER2 также является компонентом критериев и определяется как отношение гена HER2 к хромосоме 17 (HER2/CEP17) не менее 2,0 с помощью флуоресцентной гибридизации in situ или количество копий HER2. Метод FISH является более надежным, но и более дорогим, что ограничивает его применение в рутинной практике, в основном используя для классификации сомнительных HER2 образцов [98].

ИГХ HER2 имеет недостатки, включая ошибки оценки, вариабельность между наблюдателями и трудоемкие процедуры, вызванные непоследовательным окрашиванием и большими областями слайдов [99–105]. Визуальная оценка продемонстрировала заметную вариабельность между наблюдателями, особенно из-за различий в окрашивании в разных лабораториях и необходимости оценки процентов в пределах области опухоли. Примерно 20% исследований ИГХ HER2 могут быть некорректными вследствие различных источников вариабельности (преаналитической, аналитической, постаналитической) [106].

Иммуногистохимическая оценка Ki67 никогда не была стандартизирована, что ограничивает его ценность как для клинических исследований, так и для рутинной диагностики. Источниками аналитической изменчивости являются различные методы окрашивания и подсчета Ki67 [107], а также межлабораторная вариабельность [108]. Оценка Ki67 включает подсчет только положительно окрашенных ядер и митотических фигур, в идеале — от 500 до 1000 клеток в областях с наибольшей плотностью опухолевых клеток [109].

Пороговые уровни Ki67 до сих пор остаются спорными. Международная рабочая группа по Ki67 (International Ki67 Working Group, IKGW) рекомендовала учитывать только очень низкие (< 5%) или очень высокие ($\geq 30\%$) уровни как клинически значимые [110]. Для уменьшения межлабораторной изменчивости была предложена методика использования медианного значения в каждой лаборатории [111]. В 2019 году консенсус IKGW подчеркнул важность преаналитической подготовки и предложил стандартизированную визуальную оценку Ki67 с использованием онлайн-приложений [112].

При молекулярном субтипировании РМЖ Ki67 используется для различения люминального А (Ki67 низкий) и HER2-негативного люминального В (Ki67 высокий) подтипов РМЖ [113–115].

Таким образом, ИГХ диагностика РМЖ обладает своими недостатками, среди которых наиболее значительны межлабораторная вариабельность и возможность ошибки при ручной оценке, учитывая, что до 20% исследований HER2 могут быть неточными из-за различных источников вариабельности.

1.2 Применение алгоритмов машинной диагностики для обнаружения иммуногистохимических маркеров рака молочной железы

Современные методы искусственного интеллекта (ИИ), такие как глубокое обучение, дополняют опыт патологоанатомов, обеспечивая постоянную точность диагностики рака, в том числе молочной железы. Машинная диагностика и цифровые репозитории в цифровой патологии и ИГХ играют ключевую роль в трансформации здравоохранения в борьбе с раком молочной железы. Цифровой репозиторий – цифровая среда, которая включает в себя хранение и активное использование данных, в том числе для применения машинного обучения и других аналитических методов для извлечения информации из этих данных. Цифровой репозиторий служит не только как хранилище, но и как динамичная среда, в которой данные обрабатываются и анализируются для улучшения диагностики и лечения рака молочной железы.

В последние годы, с созданием общедоступных баз данных и развитием технологии искусственного интеллекта, появляется рабочий процесс цифровой патологии (Xing et al. 2018; Hamilton et al. 2014). Изначально термин «цифровая патология» отражал процесс оцифровки изображений всего предметного стекла (whole-slide image, WSI) с использованием высокопроизводительных сканеров. С развитием вычислительных технологий, цифровая патология относится к основанным на искусственном интеллекте подходам к обнаружению, сегментации, диагностике и анализу оцифрованных изображений [116-120].

С развитием технологий, автоматический цифровой анализ медицинских изображений (ЦАИ; DIA, digital image analysis) представляет собой область постоянно растущих научных исследований [121–123], предоставляя собой эффективный инструмент для повышения воспроизводимости оценки биомаркеров.

В последние годы было разработано все больше моделей для компьютерного автоматизированного анализа ER, PR, Ki67 и HER2, с целью преодоления основных препятствий для оценки результата при раке легких, раке поджелудочной железы, раке желудочно-пищеводного тракта, раке молочной железы и других заболеваниях [124].

В то время как ручная интерпретация ИГХ является субъективным и трудоемким процессом, автоматизированный цифровой анализ предлагает возможность получения быстрых, однородных результатов с повышенной точностью. Во всем мире активно применяются методы, направленные на

повышение точности иммуногистохимических исследований, чтобы улучшить качество медицинской помощи пациентам с РМЖ [125–127].

Значительные успехи в области цифровой визуализации позволили автоматизированным технологиям воспроизводить [128] и часто превосходить результаты визуальной оценки патологоанатомов в иммуногистохимии [129].

Количественная оценка ИГХ с помощью анализа изображений, наравне со стандартизацией и автоматизация ИГХ предлагались как как способы повышения воспроизводимости 4 ИГХ маркеров РМЖ (ИГХ4) и стимулирования дальнейших трансляционных исследований биомаркеров при лечении рака [25,р. 349].

В 2019 году Абубакар и соавт. сообщили, что метод ИГХ4 сохранил свою прогностическую ценность при количественных измерениях, проведенных цифровым анализом изображений [130]. В более ранних публикациях оценка Ki67 проводилась с использованием протокола автоматической оценки, были показаны убедительные доказательства в поддержку прогностической ценности автоматизированной оценки Ki67 при раке молочной железы [131].

В исследовании Zilenaite и соавт. была изучена прогностическая ценность анализа цифровых изображений ИГХ биомаркеров рака молочной железы с использованием платформы HALO, дополненных их внутриопухолевой гетерогенностью и индикаторами тканевого иммунного ответа [132]. Цифровой анализ изображений в оценке иммуногистохимических маркеров рака молочной железы продемонстрировал высокую корреляцию с мультигенными панелями Oncotype DX, Mammoprint и Prosigna/PAM50 [133,134].

В недавнем систематическом обзоре цифрового анализа HER2 при раке молочной железы включены несколько авторов использовали различные алгоритмы для повышения точности и эффективности оценки HER2 (Dunepova et al). Tewary et al. достигли 93% точности на основе патчей и 98% на основе изображений, используя набор данных HER2 Challenge dataset из Университета Уорика (University of Warwick) в 2021 году [135], и 93%, достигнутых с помощью AutoIHC-Analyzer в 2020 году [136]. В 2021 году Saha et al. сообщили о 98,33% точности с алгоритмом Her2Net [137], в то время как Kabakçı et al. достигли 91,43% точности оценки на основе тканей с помощью Ensemble Boosted Trees в наборе данных ITU-MED-1 [138].

На сегодняшний день в мире существуют 2 общедоступных доступных датасета цифровых изображений HER2: Warwick dataset, организованный Университетом Уорика, Университетом Ноттингема (the University of Nottingham) и консорциумом Академическо-промышленного сотрудничества по цифровой патологии (the Academic–Industrial Collaboration for Digital Pathology, AIDPATH) для семинара-конкурса HER2, проведенного в 2016 году [139]. Набор данных Уорика состоит из 172 WSI (слайды, окрашенные как IHC, так и H&E) из 86 случаев инвазивного рака молочной железы, с 79 WSI ИГХ, отсканированными с помощью сканера Hamamatsu NanoZoomer C9600. Основные данные (ground truth) были предоставлены в виде клинических отчетов по крайней мере двумя специалистами-консультантами из третичного

реферального центра по патологии молочной железы (Nottingham University Hospitals, NHS Trust) для 52 случаев (учебный набор данных). Тестовый набор данных включал 28 случаев, состоящих из WSI, окрашенных ИГХ и гематоксилин-эозином, без предоставленной или публично раскрытой основной информации. Помимо набора данных Warwick, который представляет HER2 ИГХ, существуют общедоступные наборы данных, такие как ITU-MED-1 (состоящий из 13 случаев и 191 изображения ткани) и ITU-MED-2 (состоящий из 10 случаев и 148 изображений ткани). Эти наборы данных включают метки истинности как для обучающих, так и для тестовых наборов, предлагая распределение оценок выборки, которое является как сбалансированным, так и несбалансированным [140].

Автоматизированный анализ цифровых изображений ER рецепторов с использованием алгоритма Visiopharm провели Shafi и соавт, 2022, используя сегментацию ядер опухоли и автоматическое обнаружение окрашенных ядер на 97 биоптатах инвазивного РМЖ [27, р. 20]. Результаты были сравнены с визуальным подсчетом. Исследователи получили отличное общее соответствие между показаниями патологоанатомов и показаниями ЦАИ (91/97, 93,8%). Шесть случаев при ЦАИ (3 ER-отрицательных и 3 ER-положительных) имели противоречивые результаты по сравнению с визуальной оценкой. Все 3 ложноотрицательных случая имели очень слабое окрашивание ER и не более 10% положительных результатов. Причины ложноположительного ЦАИ были в основном преаналитическими/предварительно визуализирующими и включали смешанные доброкачественные железы в области опухоли, компоненты протоковой карциномы *in situ* (DCIS) и складчатость тканей. Авторы полагают, что интеграция автоматизированного биомаркера ЦАИ в загруженный клинический цифровой рабочий процесс возможна и может сэкономить время и труд патологоанатомов.

Цифровой анализ Ki67 становится всё более популярным из-за проблем с воспроизводимостью традиционных методов. Для оценки Ki67 обычно подсчитывают 100-200 клеток, а для уточнения — 500-2000 клеток. В качестве альтернативы предлагают использование приложений для подсчёта или цифрового анализа с открытым исходным кодом [141].

Исследования, такие как работа Rimm и др., показали, что автоматизированная оценка Ki67, проведенная с использованием разных сканеров и платформ, может достичь хорошей межлабораторной воспроизводимости - коэффициента внутриклассовой корреляции (Intraclass correlation coefficient, ICC 0.83) [142]. Однако для максимальных значений Ki67 воспроизводимость была ниже, что предполагает необходимость дальнейшей стандартизации. В исследовании Acs и соавторов была продемонстрирована отличная воспроизводимость между платформами анализа изображений HALO, QuantCenter и QuPath (ICC 0.933) [143]. Аналогичные результаты показал анализ Коорман и др., подтверждающий высокую корреляцию между различными платформами при оценке Ki67 [144].

Таким образом, с появлением цифровой патологии и автоматического анализа изображений, были разработаны многочисленные алгоритмы для автоматизации оценки экспрессии ИГХ маркеров, включая HER2 в экспериментальных работах с достижением высокого уровня точности (Tewary et al., 98%, Saha et al., 98,33%, 2021).

1.2.1 Вызовы и перспективы использования вычислительных алгоритмов в цифровом анализе иммуногистохимических маркеров рака молочной железы

Вместе с тем, применение цифрового анализа изображений, в том числе ИГХ маркеров на примере рака молочной железы сталкивается с рядом вызовов и ограничений, что делает его полную интеграцию в клиническую практику сложной задачей. Одним из основных вызовов является обеспечение высокой точности и воспроизводимости результатов анализа. ИГХ анализ зависит от многих факторов, включая качество тканей, реактивов и самого процесса окрашивания [127,р. 334]. Это обуславливает необходимость учитывать различные вариации при применении вычислительных алгоритмов. Публикации указывают, что значительное количество ошибок может происходить из-за разной интенсивности окрашивания и вариаций в толщинах срезов.

Другим из основных вызовов является клиническая валидация и стандартизация результатов анализа. Валидация требует тщательной проверки точности и воспроизводимости результатов, чтобы гарантировать их клиническую значимость. Отсутствие валидации на внешнем наборе данных является распространенным явлением в различных других областях применения ИИ в области патологии [145]. В недавнем исследовании Тафаввоги и соавторов по применению общедоступных наборов данных DL гематоксилина и эозина BC WSI было обнаружено, что только 28% исследований использовали несколько наборов данных, а 14% использовали внешний набор валидации. Авторы предположили, что существует вероятность переоценки производительности других разработанных моделей [146]. Метаанализ, проведенный Лю и соавторами. в 2019 году, в котором сравнивалась диагностическая точность алгоритмов глубокого обучения в медицинской визуализации с точностью специалистов, также была подчеркнута проблема отсутствия во многих исследованиях глубокого обучения внешней проверки (из 82 включенных исследований 25 имели внешнюю проверку за пределами выборки) и адекватной отчетности [147]. Стандартизация, в свою очередь, необходима для обеспечения сопоставимости данных, полученных из разных лабораторий и с использованием различных методик анализа.

В контексте использования алгоритмов для цифрового анализа биомедицинских изображений требования к набору данных играют решающую роль в обеспечении точности и обобщаемости предлагаемых методов [148,149], что также представляет собой определенную сложность. В целом, использование общедоступных наборов данных решает проблемы доступности, последовательной маркировки и экспериментальной повторяемости [69,р. 155]. Однако в клинической практике это может не в полной мере отражать реальные

проблемы, такие как качество и количество изображений. Размер набора данных является важным фактором, влияющим на эффективность [150]. Аугментация данных в цифровом анализе изображений используется для увеличения объема обучающих данных путем создания новых вариаций изображений на основе существующих. Согласно Морено, 2020, аугментация данных может улучшить точность прогнозирования в диапазоне 1–3% [151].

Интерпретация данных в цифровом анализе ИГХ изображений представляет собой важный аспект, являющийся критическим для обеспечения доверия к этим системам и их клинической применимости. Интерпретация данных включает в себя процесс преобразования «сырой» информации, полученной с помощью ИГХ окраски, в понятные и клинически значимые результаты. Это включает определение экспрессии белков, количественную оценку маркеров и выявление паттернов, связанных с различными типами опухолей.

Алгоритмическая прозрачность подразумевает, что алгоритмы, используемые для анализа ИГХ изображений, должны быть открытыми и понятными для пользователей. Это включает в себя четкую документацию алгоритмических процессов, доступ к исходному коду (в случае открытых систем) и возможность верификации результатов независимыми экспертами. Прозрачность алгоритмов помогает избежать "черного ящика", когда пользователи не понимают, как именно система приходит к своим выводам. Это особенно важно в медицинской практике, где каждое диагностическое решение может оказать существенное влияние на здоровье и жизнь пациента.

Использование алгоритмов искусственного интеллекта в области оценки ИГХ маркеров РМЖ является с точки зрения преодоления сложностей для внедрения ИИ в повседневную клиническую среду. Но, несмотря на перечисленные основные вызовы, как необходимость валидации, стандартизации и обеспечения алгоритмической прозрачности, этот метод демонстрирует несомненные перспективы, например в улучшении диагностики и прогноза [126, р. 1-18].

Цифровой анализ ИГХ маркеров с использованием вычислительных алгоритмов способствует развитию персонализированной медицины. Алгоритмы могут анализировать большое количество данных и выявлять индивидуальные особенности опухолей, что позволяет разрабатывать персонализированные стратегии лечения [152,153].

Методы машинного обучения изучаются как подходы для предсказания статуса HER2 при анализе изображений УЗИ, маммографии, томосинтеза, гистологических срезов, окрашенных только H&E [154,155]. Эти направления исследований находятся на стадии экспериментов и демонстрируют различную точность.

Вычислительные алгоритмы могут быть интегрированы с другими методами молекулярного и геномного анализа, что позволяет получить более полное представление о биологии опухоли и механизмах её развития. Это

способствует более точной классификации опухолей и выбору оптимальных методов лечения [156].

Метод позволяет автоматизировать и ускорить процесс анализа, что способствует более быстрому выявлению заболеваний. Кроме того, это делает диагностику доступной даже в отдаленных регионах, где не всегда есть высококвалифицированные специалисты, что имеет перспективы в улучшении доступности диагностики и лечения.

Автоматизация анализа ИГХ маркеров с помощью вычислительных алгоритмов может значительно уменьшить нагрузку на патологоанатомов и других специалистов, позволяя им сосредоточиться на интерпретации сложных случаев и принятии клинических решений.

Таким образом, цифровой анализ ИГХ маркеров, несмотря на явные потенциальные преимущества имеет ряд ограничений, основными из которых являются недостаточность клинической валидации, сложности воспроизводимости и интерпретируемости.

1.3 Организация онкоморфологической службы в мире, включая телепатологию

Структура патоморфологической службы в онкологии может значительно различаться в зависимости от страны, уровня развития системы здравоохранения и доступных ресурсов. Стратификация ресурсов, рабочих процессов патологии и лабораторных стандартов является важным аспектом для обеспечения качественного оказания медицинской помощи. Это особенно важно при обсуждении патологических диагностических услуг для рака в странах с различным уровнем дохода [157]. Кроме того, распределение патологов по всему миру неравномерно: около половины квалифицированных патологоанатомов проживают в Соединенных Штатах, где они обслуживают менее 5% населения планеты [158]. Это создает значительные диспропорции в доступности и качестве патологических услуг в различных странах.

В исследовании Buehkov и соавторы в 2023 году провели первый комплексный анализ мирового кадрового состава патологов и выявили значительные различия в обеспечении стран этими специалистами (рисунок 1).

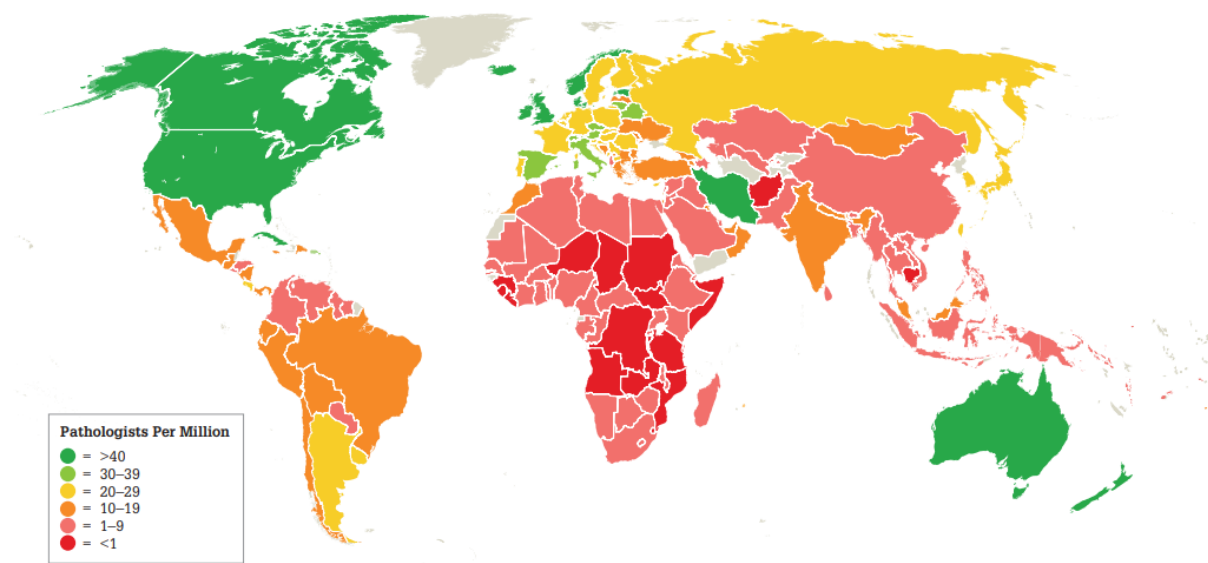


Рисунок 1 – Карта численности патологов

Примечание – Источник [159]

Согласно исследованию, в среднем на миллион населения в мире приходится 14 патологоанатомов. В Австралии это число достигает 77, в США - 65, Новой Зеландии – 60, Норвегии – 59, Великобритании – 58, в Иране – 50, Канаде – 48, тогда как в Африке составляет менее 3. На десять стран с наибольшим количеством патологов приходится более двух третей от общего числа патологов в мире, среди которых лидируют США (21292 патологов), Индия (20 000 специалистов, 14 патологов/1млн), Китай (11000 патологов, 8 патологов/1млн), Иран (4248) и Великобритания (3900). В Японии 2642 специалиста составляют 21/1млн. Согласно данному исследованию, в Казахстане на миллион населения приходится всего 8 патологов (150 специалистов), что взодит в категорию враженного децифита (<10/1млн). Всемирная организация здравоохранения оценивает общее количество врачей в мире примерно в 13,2 миллиона, что означает, что около 0,8% из них являются патологоанатомами [160].

Фактором, закладывающим недостаточность патологов в практическом здравоохранении, является низкий процент выпускников медицинских образовательных учреждений во всем мире. Например, в США с 2010 по 2019 год наблюдалось снижение числа резидентов в патологии на 40,5%, и в 2019 году эта специальность имела самый низкий процент по сравнению с основными медицинскими специальностями [161]. Исследование, проведенное в Саудовской Аравии показало, что лишь от 1,1% до 8,6% выпускников медицинских школ выбирают эту специализацию в качестве основной [22,р. 15790]. К причинам низкого интереса к этой специальности относятся недостаток практического взаимодействия с пациентами, ограниченная роль в

процессе лечения, более низкий социальный статус и потенциальный доход, а также низкий профессиональный имидж «незаметной» профессии и высокая рабочая нагрузка. В результате патология в основном воспринимается как «непривлекательная» специальность для выпускников.

Низкий процент патологов в начале профессиональной карьеры выпускников и значительная рабочая нагрузка действующих патологов, приводящая к выгоранию, способствует кадровой разнице, вплоть до кадрового кризиса во многих странах. В исследовании Märkl и соавт., 2021, отмечается, что в Германии доля патологов среди врачей является самой низкой в Европе и ниже, чем в США и Канаде (Германия: 1:200, США: 1:70, Канада: 1:49) [162].

Кроме того, значительная кадровая разница, доходящая до острого дефицита, проходит на фоне отсутствия единых стандартов нагрузки на патолога. Это обуславливает продолжение исследования в области оценки рабочей нагрузки патологоанатомов, особенно в онкологии. Исследования были сосредоточены на количественной оценке требований, предъявляемых к патологоанатомам, включая время, затрачиваемое на выполнение различных задач, а также влияние рабочей нагрузки на удовлетворенность работой и уровень выгорания.

Королевский колледж патологоанатомов в 2012 году разработал рекомендации, в которых определены единицы рабочей нагрузки в зависимости от сложности образцов. Например, рабочая нагрузка подразделяется на разные уровни (низкий, средний, высокий, очень высокий) с соответствующим распределением времени (например, 1 балл за низкую сложность, что соответствует 1–5 минутам работы). Такой структурированный подход был призван помочь более равномерно управлять и распределять рабочую нагрузку среди патологоанатомов [163]. Тем не менее, метод имеет значительные сложности. Во-первых, существует возможность субъективности в оценках, обусловленная разными уровнями опыта патологов. Во-вторых, часто наблюдается недостаток данных для точной оценки времени, затрачиваемого на каждый тип образца, что может привести к неправильному распределению нагрузки. В-третьих, даже если методология оценки нагрузки позволяет точно определить необходимое время для анализа образцов, фактическое распределение ресурсов может быть затруднено из-за нехватки патологоанатомов или неэффективного планирования рабочего времени. В заключении авторы указали, что оценка рабочей нагрузки имеет решающее значение не только для управления работой отдельных патологоанатомов, но и для более широкого планирования рабочей силы в системах здравоохранения.

Другое исследование продемонстрировало значительный уровень выгорания (около 58,4%), связанный с факторами рабочей нагрузки. Высокие требования, проблемы с эффективностью и нехватка ресурсов были частыми факторами стресса, способствующими этой ситуации [164].

При изучении литературы по нагрузке патологов в мире, имеется тренд существенных различий в зависимости от уровня центров: между малыми и большими центрами ($< 10\ 000$ исследований/год в малых центрах, $\geq 25\ 000$

исследований/год в крупных центрах, $p = 0,001$) и между средними (10 000–24 999 исследований/год) и большими центрами ($p = 0,004$), но не между малыми и средними центрами. [165]. Результаты исследования Querra и соавт, 2024, демонстрируют перегрузку медицинской работой и неравномерное распределение нагрузки среди патологов [166]. В качестве решения авторы предложили компьютерный алгоритм, способный равномерно распределять рабочую нагрузку, связанный с лабораторной информационной системой и учитывающий тип образца и его сложность. Cheung et al. (2015) отмечают, что традиционные методы оценки рабочей нагрузки и возмещения, основанные на количестве случаев, часто недооценивают объем работы, необходимый для сложных случаев, и могут переоценивать простые и небольшие случаи биопсий [167]. Garcia et al. (2020) сообщили, что в исследовании американских патологов около 96% респондентов испытывают некоторую степень стресса, причем почти половина из них сталкивается с умеренным или высоким уровнем стресса. Основной причиной является рабочая нагрузка и возросшая ответственность [168].

Патологическая диагностика в последние десятилетия переживает большой прогресс в отношении исследований высокой сложности. Это вызывает необходимость пересмотра норм нагрузок с целью регулирования рабочего процесса. При этом в ряде стран нет четкого порядка по определению рабочей нагрузки. Например, в России существует приказ №179н «О Правилах проведения патологоанатомических исследований», который регулирует штатные нормативы. В документе указана годовая нагрузка на одну должность врача-патологоанатома, включая «700 случаев прижизненных патологоанатомических исследований четвертой сложности – исследований биопсийного (операционного) материала, полученного от пациентов с диспластическими (неопластическими) процессами, пограничными, и злокачественными опухолями при наличии гистологической верификации, а также полученного при срочных интраоперационных или эндоскопических биопсиях» [169]. Однако приказ не устанавливает четкие нормы нагрузки, что создает сложности в расчетах и распределении работы. Признавая необходимость в регулировании трудовой нагрузки патологов, в Канаде была разработана система рабочей нагрузки уровня 4 (L4E) и одобрена Канадской ассоциацией патологов (the Level 4 Equivalent (L4E) workload system) [170]. Эта система помогает стандартизировать и оптимизировать рабочие процессы, обеспечивая равномерное распределение нагрузки среди специалистов и повышая качество предоставляемых медицинских услуг.

Таким образом, несмотря на разнообразие подходов к организации патоморфологической службы, ключевыми остаются оценка рабочей нагрузки, стандартизация рабочих процессов и равномерное распределение ресурсов для обеспечения высокого уровня медицинской помощи.

Учитывая нарастающий дефицит патологов, повышенные нагрузки патологов в реалиях увеличения онкологической заболеваемости, в мире происходит постоянный поиск инструментов, способных помочь в работе

патолога. Одним из таких инструментов является телепатология, эффективность и перспективность использования в онкологии с каждым годом подтверждающаяся в исследованиях. Различные страны мира применяют телемедицину в клинической практике на различных платформах.

В Швейцарии, к примеру, открытая веб-платформа «iPath», разработанная в University of Basel (Университет Базеля), облегчает практику телепатологии, связывая патологов по всему миру [171]. Платформа предлагает диагностическую поддержку и образовательные ресурсы центрам с ограниченными возможностями. iPath использует технологию виртуального снимка, предоставляя цифровые изображения целых стекол для диагностической консультации и проведения образовательных процессов в области патологии. Хотя эта технология может требовать значительных ресурсов, она способна создавать цифровые коллекции и виртуальные снимки, которые являются важными в процессе подготовки местных патологов. Главная цель платформы - улучшение ухода за пациентами и показателей выживаемости путем расширения доступа в области патологии [172].

Телепатология в Индии в настоящее время находится на этапе постоянного развития. Несмотря на значительные достижения во всем мире, особенно в области цифровых изображений, виртуальных слайдов, телеобучения, дистанционного обучения и удаленной диагностики, внедрение телепатологии в Индии по-прежнему сосредоточено преимущественно на статической телепатологии [173]. Новаторская инициатива в области телепатологии в Индии, возглавляемая Desai и др., стала революционным шагом. Используя статическую телепатологическую консультацию, они соединили онкологический центр с сельской онкологической больницей. Несмотря на использование скромных телекоммуникационных ресурсов и модема, авторы показали эффективную телепатологическую консультацию, с уровнем совпадения до 90,2% [174]. На сегодняшний день в Индии широко известна страница викторин по телепатологии на сайте pathoindia.com, где представлены интересные случаи в формате викторин.

Таким образом, телемедицина имеет перспективы в диагностике рака, особенно в недостаточно обслуживаемых регионах и отдаленных районах крупных стран. Однако, интеграция электронного здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода ограничена из-за нехватки финансирования и недостаточной интернет-инфраструктуры. Приоритетом является обеспечение большей поддержки со стороны лиц, принимающих решения в сфере общественного здравоохранения и политики здравоохранения, а также обучение медицинского персонала для повышения знаний о преимуществах телемедицины.

Признавая важность междисциплинарного взаимодействия в диагностике для улучшения результатов лечения рака, телеконсультации в онкологии предоставляют странам с низкими доходами, ограниченными ресурсами, нехваткой медицинских экспертов и людям в отдаленных районах гибкий подход к принятию комплексных стратегий в лечении онкологических

заболеваний [175]. Это особенно важно в таких областях онкологии, как нейроонкология, где уровень смертности может быть значительно выше в экономически неблагополучных странах по сравнению с хорошо развитыми странами [176].

В качестве примера может служить сотрудничество между детской исследовательской больницей St. Jude Children's Research Hospital (больница Св. Иуды, США), и национальными учреждениями здравоохранения в Гондурасе, Гватемале и Иордании, где телеконсультации в онкологии использовались для создания программ ранней диагностики ретинобластомы и других опухолей центральной нервной системы. Данное сотрудничество способствовало повышению показателей выживаемости среди пациентов с ретинобластомой и медуллобластомой [177]. В рамках совместных телеконсультаций в онкологии врачи и пациенты в странах с низкими доходами получили доступ к передовым технологиям, оборудованию и консультациям экспертов, которые были ранее недоступны [178].

В одном из исследований, направленном на выявление диагностических преимуществ использования удаленной консультации на WSI для сложных патологических кейсов, результаты показали значительное улучшение патологической диагностики, в частности, с изменением диагноза в 56% случаев. Наиболее частым изменением диагноза был переход от неубедительного к точному (30%) [179].

Таким образом, системы телепатологии обеспечивают контроль качества и последовательность диагнозов в различных средах, а также обеспечивают надежную документацию и архивацию, способствуя непрерывному обучению и совершенствованию. В целом, телепатология значительно способствует более быстрым и точным диагнозам, что в конечном итоге благоприятно сказывается на результате лечения пациентов.

Благодаря технологиям телепатологии [180] и накоплению метаданных реализуются научные проекты, основанные на глобальных базах данных о заболеваниях. В мире существуют примеры репозиториев биомедицинских данных, включая изображения, которые используются прежде всего для проведения научных проектов. К примеру, Архив цифровых слайдов рака (от англ. – Cancer Digital Slide Archive, CDSA) предоставляет доступ к цифровым образцам патологических слайдов различных видов рака, применение которых может быть использовано в исследованиях и обучении [181,182].

Атлас генома рака (The Cancer Genome Atlas (TCGA) сосредоточен в основном на геномных данных, но также содержит патологические изображения опухолей, которые могут быть полезны для исследований рака [183].

Архив изображений рака (от англ. - The Cancer Imaging Archive, TCIA) – база данных медицинских изображений с открытым доступом для исследований рака, где большая часть данных состоит из изображений КТ, МРТ и ядерной медицины в формате DICOM, и связаны со многими другими типами вспомогательных данных для повышения полезности исследований [184].

NCI Imaging Data Commons (IDC) — это облачный репозиторий общедоступных данных визуализации рака, размещенный вместе с инструментами и ресурсами анализа и исследования, содержащий, в том числе, цифровые патологические изображения [30, р. 10].

В условиях дефицита специалистов патологов и, соответственно, растущей их нагрузки, возникает необходимость применения ИИ в тех областях, где это применимо. Одним из примеров является система на основе ИИ AI-G для биоптатов желудка [185]. Данная система предназначена для диагностики патологических результатов биопсий желудка и предполагается, что эта система будет эффективно использоваться в различных медицинских учреждениях. Одним из важных преимуществ использования этой системы является сокращение потребности в дополнительной проверке образцов, особенно в случаях, когда патологи изучают дискордантные образцы, выявленные предсказаниями ИИ, по сравнению с проверкой всех образцов другим патологом.

Как и любая деятельность, использование технологий ИИ в клинической практике требует развития правового поля. Несколько стран разработали успешную законодательную базу для использования ИИ в цифровой патологии. В США FDA приняло упреждающий подход, устанавливая пути одобрения диагностических инструментов на основе ИИ в патологии. Они внедрили нормативную базу, которая поощряет инновации, обеспечивая при этом безопасность и эффективность. «План действий по инновациям в области цифрового здравоохранения» FDA направлен на оптимизацию процесса утверждения технологий искусственного интеллекта, что особенно актуально для решений цифровой патологии. Более того, Колледж американских патологов активно участвует в разработке руководств и нормативных стандартов для ИИ в патологии.

Европейский Союз внедрил Общий регламент по защите данных (the General Data Protection Regulation, GDPR), который устанавливает требования к защите персональных данных и конфиденциальности в применении ИИ в здравоохранении, включая цифровую патологию. Этот регламент требует соблюдения принципов минимизации данных и прозрачности, что может усложнить использование больших объемов медицинских данных для обучения ИИ. Несмотря на вызовы, GDPR создает возможности для разработки этических и безопасных ИИ-технологий, ориентированных на права пациентов. Европейская комиссия также работает над комплексной основой регулирования ИИ, подчеркивая важность прозрачности, подотчетности и безопасности, особенно в медицинских приложениях. Эта нормативно-правовая среда поддерживает интеграцию ИИ в цифровую патологию, одновременно решая этические и юридические проблемы.

Интеграция клинических и генетических данных в индивидуальные рекомендации по лечению с помощью ИИ облегчает совместное принятие решений и оптимизацию распределения ресурсов, а также позволяет контролировать прогресс пациента и учитывать взаимодействие лекарств. Интеграция алгоритмов ИИ помогает выявлять небольшие изменения, повышая

точность и эффективность диагностики. ИИ используется для анализа данных пациента, изображений, геномных данных и патологических отчетов для прогнозирования реакции на лечение. Эти модели предсказывают результаты лечения и могут контролировать соблюдение клинических рекомендаций [186].

Таким образом, структура онкоморфологической службы варьирует в зависимости от страны и уровня развития системы здравоохранения и доступных ресурсов. Телепатология и архивирование больших биомедицинских данных создают условия для улучшения патоморфологической диагностики, инициирования международного научного сотрудничества и развития применения алгоритмов ИИ.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая структура исследования

Для проведения исследования была разработана комплексная исследовательская программа. Исследование включало в себя следующие этапы (таблица 3):

Первый этап – проведение эпидемиологического анализа о больных раком молочной железы в Казахстане за период 2012-2021г с использованием данных официальных статистических отчетов за период 2012-2021г («Отчет о больных злокачественными заболеваниями», данные Комитета по статистике Министерства Национальной экономики РК).

Анализ данных по иммуногистохимическим подтипам: данные были получены из информационной системы «Электронный регистр онкологических заболеваний» Министерства здравоохранения (ЭРОБ) через пользователя республиканского уровня – КазНИИОИР и дополнены информацией ИГХ маркеров из 2 региональных онкологических центров, обслуживающих г.Алматы и Алматинскую область (ГКП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», ГКП на ПХВ «Алматинская региональная многопрофильная клиника»).

Расчет показателя DALY от рака молочной железы по городу Алматы за период 2017-2021 г.

Второй этап – Анализ существующих алгоритмов цифрового анализа ИГХ маркера РМЖ.

Третий этап – анализ существующей организационной структуры патоморфологической службы на примере рака молочной железы с выявлением условий для применения элементов искусственного интеллекта.

Четвертый этап – сбор датасета биомедицинских изображений на базе исторического и проспективного патоморфологического архива Алматинского онкологического центра и Казахского НИИ онкологии и радиологии, и создание технического задания на основе полученных в первом этапе данных для разработки алгоритма цифрового анализа ИГХ маркера РМЖ.

При реализации всех этапов соблюдался принцип последовательности, обеспечивающий целостность исследования с целью получения достоверных результатов.

Таблица 3 – Дизайн исследования

Задачи	Дизайн исследования и содержание	Исследуемые показатели
1	2	3
Проанализировать эпидемиологические показатели РМЖ, показатели иммуногистохимической диагностики РМЖ	Статистические показатели РМЖ в РК за период 2012-2021 гг (44 331 случай РМЖ). Отчеты региональных онкоцентров по данным ИГХ	Распространенность, заболеваемость, смертность, распределение по стадиям РМЖ в РК за

Продолжение таблицы 3

1	2	3
в г.Алматы и Алматинской области и показатели DALY в г.Алматы	РМЖ пациентов г.Алматы и Алматинской области за период 2020-2022 гг (2 783 случая). Данные DALY РМЖ в г.Алматы за 2017-2021гг Эпидемиологическое, аналитическое исследование	период 2012-2021 гг. Распространённость ИГХ фенотипов РМЖ в г.Алматы и Алматинской области за 2020-2022 гг. DALY у пациентов РМЖ в г.Алматы за период 2017-2021 гг
Изучить существующие в мире алгоритмы цифрового анализа HER2, их характеристики и критерии эффективности	Систематический обзор существующих алгоритмов цифрового анализа HER2 Систематический обзор.	Применяемые в мире алгоритмы, их технические характеристики, достигнутые критерии эффективности, применение в практике
Изучить организационную структуру действующей патоморфологической службы и определить условия для применения методов искусственного интеллекта (машинного обучения) в ИГХ диагностике в Республике Казахстан.	Контент-анализ НПА, регулирующих деятельность патоморфологической службы РК, включая телемедицину. Дескриптивно-аналитическое исследование. Текущая инфраструктура и вычислительные возможности для применения методов ИИ для цифрового анализа ИГХ изображений.Дескриптивно-аналитическое исследование	Существующая практика морфологической и ИГХ диагностики РМЖ и необходимых условий для применения методов искусственного интеллекта в ИГХ анализе в РК.
Разработать алгоритм машинной диагностики HER2 рака молочной железы на основе создания прототипа цифрового репозитория и апробации путем тестирования на тренировочных и валидационных изображениях	Разработка, обучение и тестирование алгоритма машинного обучения для цифрового анализа ИГХ изображения маркера HER2. Экспериментальное исследование	Оцифрованные изображения ИГХ маркера HER2 РМЖ (n=419) Прототип архитектуры. Алгоритм цифрового анализа изображений. Критерии точности

2.2 Проведение эпидемиологического анализа рака молочной железы в Республике Казахстан

Для выполнения задачи №1, было выполнено 3 этапа исследований, а именно: проведен анализ эпидемиологических показателей РМЖ в Республике Казахстан за 10 лет (44 331 случай РМЖ за 2012-2021 гг); анализ показателей иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в г.Алматы и Алматинской области (2 783 наблюдения РМЖ за 2020-2022 гг); и анализ показателей DALY РМЖ в г.Алматы за период 2017-2021гг.

2.2.1 Анализ эпидемиологических показателей РМЖ в Республике Казахстан за 10 лет (за 2012-2021 гг)

Были проанализированы эпидемиологические показатели такие, как: распространенность, заболеваемость, смертность («грубые» и стандартизированные по возрасту), средний прирост заболеваемости и смертности, а также доля случаев РМЖ, выявленных в ранней стадии (I) в Республике Казахстан за период 2012-2021 гг.

Для этого были использованы данные официальных статистических материалов по онкологическим заболеваниям за период 2012-2021г, а именно «Отчет о больных злокачественными заболеваниями» (форма 7 Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 22 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-313/2020) за период 2012-2021г.

В качестве знаменателей численности женского населения Казахстана для эпидемиологических показателей за исследуемый период использованы статистические данные Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан о численности и половозрастном составе населения [187]. Расчеты возрастных показателей, стандартизированных на численность населения мира, производились с использованием рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [188]. Стандартизированные показатели рассчитывались прямым методом по одиннадцати возрастным группам (>25, 25-29..., 65-69 и ≤70).

Анализ эпидемиологических показателей (распространенность (point and period prevalence), «грубые» и стандартизированные по возрасту коэффициенты заболеваемости, «грубые» и стандартизированные по возрасту коэффициенты смертности, средние темпы прироста заболеваемости и смертности, доля случаев РМЖ, выявленных на ранней стадии (I), проводился с помощью ретроспективного исследования стандартными описательными и аналитическими методами за периоды с 2012 по 2021 год (с интервалом в 1 год). Показатели смертности от РМЖ, стандартизированные по возрасту, стали доступными, начиная с 2017 года, благодаря внесению изменений в официальную отчетную документацию. Экстенсивные, «грубые» и стандартизированные показатели рассчитывались с использованием стандартных методик в соответствии с общепринятой методологией, используемой в медицинской статистике.

Основные формулы, используемые для расчета эпидемиологических показателей в данной работе, подробно описаны в медицинских статистических руководствах и методических рекомендациях [189,190] и кратко представлены ниже:

Структура заболеваемости РМЖ, %

$$= \frac{\text{число случаев РМЖ, выявленных впервые в отчетном году}}{\text{общее число зарегистрированных случаев ЗНО}} \times 100$$

Расчет грубых показателей заболеваемости РМЖ среди женского населения проводился по формуле:

Заболеваемость РМЖ на 100 тыс жен. нас.

$$= \frac{\text{число случаев РМЖ, выявленных впервые в отчетном году}}{\text{среднегодовая численность женского населения}} \times 100\,000$$

Средний темп прироста заболеваемости, являющийся ориентировочной оценкой тенденции роста или снижения заболеваемости, определялся по формуле:

Темп прироста РМЖ

$$= \frac{\text{число случаев РМЖ в отчетном году} - \text{число случаев РМЖ, зарегистрированных в предыдущем году}}{\text{число случаев РМЖ, зарегистрированных в предыдущем году}} \times 100$$

Структура онкологической смертности от рака молочной железы рассчитывалась по формуле:

$$\text{Структура смертности от РМЖ, \%} = \frac{\text{число умерших от РМЖ в отчетном году}}{\text{общее число умерших от ЗНО}} \times 100$$

При расчете смертности от рака молочной железы использовалась формула:

Смертность от РМЖ, на 100 тыс женского населения

$$= \frac{\text{число умерших от РМЖ в отчетном году (с посмертно учтенными)}}{\text{среднегодовая численность женского населения}} \times 100\,000$$

Показатель 5-летней выживаемости, характеризующей уровень раннего выявления, эффективности лечения и онкологической помощи в целом, определялся по формуле:

Доля больных РМЖ, наблюдавшихся 5 лет и более, %

$$= \frac{\text{число больных РМЖ, состоявших на учете с момента установления диагноза от РМЖ 5 лет и более}}{\text{число больных РМЖ, состоявших на учете на конец отчетного года}} \times 100$$

Доля рака молочной железы, выявленных на ранних стадиях (I-II), определялась следующей формулой:

Доля больных РМЖ I – II стадиями, %

$$= \frac{\text{число впервые выявленных РМЖ в I – II ст.}}{\text{общее число РМЖ, выявленных в отчетном периоде (без выявленных посмертно)}} \times 100\,000$$

2.2.2 Анализ показателей иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Алматы и Алматинской области за период 2020-2022 гг

Исследование проведено в период с 2020 по 2022 годы. Данные о больных раком молочной железы в исследуемых регионах были получены из информационной системы ЭРОБ Министерства здравоохранения. Информационная система «Электронный регистр онкологических больных» (ЭРОБ) была разработана в 2012 году для обеспечения целевого финансирования. Цель внедрения ЭРОБ заключалась в расширении функциональных возможностей для учета онкологических больных страны посредством электронной регистрации, а также для хранения и обработки информации о лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. Кроме того, система предназначена для сбора и формирования статистической и аналитической информации о работе онкологической службы Республики Казахстан.

Основная цель ЭРОБ — ведение комплексного учета онкологических больных по всему Казахстану, обеспечение детального отслеживания и обработки информации, связанной с объемом и качеством специализированной помощи, оказываемой в онкологических центрах. В системе ЭРОБ имеется три уровня пользователей:

1. организации первично медико-санитарной помощи (ПМСП – поликлиники), ответственные за первичную регистрацию онкологического пациента;
2. Региональные и городские онкологические центры, и их организационно-методические отделы;
3. Республиканский уровень, представленный КазНИИОиР (Казахстанский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии), который отвечает за генерацию общей лечебной информации, проведение аналитики и методологическую поддержку.

Техническая поддержка ЭРОБ осуществляется Республиканским центром электронного здравоохранения (РЦЭЗ).

В этом исследовании извлечение данных больных РМЖ за период 2020-2022 из регистра ЭРОБ основывалось на кодах МКБ-10 (C50, C50.0-C50.9). Извлеченные данные включали имя пациента, дату рождения, возраст, национальность, регион проживания, диагноз, дату постановки диагноза, дату регистрации, стадию рака молочной железы при регистрации, данные TNM, локализацию отдаленных метастазов, морфологический тип опухоли, дату снятия с учета, причину снятия с учета (умер, переехал), дату смерти, причину смерти.

Данные по иммуногистохимическим подтипам были запрошены из 2 региональных онкологических центров Казахстана (ГКП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», ГКП на ПХВ «Алматинская региональная многопрофильная клиника»). Включена информация о степени злокачественности опухоли (G1, G2, G3), фенотипе ИНС (люминальный А; люминальный В HER2/neu – отрицательный; люминальный В HER2/neu – положительный; тройной отрицательный, HER2-положительный (нелюминальный)), уровнях рецептора эстрогена, рецептора прогестерона, балле HER2 (0, 1+, 2+, 3+), результате гибридизации *in situ* для HER2 (2+) и индексе Ki-67 (%).

Затем данные из этих двух источников были объединены в единый набор данных, проведена анонимизация с целью защиты персональных данных. Случаи с отсутствующими клиническими и демографическими данными описаны в разделе результатов.

Данные о населении Алматы и Алматинской области для расчета распространенности РМЖ и общего коэффициентов смертности по причинам смерти (Cause-Specific Death Rate, SMR) были взяты из открытых источников, а именно Агентства по стратегическому планированию и реформам регионов Республики Казахстан и веб-сайта Бюро национальной статистики по городскому и сельскому женскому населению в период 2020-2022 гг [191].

Общие коэффициенты смертности по причинам смерти (Cause-Specific Death Rate) вычисляются как отношение числа умерших от указанной причины смерти к среднегодовой численности населения [192].

$$\text{общий коэффициент смертности по причин} = \frac{\text{число умерших от данной причины за год}}{\text{среднегодовая численность населения}} \times 100,000$$

2.2.3 Анализ показателей DALY РМЖ в г.Алматы за период 2017-2021гг

DALY (от англ.Disability-Adjusted Life Years) - годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, показатель «бремени болезни», который представляет собой сумму последствий заболевания: YLD (нефатальных) и YLL (фатальных) [193,194].

Исследование DALY проведено среди пациентов с раком молочной железы города Алматы в период с 2017 по 2021 годы.

Были использованы данные из ежегодных отчетов онкологической службы Республики Казахстан за 2017–2021 годы [195].

Население Алматы составляло от 1 553 267 человек в 2017 году до 1 977 258 человек в 2021 году, что составляет от 8,5 до 10,5% от общей численности населения Казахстана. Был применен прямой метод стандартизации с использованием мирового стандарта распределения количества населения GBD 2019 (GBD 2019 World Standard Population) [196].

Данные о заболеваемости и смертности от рака молочной железы для расчета YLL были предоставлены по запросу Республиканским центром электронного здравоохранения (РЦЭЗ) Министерства здравоохранения, где собираются данные по всем видам показателей общественного здравоохранения,

включая онкологический регистр города. Данные передаются в РЦЭЗ из амбулаторных и стационарных медицинских организаций. По запросу были предоставлены агрегированные данные о смертности от рака с разбивкой по коду заболевания, возрастным группам, полу и году смерти в городе Алматы. Всего было 18 возрастных групп с интервалом в 5 лет, от рождения до 85 лет и старше. Поскольку данные о смертности были предоставлены только с 2017 года, все расчеты были сделаны за период с 2017 по 2021 год.

С помощью YLL измеряется специфическое для болезни воздействие смертности на здоровье населения с учетом возраста умершего. Таким образом, он отражает бремя болезни с точки зрения статистически определенного количества потенциальных лет жизни, которые не были прожиты, и, следовательно, лет жизни, потерянных из-за смерти. В настоящем расчете YLL использовалась таблица стандартной продолжительности жизни GBD 2017, которая была получена из минимального наблюдаемого риска смертности в каждой пятилетней возрастной категории среди национальных популяций во всем мире, превышающих 5 миллионов жителей (так называемая желаемая продолжительность жизни). Таблицы GBD предоставляют одну единую продолжительность жизни для обоих полов [197]. Продолжительность жизни, соответствующая средней точке 5-летнего возрастного диапазона, использовалась для расчета возрастной YLL. YLL для всех видов рака для каждого пола и по возрасту рассчитывались по формуле:

$$YLL = \sum_{i=1}^n D_i \times RLE_i$$

Где i - возрастная группа, D - количество смертей, RLE - остаточная продолжительность жизни.

Стандартные ожидаемые сроки жизни GBD позволяют сравнивать YLL между странами. Однако фактическая ожидаемая продолжительность жизни в Республике Казахстан и, следовательно, реалистичное число YLL значительно ниже.

В соответствии с текущей методологией GBD и ВОЗ не исключались будущие непрожитые годы и не взвешивались по возрасту [198]. Возрастные группы представлены с пятилетним интервалом от 0 до 85 лет и старше. Следовательно, самая старая группа, исходя из имеющихся данных, составляет 85 лет и старше. Всего было 18 возрастных групп.

Для расчета YLD в этом исследовании оценивалась 10-летняя распространенность рака в соответствии с методологией, изложенной в исследовании GBD. Данные о распространенности для этого исследования также были получены из РЦЭЗ на индивидуальном уровне в виде списка пациентов, у которых диагностирован рак молочной железы, с датой рождения, кодом заболевания, датой постановки диагноза и датой смерти, если применимо. 10-летняя распространенность была рассчитана для базисных лет 2017–2021. Это означает, что пациенты, диагностированные в течение 10 лет до одного из этих

базисных лет и все еще живые в базисном году, рассматривались как распространенные случаи и классифицировались по возрастной группе, полу и типу рака. Случаи рака у пациентов, живущих более 10 лет после постановки диагноза, считаются выздоровевшими и не включаются в распространенные случаи. Распространенность рака также включает пациентов в терминальных стадиях, которые умерли от болезни в базисном году. Для этих случаев предполагалось, что смерть наступила в середине года, тем самым включая 6 месяцев в оценки YLD. Полученные данные не содержали информации о лечении и, следовательно, не позволяли оценить частоты различных степеней тяжести среди заболевшей популяции. Согласно методологии GBD, многие виды рака демонстрируют четыре широкие категории последствий: диагностика и первичная терапия, контролируемая, метастатическая и терминальная фазы со специфическими вариациями для контролируемой фазы, такими как колостомия при колоректальном раке, мастэктомия при раке молочной железы, бесплодие при раке шейки матки и простаты и другие. Для этого исследования распространенность каждого осложнения рака в Казахстане была получена из исследования GBD 2017, стратифицированного по полу и возрасту [199]. Чтобы проверить чувствительность последствий GBD для окончательных результатов для рака молочной железы, было использовано распределение тяжести по возрасту и полу из Немецкого исследования бремени болезней [200]. Соответствующее распределение последствий было применено к больному населению из национальных данных Казахстана. YLD для каждого осложнения рассчитывались с использованием следующей формулы:

$$YLD = \sum_{i=1}^n P_{Sxi} \times DW_{Sxi}$$

Где i - возрастная группа, x - последствия рака, P_s - 10-летняя распространенность последствий рака, DW_s - вес инвалидности из-за последствий рака.

Весовые коэффициенты инвалидности для каждого состояния здоровья были получены из исследования GBD 2013, которые были рассчитаны с использованием различных методов, включая экспертные и общие опросы населения [26, р. 6103]. Сумма YLD для всех последствий представляет собой окончательную оценку YLD для рака молочной железы.

2.3 Проведение систематического обзора

В рамках выполнения 2 задачи, был проведен анализ существующих алгоритмов цифрового анализа ИГХ маркера РМЖ в виде систематического обзора существующих алгоритмов цифровой оценки ИГХ HER2 маркера РМЖ

Поиск литературы был осуществлен в двух электронных базах данных литературы: Web of Science и PubMed. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов, связанных с раком молочной железы, HER2, иммуногистохимией и алгоритмами анализа цифровых изображений. Используя

медицинские предметные рубрики (от англ. Medical Subject Headings, MeSH) и ключевые слова, была разработана стратегия поиска на основе концепции PEO, где P — это популяция (population), E — воздействие (exposure), а O — результат (outcome). Глубина поиска составила 10 лет (с 31 декабря 2013 по 30 июня 2024 годы). Поиск включал статьи только на английском языке. Систематический обзор был выполнен в соответствии с рекомендациям, изложенным в Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [201]. Блок-схема, иллюстрирующая процесс выбора исследований для обзора, представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 - Критерии отбора и соответствия исследований систематическому обзору

Критерии включения и исключения для отбора исследований были установлены и представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Критерии включения и исключения для отбора исследований

Критерии включения	Критерии исключения
1. Экспериментальные или клинические исследования по применению алгоритмов ИИ в цифровом анализе HER2 у пациентов с РМЖ; 2. Наличие полнотекстовых статей; 3. Наличие критериев оценки производительности (на уровне изображения, слайда, патча); 4. Наличие компонентов алгоритма цифрового анализа	1. Исследования, не относящиеся к предмету поиска 2. Обзорные статьи 3. Исследования без критериев оценки производительности

Тип участников («Population»): были включены исследования с участием пациентов с раком молочной железы с известным статусом иммуногистохимических маркеров.

Тип воздействия («Exposure»): были включены исследования, описывающие автоматический анализ изображений ИГХ маркера HER2 в цифровом формате WSI.

Тип результата («Outcome»): были включены исследования, в которых были описаны критерии эффективности применения алгоритма анализа цифровых изображений HER2 и компоненты алгоритма, делающие возможным их внедрение в клинических условиях.

К компонентам алгоритма были отнесены применяемые методы (алгоритмы, методики, этапы предварительной обработки), характеристики набора данных (размер, разнообразие, источник), сведения о наземной истине (метод, уровень аннотации) и демонстрация клинического применения (клиническая валидация, интеграция с клиническими рабочими процессами).

К критериям эффективности отнесены: чувствительность (sensitivity), специфичность (specificity), точность (accuracy), точность (precision,) отзыв (recall) и F1 [202,203].

Точность (accuracy) представляет собой общую правильность полученных результатов и учитывает как правильные предсказания (истинно положительные и истинно отрицательные), так и ложные предсказания (ложно положительные и ложно отрицательные) [204]. Математически точность (accuracy) рассчитывается следующим образом::

$$\text{Accuracy} = \frac{(\text{True Positives} + \text{True Negatives})}{(\text{True Positives} + \text{True Negatives} + \text{False Positives} + \text{False Negatives})}$$

Точность (accuracy) обеспечивает отношение правильных прогнозов к общему числу прогнозов, предоставляя общее представление о производительности модели.

Однако точность (accuracy) может быть не самой подходящей метрикой при работе с несбалансированными наборами данных, где один класс значительно превосходит другой по численности, поскольку он может быть доминирован классом большинства.

Точность (Precision) измеряет, сколько предсказанных положительных случаев на самом деле являются положительными. Этот подход может быть полезен, когда важно минимизировать ложноположительные прогнозы [205].

Математически точность (precision) рассчитывается следующим образом:

$$\text{Precision} = \frac{\text{True Positives}}{(\text{True Positives} + \text{False Positives})}$$

Полнота (recall) измеряет, какую долю положительных случаев удастся обнаружить. Это может быть важно, когда необходимо минимизировать количество ложноотрицательных предсказаний. Математически полнота вычисляется следующим образом:

$$\text{Recall} = \frac{\text{True Positives}}{(\text{True Positives} + \text{False Negatives})}$$

F1-мера (F1-score) учитывает баланс между точностью (precision) и полнотой (recall), что делает её полезной в случае сбалансированных данных. F1-мера вычисляется следующим образом:

$$\text{F1-score} = 2 \times \frac{(\text{Precision} \times \text{Recall})}{(\text{Precision} + \text{Recall})}$$

Чувствительность (Sensitivity) [206], также известная как истинно положительная доля, измеряет долю истинно положительных результатов, правильно идентифицированных тестом или алгоритмом среди всех лиц, которые действительно имеют тестируемое состояние. Чувствительность и полнота (recall) являются синонимами в контексте оценки производительности классификационных моделей.

Математически чувствительность вычисляется следующим образом:

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{True Positives}}{\text{True Positives} + \text{False Negatives}}$$

Специфичность (Specificity) [206, p. 203], также известная как доля истинно отрицательных результатов, измеряет долю истинно отрицательных результатов, правильно идентифицированных тестом или алгоритмом среди всех лиц, которые действительно не имеют тестируемого состояния. Она показывает, насколько хорошо тест или алгоритм исключает отрицательные случаи. Математически специфичность вычисляется следующим образом:

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True Negatives}}{\text{True Negatives} + \text{False Positives}}$$

Этап скрининга названий и рефератов проводился 2 исследователями.

Исследования, набравшие ≥ 7 баллов по шкале «Оттава-Ньюкасл» были включены в систематический обзор. Признавая важность специализированных шкал для оценки диагностической точности методов, в том числе тех, которые связаны с ИИ, задачей систематического обзора была оценка исследований с точки зрения клинического использования. Для этой цели была применена оценка методологического качества исследований шкалой Ньюкасла-Оттавы (NOS), считая баллы ≥ 7 показателем более высокого качества. Систематический обзор был зарегистрирован в PROSPERO (CRD42024525404).

2.4 Проведение анализа организационной структуры действующей патоморфологической службы и определение условий для применения алгоритмов машинной диагностики в патоморфологической службе Республики Казахстан

Для выполнения задачи был проведен контент-анализ нормативно-правовых актов, действующих на территории РК в информационно-правовых справочных системах «ИПС Әділет», «rcrz.kz», «legalacts.egov.kz». Отбор производился по следующим ключевым словам: онкологическая помощь, патоморфологическая лаборатория, иммуногистохимические исследования.

Для выяснения количества диагностические подразделения организаций онкологической службы и штатов патологов РК были использованы отчетные «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год» КазНИИОиР и основные показатели работы патологоанатомической службы на примере ПАБ г. Алматы, а также отчет Общественного Объединения «Сообщество онкоморфологов г. Алматы» за 2021 год.

Для проведения анализа была рассчитана укомплектованности врачебных штатных единиц за 2021 год, по формуле:

$$\text{Укомплектованность}(\%) = \frac{\text{Фактическое число работников}}{\text{Число ставок по штатному расписанию}} \times 100$$

2.5 Пилотная апробация алгоритма глубокого обучения на основе прототипа репозитория и маркера HER2

В исследование были включены окрашенные HER2 слайды 419 пациентов с инвазивной карциномой молочной железы, диагностированной в период с января 2022 года по октябрь 2023 года. Стеклопрепараты этих случаев были получены из архивов отделения патологии Алматинского онкологического центра и КазНИИОиР. Пациенты были отобраны на основе их первоначальной иммуногистохимической оценки окрашенных HER-2 слайдов как положительных, отрицательных или сомнительных. Результаты теста амплификации подтвердили сомнительные случаи HER2 «2+». Выбранные случаи охватывали хирургические образцы и биоптаты, преимущественно первичной опухоли, менее - рецидивирующие опухоли и метастатические карциномы молочной железы в другие органы. Все включенные стеклопрепараты были технически удовлетворительными и представляли собой

очевидную инвазивную карциному. Оригинальные предметные стекла HER2 были отсканированы с использованием полностью автоматизированной цифровой системы слайдов патологии (сканер KFB PRO 120) в лаборатории INVIVO LLP с 40-кратным увеличением и одним фокусирующим слоем. Полученные файлы изображений были сохранены в формате svz на жестком диске основного автора с зашифрованным доступом. Клиническая маркировка датасета получена из отчетов иммуногистохимического исследования пациентов.

При создании настоящего датасета было использовано программное обеспечение «K-Viewer» (KFBIO, https://kfbio.ru/card_k_viewer.html) для просмотра цифровых слайдов. Для выполнения работ по созданию программного кода для автоматической оценки HER2 был привлечен ассистент-профессор AlmaU, инженер по машинному обучению, разработчик, PhD Сарсембаев А.А. [207]. Разработанная архитектура модели основана на сверточных нейронных сетях (CNN), что обусловлено успешным применением глубокого обучения в цифровой гистопатологии, где изображения могут быть сложными и разнообразными. Алгоритмы глубокого обучения обладают явными преимуществами в обработке больших и сложных данных, а также в анализе потенциала этих данных [208,209].

Для проведения эксперимента была использована предобученная модель, основанная на семействах глубоких нейронных сетей ResNet (Residual Networks), которые используют остаточные блоки (residual blocks). Эти блоки позволяют эффективно обучать очень глубокие сети, избегая проблемы исчезающего градиента, что значительно повышает стабильность и эффективность обучения.

Модели ResNet, такие как ResNet-18, ResNet-50 и ResNet-152, были обучены на огромных наборах данных, таких как ImageNet, содержащий миллионы размеченных изображений, классифицированных по тысячам классов. Это позволяет моделям извлекать универсальные признаки, применимые к различным задачам, таким как классификация изображений, сегментация и обнаружение объектов. Модели ResNet продемонстрировали высокую точность в задачах классификации и достигли хороших результатов при переносе обучения на другие задачи. ResNet18, являющаяся одной из версий модели, имеет 18 слоёв, что делает её менее глубокой по сравнению с другими моделями ResNet, такими как ResNet-50 или ResNet-152. Такой выбор архитектуры позволяет сбалансировать точность и вычислительные ресурсы, что делает ResNet18 особенно подходящей для задач, где важны быстрые результаты при ограниченных вычислительных возможностях. Сеть была обучена на наборе данных ImageNet, что позволяет её использовать для широкого спектра задач, включая перенос обучения на новые данные. Модель включает несколько сверточных слоёв для извлечения признаков, за которыми следуют полностью связанные слои для классификации. Для улучшения обобщающей способности и предотвращения переобучения были добавлены слои пакетной нормализации и исключения. Такой подход позволяет модели эффективно работать с изображениями, достигая высокой точности при классификации и других

задачах компьютерного зрения. В качестве классификатора была разработана архитектура полносвязанной нейронной сети. В процессе обучения использовалась функция активации softmax для многоклассовой классификации. Для обновления параметров модели применялась функция потерь кросс-энтропии, а оптимизация выполнялась с использованием стохастического градиентного спуска (Stochastic Gradient Descent Optimizer, SGD) с параметром learning rate 1:1000.

Эксперимент проводился с использованием библиотеки PyTorch, и обучение модели продолжалось в течение 30 эпох, что оказалось достаточным для сходимости алгоритма с учетом размера датасета. Одна эпоха представляет собой полный проход по всему датасету, то есть модель «видит» все данные за одну эпоху. Поскольку задача заключалась в классификации изображений по принадлежности к определенному классу, было решено использовать изображения WSI целиком. Для улучшения качества изображения в рамках эксперимента применялись методы предварительной обработки, такие как нормализация цвета и удаление артефактов. Также использовалась аугментация данных для увеличения разнообразия обучающих примеров, включая кроппинг изображений с помощью метода transforms.RandomResizedCrop, для исключения пустых белых зон и зеркальное отражение изображений по горизонтали с использованием метода transforms.RandomHorizontalFlip.

Датасет был разделен на обучающий и тестовый наборы в пропорции 85/15, при этом обучение проводилось без разделения изображений на патчи. Для оценки точности алгоритма использовались критерии точности (accuracy), точности классификации (precision), полноты (recall) и F1-меры для каждого класса HER2.

Статистический анализ

Все данные были представлены в excel, которые впоследствии были импортированы в SPSS версия 26.0 для Windows. Качественные данные представлены в абсолютных числах и процентах. Для оценки различий в частотах использовался тест хи-квадрат Пирсона (χ^2). Критическое значение считалось значимым при $p < 0,05$. При описании количественных данных рассчитывались среднегодовые значения (M), средняя ошибка (m), 95% доверительный интервал (95% ДИ) и среднегодовые темпы роста/снижения (T%) заболеваемости и смертности. В исследовании был проведен регрессионный анализ для оценки факторов, влияющих на смертность от рака молочной железы в городской и сельской местности. Независимыми переменными выступали возраст [210,211], иммуногистохимический подтип, стадия заболевания, наличие метастатического заболевания при диагнозе и степень злокачественности опухоли [212]. Зависимой переменной был факт смерти от рака молочной железы. Исследование выполнялось в соответствии с международными стандартами и получило этическое одобрение локального этического комитета Казахского национального университета имени аль-Фараби (№IRB-A310 от 20.05.2021). Продление одобрения с учетом внесенных изменений принято в 2024 году.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Эпидемиологический анализ рака молочной железы в Республике Казахстан

В рамках выполнения задачи №1 был проведен анализ эпидемиологических показателей РМЖ в Республике Казахстан за 10 лет (44 331 случай РМЖ за 2012-2021 гг), показателей иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в г.Алматы и Алматинской области (2783 наблюдения РМЖ за 2020-2022 гг), и показатели DALY РМЖ в г.Алматы за период 2017-2021гг [213].

3.1.1 Эпидемиологические характеристики рака молочной железы в Республике Казахстан за период 2012-2021 гг

За исследуемый период 2012-2021 гг. численность женского населения Казахстана неуклонно увеличивалась: с 8,6 млн. человек в 2012 г. до 9,7 млн. человек в 2021 г. (средний темп прироста численности женского населения составил 1,33%). При этом за исследуемый период распространенность РМЖ увеличилась с 314,4 в 2012 г. до 444,3 в 2021 г. на 100 тыс. женского населения (средний темп прироста распространенности РМЖ составил 3,92%) (таблица 5).

Таблица 5 – Средний прирост численности женского населения и распространенность РМЖ в Казахстане за период 2012-2021 гг

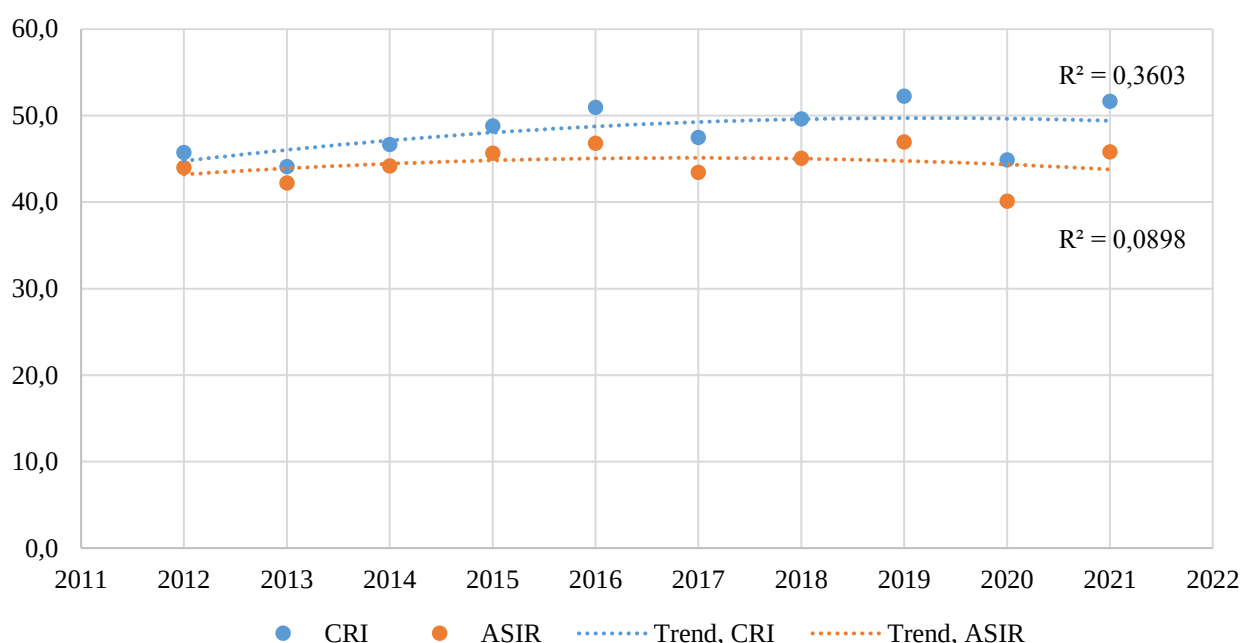
Годы	Численность женского населения		Распространенность		
	п	Т, %	п	п, на 100,000 женской популяции	Т, %
2012	8 632 164		27 137	314.4	
2013	8 751 344	1.38	28 277	323.1	2.78
2014	8 876 242	1.43	29 796	335.7	3.89
2015	9 002 614	1.42	31 352	348.3	3.75
2016	9 128 096	1.39	33 053	362.1	3.98
2017	9 249 736	1.33	34 877	377.1	4.13
2018	9 366 039	1.26	36 817	393.1	4.25
2019	9 482 371	1.24	39 648	418.1	6.37
2020	9 597 645	1.22	41 350	430.8	3.04
2021	9 719 153	1.27	43 187	444.3	3.14
Средний прирост	120 777	1.33	1 783	14.4	3.92

С 2012 по 2021 год в среднем «грубый» показатель заболеваемости (crude incidence rate, CIR) и заболеваемость, стандартизированная по возрасту (age standartized incidence rate, ASIR) РМЖ составили 48,2 (95% ДИ 46,1-50,3) и 44,4 (95% ДИ 42,9-45,9) на 100 000 женского населения Казахстана соответственно (таблица 6).

Таблица 6 – «Грубая» и стандартизированная заболеваемость и смертность от РМЖ в Казахстане, 2012-2021 гг

показатель	Заболеваемость				Смертность			
	на 100,000 женского населения	95% ДИ	T,%	R ²	на 100,000 женского населения	95% ДИ	T,%	R ²
CR	48.2	46.1-50.3	1.69	0.36	13.9	12.7-15.1	-3,05	0.93
ASR	44.4	42.9-45.9	1.30	0.09	11.2*	10.1-12.3	-3.02	0.70
Примечание - *2017-2021 CR – Crude rate («грубая» заболеваемость); ASR – Age standardized rate (стандартизированная заболеваемость)								

Как «грубая», так и стандартизированная заболеваемость РМЖ были самыми высокими в 2019 году (52,3 и 12,0 на 100 000 женского населения), а самыми низкими в 2020 году (44,9 и 11,6) (рисунок 3).

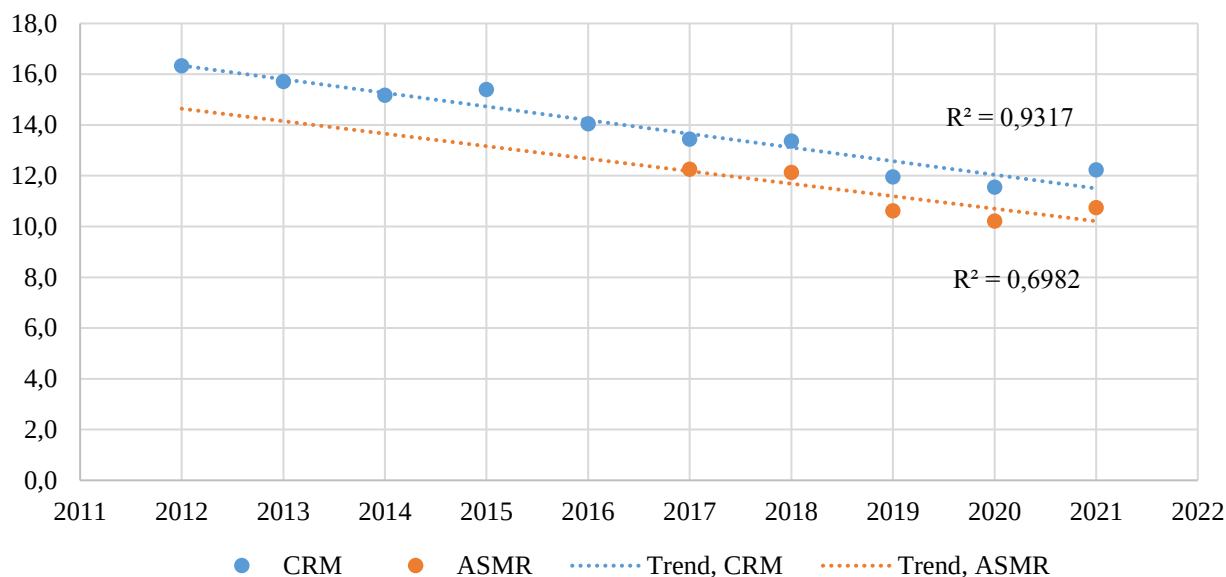


CR – Crude rate, «грубый» показатель; ASR – Age standardized rate, стандартизированный

Рисунок 3 – Динамика заболеваемости РМЖ на 100 тыс. женского населения в Казахстане, «грубые» и стандартизированные показатели в 2012-2021 гг

В среднем «грубый» коэффициент смертности (crude mortality rate, CMR) от РМЖ составил 13,9 (95% ДИ 12,7-15,1) на 100 000 женского населения в период 2012-2021 гг., стандартизированный по возрасту коэффициент смертности (ASR) с 2017 по 2021 гг. составил 11,2 (95% ДИ 10,1-12,3) на 100 000 женского населения (таблица 7). Самый высокий «грубый» коэффициент смертности (CMR) был зарегистрирован в 2012 г. (16,3). Как «грубый» (CMR), так и стандартизированный (ASMR) показатели смертности были самыми низкими в 2020 г. (11,6 и 10,2) (рисунок 4). Годовой темп прироста CMR был

отрицательным с 2012 по 2021 гг., как и ASMR в период 2017-2021 гг., составив -3,05% и -3,02% соответственно.



CR – Crude rate, «грубый» показатель; ASR – Age standardized rate, стандартизированный

Рисунок 4 – Динамика смертности от РМЖ на 100 000 женского населения в Казахстане, «грубые» показатели в 2012-2021 гг., стандартизированный в 2017-2021 гг

В таблице 7 приведены показатели заболеваемости раком молочной железы и заболеваемости раком молочной железы («грубые» показатели) на 100 000 населения в целом по 15 областям и 3 городам (Астана, Алматы и Шымкент) Казахстана за период с 2012 по 2021 год.

Таблица 7 - Заболеваемость и смертность от РМЖ по регионам Казахстана («грубые» показатели) на 100 000 населения за 2012 -2021 гг

Регион (область)	Заболеваемость (I) на 100 000 населения				Смертность (M) на 100 000 населения				Отношение смертности к заболеваемости (M/I)
	M ± m	95% ДИ	T, %	R ²	M ± m	95% ДИ	T, %	R ²	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
РК	24.7 ± 0.5	23.8 - 25.6	1.6	0.35	7.0 ± 0.2	6.5 - 7.5	- 1.1	0.74	0.28
Акмолинская	28.8 ± 1.6	27.1 - 30.4	3.1	0.18	7.4 ± 0.7	6.0 - 7.5	16. 7	0.03	0.26
Актюбинская	20.9 ± 1.1	18.7 - 23.1	5.2	0.30	5.9 ± 0.3	5.3 - 5.5	6.7	0.07	0.28
Алматинская	18.8 ± 1.2	16.4 - 21.2	3.5	0.19	5.6 ± 0.4	4.9 - 6.4	- 0.6	0.54	0.30

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Атырауская	16.8 ± 0.7	15.5 - 18.1	3.6	0.44	5.8 ± 0.7	4.4 - 5.2	24.1	0.58	0.34
ВКО	33.5 ± 1.1	31.2 - 35.7	4.4	0.60	9.6 ± 0.5	8.7 - 10.6	-1.5	0.49	0.29
Жамбылская	15.7 ± 0.4	15.0 - 16.5	-0.4	0.08	6.5 ± 0.4	5.6 - 7.3	-0.7	0.68	0.41
ЗКО	27.4 ± 1.2	25.1 - 29.8	1.2	0.02	6.5 ± 0.6	5.4 - 7.6	29.1	0.52	0.24
Карагандинская	35.3 ± 1.2	33.0 - 37.6	3.2	0.11	7.6 ± 0.4	6.7 - 8.4	-0.2	0.54	0.21
Кзылординская	14.2 ± 0.4	13.5 - 14.9	0.1	0.03	4.4 ± 0.4	3.6 - 5.2	7.5	0.40	0.31
Костанайская	32.9 ± 1.2	30.4 - 35.3	1.1	0.10	8.1 ± 0.4	7.2 - 9.0	-2.7	0.72	0.25
Мангыстауская	15.0 ± 1.1	12.7 - 17.3	8.2	0.43	3.8 ± 0.2	3.3 - 4.2	2.9	0.11	0.25
Павлодарская	39.2 ± 1.8	35.7 - 42.7	3.8	0.39	10.7 ± 0.9	8.8 - 12.5	15.4	0.42	0.27
СКО	37.8 ± 1.2	35.5 - 40.1	1.6	0.45	8.6 ± 0.7	7.3 - 9.9	9.9	0.12	0.23
ЮКО*	12.5 ± 0.5	11.4 - 13.6	9.6	0.99	4.4 ± 0.2	3.9 - 4.9	4.4	0.34	0.35
Туркестанская*	11.0 ± 1.1	8.8 - 13.2	15.3	0.84	3.5 ± 0.06	3.4 - 3.6	0.1	0.84	0.32
Шымкент*	19.9 ± 1.8	16.4 - 23.4	4.1	0.53	5.9 ± 1.19	3.5 - 8.3	- 10.4	0.65	0.30
Астана	27.2 ± 0.8	25.6 - 28.8	0.8	0.13	6.8 ± 0.6	5.6 - 7.9	20.9	0.27	0.25
Алматы	35.8 ± 1.7	32.4 - 39.3	0.8	0.22	10.9 ± 0.5	9.9 - 11.8	-2.7	0.81	0.30
Примечание - ВКО – Восточно-Казахстанская область; ЗКО – Западно-Казахстанская область; СКО – Северно-Казахстанская область; ЮКО – Южно-Казахстанская область; *С 2017 года Южно-Казахстанская область разделена на 2 области (Туркестанская область и город Шымкент)									

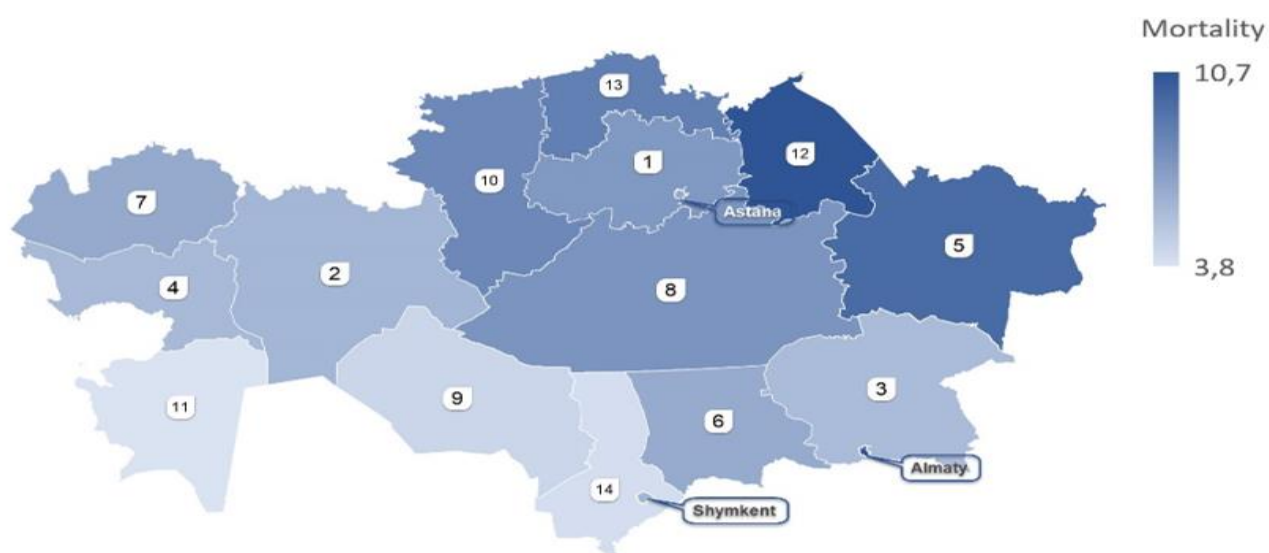
Средний показатель заболеваемости раком молочной железы в Казахстане составил 24,7±0,5 (95%, ДИ 23,8-25,6) на 100 000 населения, с положительным темпом прироста 1,6%. Самый высокий показатель заболеваемости раком молочной железы был в Павлодарской области (39,2±1,8), далее следуют Северо-Казахстанская область (37,8±1,2) и Алматы (35,8±1,7). Самые низкие показатели заболеваемости РМЖ за исследуемый период были в Туркестанской, Южно-Казахстанской и Кзыл-Ординской областях и составили 11,0±1,1, 12,5±0,5 и 14,2±0,4 соответственно (рисунок 5а). Наибольший среднегодовой темп прироста заболеваемости РМЖ отмечен в Туркестанской области (15,3%).

Отрицательный темп прироста заболеваемости отмечен в Жамбылской области (-0,4%).

Средний показатель смертности от РМЖ за период с 2012 по 2021 гг. составил $7,0 \pm 0,2$ (95%, ДИ 6,5-7,5) на 100 тыс. населения, при отрицательном приросте смертности (-1,1%). Наиболее высокие показатели смертности от РМЖ отмечены в г. Алматы ($10,9 \pm 0,5$), Павлодарской ($10,7 \pm 0,9$) и Восточно-Казахстанской ($9,6 \pm 0,5$) областях. Наиболее низкие показатели смертности от РМЖ - в Туркестанской ($3,5 \pm 0,06$) и Мангистауской ($3,8 \pm 0,2$) областях (рисунок 5б). Максимальный средний прирост смертности - в Западно-Казахстанской (29,1%), минимальный - в Южно-Казахстанской (-10,4%). М/І составил 0,28 в среднем по Казахстану и варьирует по регионам от 0,21 (Карагандинская область) до 0,41 (Жамбылская область) (рисунок 5в).

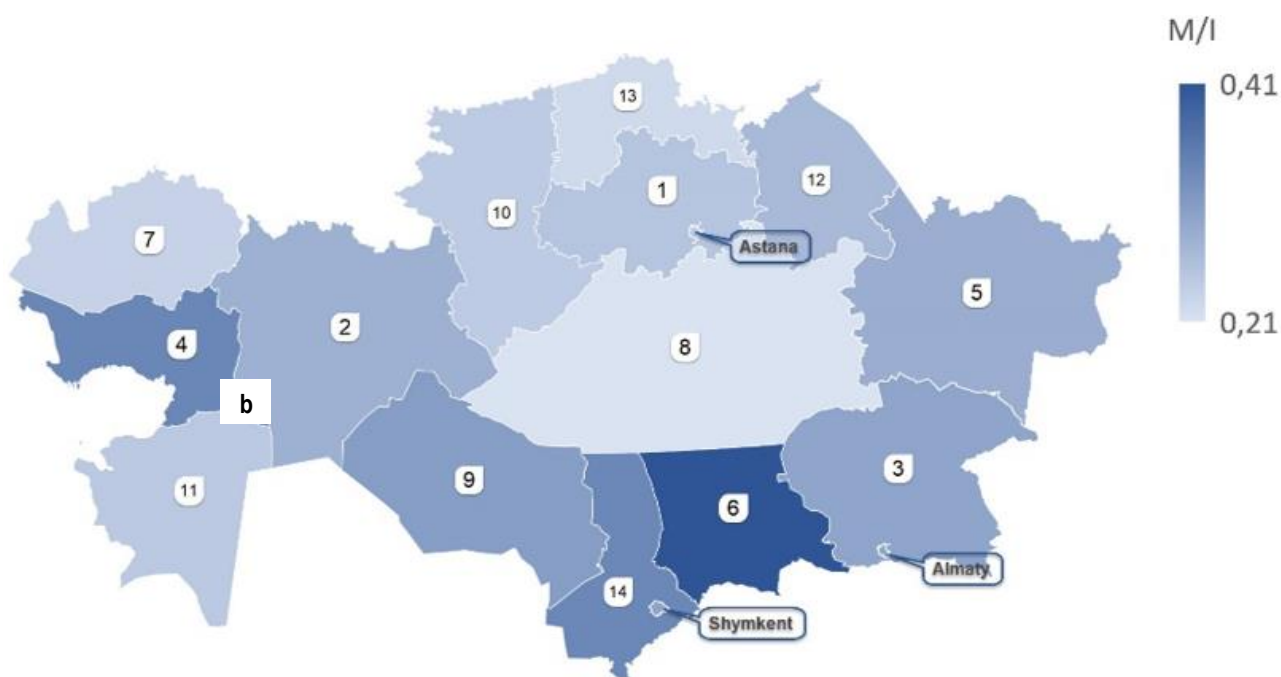


а)



б)

Рисунок 5 – Заболеваемость (а), смертность (б) и соотношение смертности и заболеваемости (М/І ratio) (в) РМЖ на 100 тыс. населения в Казахстане по областям, «грубые» показатели, 2012-2021 гг, лист 1



в)

Рисунок 5, лист 2

Средний возраст больных РМЖ составил 58,4 (ДИ 95% 55,6-61,1). Рост заболеваемости РМЖ начался с возрастной группы 40-44 года. Самая высокая заболеваемость РМЖ среди женского населения наблюдалась в возрастной группе 65-69 лет (CIR 190,1±7,4), далее следовала группа 60-64 года (CIR 162,1±4,1) (рисунок 6).

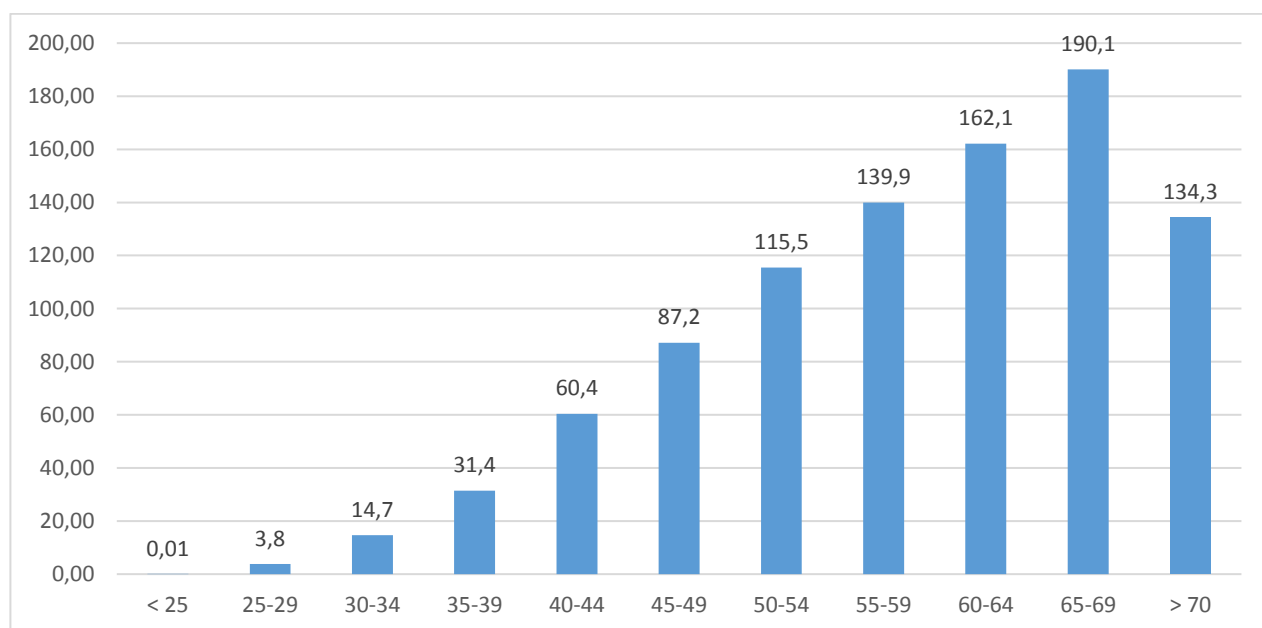


Рисунок 6 – Показатель заболеваемости («грубый» показатель) РМЖ на 100 000 женского населения по возрастным группам в Казахстане в 2012-2021 гг

В этих возрастных группах и в группе 40-44 года отмечены самые высокие средние темпы роста заболеваемости РМЖ, 2,87%, 2,62% и 2,74% соответственно (таблица 8).

Таблица 8 – Показатель заболеваемости («грубые» показатели) РМЖ на 100 000 женского населения по возрастным группам в Казахстане в 2012-2021 гг.

Возрастная группа	$M \pm m$	95% ДИ	T, %	R^2	Ранг
<25	0.9 ± 0.2	0.6 - 1.4	-	-	11
25-29	3.8 ± 0.4	3.1 - 4.5	0.54	0.36	10
30-34	14.7 ± 0.5	13.6 - 15.8	2.35	0.18	9
35-39	31.4 ± 0.9	29.6 - 33.2	2.17	0.34	8
40-44	60.4 ± 5.9	56.6 - 64.1	2.74	0.42	7
45-49	87.2 ± 1.5	84.3 - 90.1	0.88	0.07	6
50-54	114.5 ± 5.4	104.8 - 126.2	-0.31	0.21	5
55-59	139.9 ± 4.9	130.1 - 149.7	-1.85	0.38	3
60-64	162.1 ± 4.1	153.9 - 170.4	2.87	0.35	2
65-69	190.1 ± 7.4	175.4 - 204.8	2.62	0.19	1
> 70	134.3 ± 3.2	127.9 - 140.6	1.80	0.07	4

Наиболее высокий уровень смертности среди женского населения зарегистрирован в возрастной группе 65-69 лет (CMR $50,2 \pm 2,6$) и среди пациентов старше 70 лет (CMR $49,1 \pm 1,1$) (рисунок 7).

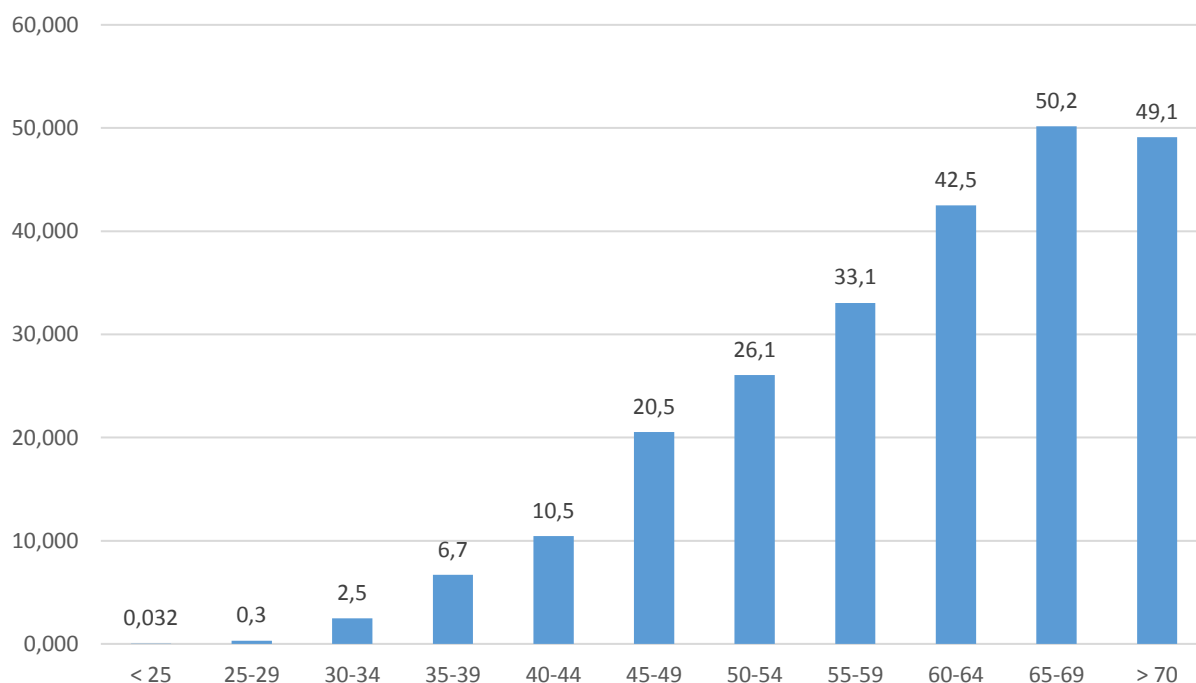


Рисунок 7 – Коэффициент смертности («грубый» показатель) от РМЖ на 100 000 женского населения по возрастным группам в Казахстане в 2012-2021 г

В возрастных группах 35-39 и 40-44 года наблюдались наибольшие средние показатели прироста показателей смертности, соответственно 3,01% и 2,74% (таблица 9).

Таблица 9 – Коэффициент смертности («грубый» показатель) от РМЖ на 100 000 женского населения по возрастным группам в Казахстане в 2017-2021 гг

Возрастная группа	M ± m	95%, CI	T, %	R ²	Ранг
<25	0.03 ± 0.04	0.0 - 0.1	-	0.47	11
25-29	0.30 ± 0.03	0.2 - 0.4	-0.06	0.12	10
30-34	2.5 ± 0.2	2.1 - 2.9	0.30	0.10	9
35-39	6.7 ± 0.6	5.5 - 7.9	3.01	0.71	8
40-44	10.5 ± 0.9	8.7 - 12.2	2.74	0.13	7
45-49	20.5 ± 1.3	18.0 - 23.1	-2.16	0.57	6
50-54	26.1 ± 1.2	23.7 - 28.5	-1.39	0.52	5
55-59	33.1 ± 2.2	28.7 - 37.4	-5.79	0.79	4
60-64	42.5 ± 1.4	39.8 - 45.3	-2.32	0.67	3
65-69	50.2 ± 2.6	44.9 - 55.4	-2.46	0.82	1
> 70	49.1 ± 1.1	47.0 - 51.2	-0.74	0.72	2

Как видно из таблицы 10, с 2012 года наблюдается рост доли больных РМЖ, имеющих на момент постановки диагноза I-II стадию (с 76,4% до 84,6% в 2021 году).

Таблица 10 – Распределение стадий РМЖ за период 2012-2021 гг.

Годы	I-II стадии		I стадия*		II стадия*		III стадия		IV стадия	
	N (%)	T, %	N (%)	T, %	N (%)	T, %	N (%)	T, %	N (%)	T, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2012	2998 (75.9)	-	-		-		698 (17.7)		218 (5.5)	
2013	2943(76.2)	-1.8	-		-		678 (17.6)	-2.9	188 (4.9)	- 13. 8
2014	3297 (79.6)	12. 0	-		-		593 (14.3)	- 12.5	192 (4.6)	2.1
2015	3483 (79.2)	5.6	-		-		593 (13.5)	0.0	204 (4.6)	6.3
2016	3817 (82.2)	9.6	-		-		569 (12.2)	-4.0	197 (4.2)	-3.4
2017	3677 (83.7)	-3.7	1001 (22.8)		2676 (60.9)		486 (11.1)	- 14.6	162 (3.2)	- 17. 8
2018	4031 (86.7)	9.6	1441 (31.0)	44.0	2590 (55.7)	-3.2	398 (8.6)	- 18.1	167 (3.6)	3.1

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2019	4255 (85.9)	5.6	1553 (31.4)	7.8	2702 (54.5)	4.3	411 (8.3)	3.3	206 (4.2)	23.4
2020	3599 (83.6)	- 15. 4	1261 (29.3)	- 18.8	2338 (54.3)	- 13.5	428 (9.9)	4.1	212 (4.9)	2.9
2021	4177 (83.2)	16. 1	1481 (29.5)	17.4	2696 (53.7)	15.3	457 (9.1)	6.8	274 (5.5)	29.2
Average	36277 (81.8)	4.2	6737 (28.8)	50.4	13002 (55.7)	0.7	5311 (12.0)	-4.2	2020 (4.6)	3.6
Примечание - *регистрация начата в 2017 году										

В период 2017-2021 гг. доля больных РМЖ I стадии составила 28,8%, а II стадии - 55,7% (рисунок 8).

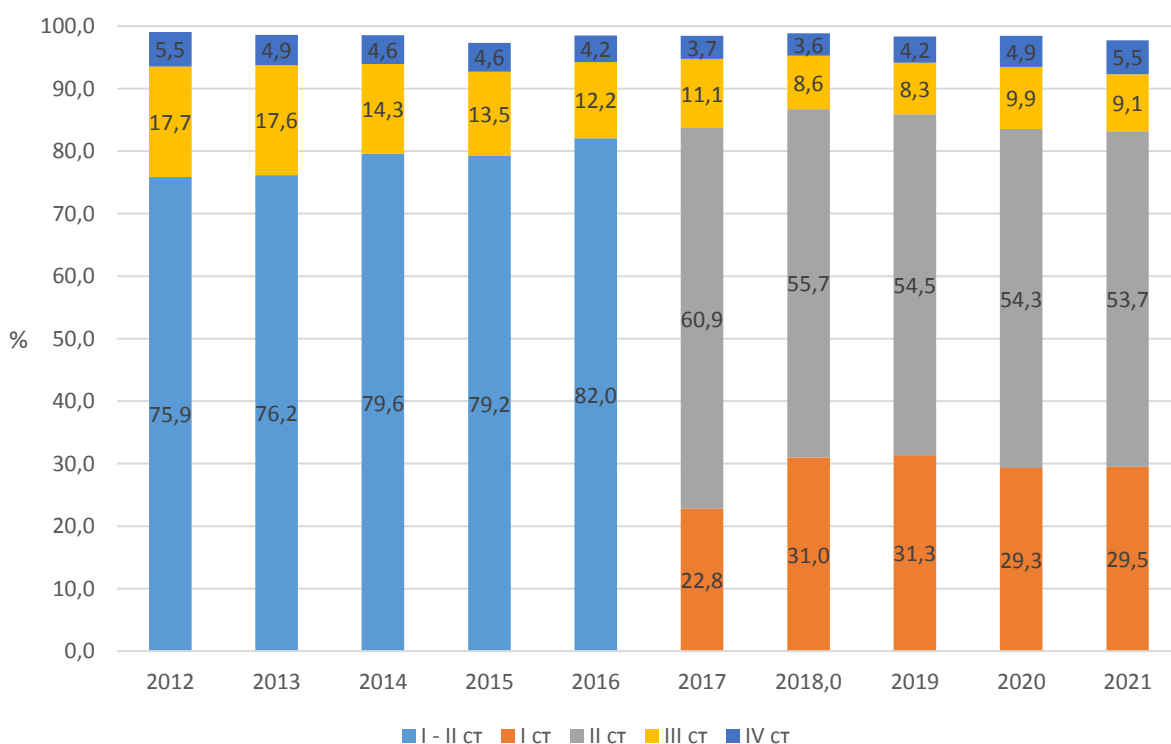


Рисунок 8 – Распределение стадий РМЖ за период 2012-2021 гг

Наибольший годовой темп прироста выявления РМЖ I стадии был в 2018 году (44,0%). В то же время в этом году наименьший годовой темп прироста был выявлен у выявления РМЖ III стадии (-18,1%). В 2020 году наблюдалось существенное снижение годового темпа прироста выявляемости РМЖ I-II стадий (-15,4%) с последующим ростом до максимального значения (16,1%) в 2021 году. Наибольший годовой темп прироста выявляемости РМЖ III и IV стадии отмечен в 2021 году – 6,8% и 29,2% соответственно.

3.1.2 Распространенность иммуногистохимических фенотипов рака молочной железы в г.Алматы и в Алматинской области за период 2020-2022 гг

В данном разделе описано распределение и характеристика иммуногистохимических подтипов рака молочной железы у пациентов г.Алматы (n=2226) и Алматинской области (n=557).

Таблица 11 представляет демографические характеристики пациентов с раком молочной железы за период с 2020 по 2022 годы, включая общее количество случаев (n = 2783) и их процентное распределение по различным переменным.

Таблица 11 – Демографические характеристики больных раком молочной железы (n = 2783)

Факторы	2020		2021		2022		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Возраст, средний ($\pm$ SD)	57 $\pm$ 13		57 $\pm$ 12		57 $\pm$ 12		57 $\pm$ 13	
Возрастная группа ^a								
< 25	2	0,2	0	0,0	2	0,2	4	0,1
25-34	28	3,4	28	3,1	32	3,0	88	3,2
35-44	134	16,3	136	15,1	151	14,3	421	15,1
45-54	179	21,7	217	24,0	247	23,4	643	23,1
55-64	242	29,4	256	28,3	309	29,3	807	29,0
65-74	183	22,2	202	22,4	246	23,3	631	22,7
75-84	46	5,6	58	6,4	57	5,4	161	5,8
85>	10	1,2	6	0,7	12	1,1	28	1,0
всего	824	100,0	903	100,0	1056	100,0	2783	100,0
Этническая принадлежность								
Казахи	404	49,0	445	49,3	549	52,0	1398	50,2
Русские	250	30,3	278	30,8	314	29,7	842	30,3
Другие национальности	170	20,6	180	19,9	193	18,3	543	19,5
Место жительства								
г.Алматы	643	78,0	760	84,2	823	77,9	2226	80,0
Алматинская область	181	22,0	143	15,8	233	22,1	557	20,0
Примечание - SD, standard deviation – среднеквадратичное отклонение								
^a Возраст рассчитывался на момент обследования								

Средний возраст пациентов составляет 57 $\pm$ 13 лет. Большинство пациентов приходится на возрастную группу 55-64 лет (29%), по сравнению с другими возрастными категориями, такими как 45-54 лет (23,1%) и 65-74 лет (22,7%). 50,2% пациентов представлены казахами, за ними следуют русские (30,3%) и

другие этнические группы (19,5%). 80% пациентов относятся к городскому населению.

Таблица 12 представляет клинические и патологические характеристики пациентов с РМЖ в г.Алматы и Алматинской области за период с 2020 по 2022 годы.

Таблица 12 – Клинико-патологическая характеристика больных раком молочной железы (n = 2783)

Переменные	2020		2021		2022		всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Стадия								
I	224	27,2	267	29,6	328	31,1	819	29,4
II	508	61,7	518	57,4	587	55,6	1613	58,0
III	46	5,6	61	6,8	90	8,5	197	7,1
IV	30	3,6	47	5,2	51	4,8	128	4,6
In situ	16	1,9	10	1,1	0	0,0	26	0,9
Морфологическая верификация								
NST	779	95,0	870	96,7	1011	96,0	2660	95,9
ILC	0	0,0	0	0,0	2	0,2	2	0,1
Другие типы	41	5,0	29	3,2	39	3,7	109	3,9
Степень злокачественности (Grade)								
G1	36	4,8	47	5,8	56	5,9	139	5,5
G2	358	47,5	513	63,6	554	58,6	1425	56,9
G3	360	47,7	246	30,5	336	35,5	942	37,6
Размер опухоли (T)								
1	246	29,9	297	33,0	360	34,1	903	32,5
2	500	60,7	498	55,3	565	53,5	1563	56,2
3	18	2,2	27	3,0	34	3,2	79	2,8
4	44	5,3	68	7,5	97	9,2	209	7,5
In situ	16	1,9	11	1,2	0	0,0	27	1,0
Метастатическое заболевание на момент постановки диагноза (M)								
0	794	96,4	857	95,0	1006	95,3	2657	95,5
1	30	3,6	45	5,0	50	4,7	125	4,5
Примечание - Сокращения: NST — карцинома неспецифического типа (no special type); ILC — инвазивная дольковая карцинома (invasive lobular carcinoma)								

Наиболее часто встречающейся стадией опухоли является II стадия, которая составляет 58% всех случаев. I стадия зарегистрирована у 29,4% пациентов, что свидетельствует о значительной доле ранних стадий заболевания. Запущенные стадии рака молочной железы (III и IV) выявляются в каждом десятом случае

(11,7%), что составляет значительную долю, особенно учитывая, что рак молочной железы является визуально доступной формой онкологического заболевания, а также действует программа скрининга. Рак *in situ*, характеризующийся наименее агрессивным течением, отмечен менее чем в 1% случаев.

Преобладающим подтипом при морфологической верификации является NST (не специфический тип), который составляет 96% случаев.

Наиболее распространенная степень злокачественности РМЖ у больных исследованных регионов – умеренно дифференцированная (G2), составляющая 56,9% всех случаев. G1, или высокодифференцированная, встречается всего в 5,5% пациентов, что свидетельствует о более благоприятном прогнозе, тогда как G3 - низкодифференцированная, характеризующаяся более агрессивным течением, наблюдается у 37,35% пациентов.

Опухоли, классифицированные как T2 (размер опухоли от 2 до 5 см), составляют более половины случаев (56,2%). Опухоли T1 (размер рака до 2 см в диаметре) зарегистрированы у 32,5% пациентов, что указывает на значительное количество менее крупных опухолей с лучшими прогнозами по выживаемости. Размеры рака T3 и 4 составляют 2,8% и 7,5% соответственно.

95,05% пациентов не имело метастатической болезни (M0) в момент первичной диагностики рака.

В исследованный период у 92% пациентов с РМЖ в Алматы и Алматинской области были зарегистрированы данные ИГХ фенотипа.

На рисунке 9 представлена частота встречаемости иммуногистохимических подтипов РМЖ в Алматы и Алматинской области за период с 2020 по 2022 годы.

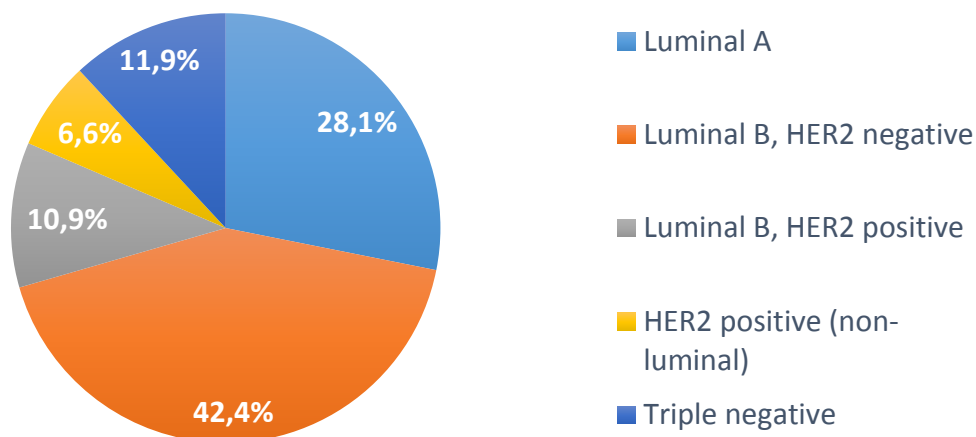


Рисунок 9 – Распространенность ИГХ подтипов РМЖ в Алматы и Алматинской области за период 2020-2022 гг (n=2562)

Среди 2562 случаев РМЖ с зарегистрированным ИГХ подтипом, люминальный В, HER2 негативный является наиболее распространенным подтипом, составляя 42,4% всех случаев. Люминальный А является вторым по распространенности подтипом, составляя 28,1% случаев. Остальные подтипы

являются менее распространенными – тройной негативный, известный своей агрессивностью и ограниченными возможностями для целевой терапии - 11,9%. Люминальный В, HER2 позитивный 10,9% и HER2 позитивный, не люминальный, 6,6% случаев. Эти подтипы часто ассоциируются с более агрессивным течением болезни, но, как правило, чувствительны к таргетной терапии против HER2.

В целом, удельный вес гормоно-положительного РМЖ составляет 83,8%, из которого вес HER2 негативного (HR+/HER2-) составляет 70,3%. Этот подтип включает случаи, которые положительны по эстрогеновым рецепторам (ER) и/или прогестероновым рецепторам (PR) и характеризуется чувствительностью к гормональной терапии.

Данные отсутствуют для 221 случая, что составляет 8% от общего числа зарегистрированных случаев РМЖ.

Распределение клинического и патологического статуса пациентов с различными подтипами рака молочной железы, классифицированными по ИГХ подтипам, представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-патологическая характеристика РМЖ в зависимости от ИГХ фенотипа

	Иммуногистохимический подтип												тест статистической значимости	
	Люминальный А		Люминальный В, HER2 негативный		Люминальный В, HER2 позитивный		HER2-позитивный (не люминальный)		Тройной негативный		Всего			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	χ^2	p-value
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Возрастная группа	1	0,1	2	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,3	4	0,2	82,736	<0,001
< 25	9	1,2	40	3,7	15	5,4	2	1,2	15	4,9	81	3,2		
25-34	74	10,3	174	16,0	54	19,3	30	17,6	60	19,7	392	15,3		
35-44	157	21,8	241	22,2	72	25,7	49	28,8	70	23,0	589	23,0		
45-54	213	29,5	307	28,3	80	28,6	58	34,1	85	27,9	743	29,0		
55-64	207	28,7	245	22,6	47	16,8	27	15,9	57	18,7	583	22,8		
65-74	54	7,5	65	6,0	8	2,9	4	2,4	13	4,3	144	5,6		
75-84	6	0,8	12	1,1	4	1,4	0	0,0	4	1,3	26	1,0		
85>	1	0,1	2	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,3	4	0,2		
Стадия (Stage)														
I	333	46,2	249	22,9	63	22,5	32	18,8	46	15,1	723	28,2	203,216	<0,001
II	340	47,2	695	64,0	176	62,9	107	62,9	208	68,2	1526	59,6		
III	29	4,0	77	7,1	26	9,3	16	9,4	37	12,1	185	7,2		
IV	13	1,8	64	5,9	14	5,0	12	7,1	14	4,6	117	4,6		
in situ	6	0,8	1	0,1	1	0,4	3	1,8	0	0,0	11	0,4		
Степень злокачественности (Grade)														
G1	89	13,1	17	1,7	3	1,2	1	0,6	4	1,4	114	4,8	396,847	<0,001

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
G2	488	72,0	563	56,2	157	61,6	71	43,3	82	29,1	1361	57,2		
G3	101	14,9	422	42,1	95	37,3	92	56,1	196	69,5	906	38,1		
Метастазы в лимфатических узлах (N)													117,918	<0,001
0	381	52,8	372	34,3	86	30,7	48	28,2	108	35,4	995	38,8		
1	91	12,6	250	23,0	75	26,8	48	28,2	79	25,9	543	21,2		
2	6	0,8	17	1,6	7	2,5	9	5,3	10	3,3	49	1,9		
3	5	0,7	14	1,3	2	0,7	2	1,2	3	1,0	26	1,0		
x	238	33,0	433	39,9	110	39,3	63	37,1	105	34,4	949	37,0		
Метастатическ ое заболевание на момент постановки диагноза (M)													15,737	0,003
0	705	97,8	1023	94,2	266	95,0	158	92,9	293	96,1	2445	95,4		
1	16	2,2	63	5,8	14	5,0	12	7,1	12	3,9	117	4,6		

Данные включают различные возрастные группы, стадии опухоли, степень злокачественности рака, степень метастазирования в лимфатические узлы и наличие метастатического заболевания на момент диагностики. Для каждой категории указаны частоты (n) и проценты (%) пациентов, а также результаты тестов статистической значимости (χ^2 и p-value).

Удельный вес возрастной группы 45-54 года преобладает среди всех ИГХ подтипов, составляя 29% в исследуемой популяции. 41,5% всех пациентов – до 45 лет ((категории <25, 25-34, 34-44). В целом, удельный вес больных до 45 лет наибольший в группе тройного негативного (24,9%) и люминального В, HER2 позитивного (24,6%), по сравнению с люминальным А (11,7%) и люминального В, HER2 негативного (19,9%). В группе HER2 позитивного (не люминального) рака больные до 45 лет составляют 18,8%.

Наибольший удельный вес I стадии РМЖ был зарегистрирован в люминальном А подтипе (46,2%), II стадии – в тройном негативном (68,2%) и люминальном В HER2 негативном (64%). Наибольшее число запущенных стадий (III-IV) отмечено в HER2 позитивном не люминальном (16,5%) и тройном негативном (16,7%).

Степень злокачественности опухоли (Grade, G) – G1 отличается более благоприятным течением РМЖ по сравнению с G2 и G3, которые являются менее дифференцированными опухолями и ассоциированы с более плохим прогнозом. В группе люминального А отмечен наибольший удельный вес G1 – 13,1%, тогда как в группе HER2 позитивном не люминальном – наименьший (0,4%). G2 опухоли преобладали во всей когорте – 57,2%. Наибольшее число G3 опухолей наблюдалось в группе тройного негативного (69,5%) и HER2 позитивного (не люминального) рака – 56,1%.

Более высокая частота метастатического заболевания на момент постановки диагноза была в группе HER2 позитивного (не люминального) рака – 7,1%. В группе HER2 позитивного (не люминального) рака отмечалось поражение лимфатических узлов уровня N2 и N3 (6,5%).

Анализ данных показал высокую статистическую значимость различий между различными иммуногистохимическими подтипами рака молочной железы по ряду клинических и патологических характеристик. Значения теста хи-квадрат (χ^2) и соответствующие p-values для возрастной группы ($\chi^2=82,736$, $p<0,001$), стадии опухоли ($\chi^2=203,216$, $p<0,001$), степени злокачественности опухоли ($\chi^2=396,847$, $p<0,001$), метастазов в лимфатических узлах ($\chi^2=117,918$, $p=0,001$) и наличия метастатического заболевания на момент диагностики ($\chi^2=15,737$, $p=0,003$) указывают на значимые различия в распределении этих характеристик между подтипами рака. Это свидетельствует о том, что клинические и патологические особенности рака молочной железы существенно зависят от его иммуногистохимического подтипа.

Таким образом, ИГХ подтипы выделяются следующим характеристиками. Среди пациентов с люминальным А наблюдается самый низкий вес больных до 45 лет (11,7%), высокий процент I стадии заболевания: 46,2%; наиболее частая

степень злокачественности – G2 (72%), при этом в этой группе - самый низкий вес больных с опухолями высокой степени злокачественности G3 (14,9%); самый низкий процент поражения лимфоузлов (14,1%), при этом частота отдаленных метастазов на момент постановки диагноза составляет всего 2,2%.

У пациентов с люминальным B, HER2 негативным раком, каждая 5 пациентка – до 45 лет (19,9%); при этом фенотипе преобладает вторая стадия РМЖ (64%) и G2 (56,3%), у каждой 4-й пациентки выявлено метастатическое поражение лимфоузлов.

В группе люминального B, HER2 позитивного РМЖ, каждая 4 пациентка до 45 лет (24,6%); преобладает доля пациентов второй стадии (St II) – 62,9% и с G2 (61,6%), у каждой 3 больной – метастатическое поражение лимфоузлов (30%).

Среди пациентов с HER2 положительным (не люминальным) раком – самая распространенная возрастная группа – 45-54 года (28,8%) по сравнению с другими фенотипами. Этот подтип демонстрирует высокую частоту распространенного заболевания на стадии III и IV, а также большую долю случаев метастатического заболевания при первичной постановке диагноза (7,1%) и вовлечение региональных лимфоузлов (34,7%). Группа тройного негативного рака характеризуется самой молодой возрастной категорией, где 24,9% женщин моложе 45 лет, самым высоким процентом запущенных форм рака (ST III-IV – 16,7%), самым высоким процентом весом низкой дифференцировкой опухоли (G3), который составляет 69,5% всех больных данной когорты.

В данном исследовании для оценки факторов риска летального исхода от рака молочной железы в городской (n=73) и в области (n=33) был проведен регрессионный анализ. Независимыми переменными выступали возраст, ИГХ подтип, стадия заболевания, наличие метастатического заболевания при диагнозе и степень злокачественности опухоли. Зависимой переменной был факт смерти от рака молочной железы.

Таблица 14 представляет данные о смертности от РМЖ у пациентов в г.Алматы и области.

Таблица 14 – Результаты регрессионного анализа факторов, влияющих на смертность от рака молочной железы в городской и сельской местности (n=2783)

Факторы	Смерть от РМЖ у жителей Алматы		Смерть от РМЖ у жителей Алматинской области		Смерть от РМЖ в целом	
	р	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)
1	2	3	4	5	6	7
Возрастная страта (1) (≥ 50)	0,267	1,439 (0,75; 2,73)	0,101	2,382 (0,84; 6,73)	0,073	1,636 (0,96; 2,80)
Подтип ИГХ						

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7
Люминальный А	0,055		0,250		0,009	
Люминальный В, HER2 негативный	0,024	4,290 (1,21; 15,19)	0,077	6,991 (0,81; 60,44)	0,006	4,59 (1,56; 13,55)
Люминальный В, HER2 позитивный	0,127	3,242 (0,72; 14,66)	0,648	1,973 (0,11; 36,53)	0,144	2,687 (0,71; 10,12)
HER2 позитивный (не люминальный)	0,006	7,519 (1,76; 32,14)	0,165	5,682 (0,49; 65,91)	0,003	6,436 (1,86; 22,29)
Трижды негативный	0,006	6,880 (1,72; 27,57)	0,050	9,880 (1,00; 97,45)	0,001	7,396 (2,29; 23,86)
Стадия						
St I	0,008		0,020		0,000	
St II	0,073	3,036 (0,90; 10,24)	0,164	3,006 (0,80; 11,67)	0,033	2,818 (1,09; 7,29)
St III	0,001	10,013 (2,61; 38,48)	0,012	8,101 (1,57; 41,79)	0,000	9,580 (3,39; 27,02)
St IV	0,660	3,323 (0,02; 698,49)	0,024	42,600 (1,65; 1099,58)	0,013	19,997 (1,86; 214,71)
in situ	0,999	0,000			0,999	0,000
Метастатическая болезнь при постановке диагноза (N+)	0,351	12,145 (0,06; 2298,18)	0,623	0,466 (0,02; 9,74)	0,685	1,590 (0,17; 14,99)
Степень злокачественности						
Grade 1	0,176		0,931		0,112	
Grade 2	0,311	0,435 (0,087; 2,17)	0,999	n/a	0,390	0,504 (0,11; 2,41)
Grade 3	0,717	0,740 (0,15; 3,76)	0,999	n/a	0,831	0,843 (0,18; 4,06)
Примечание - ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; р - статистическая значимость						

Основные результаты таблицы демонстрируют связь различных факторов с вероятностью смерти от РМЖ у жителей Алматы и Алматинской области, и в целом. Хотя существует несколько повышенный риск смертности среди лиц в возрасте 50 лет и старше, эти результаты статистически не значимы ($p > 0,05$ во всех столбцах), то есть возраст сам по себе не является решающим фактором повышенного риска в этой выборке. Из ИГХ фенотипов трижды негативный и HER2 позитивный (не люминальный) РМЖ статистически значимо повышают риск смерти от РМЖ (в 7 и 6 раз соответственно). Причем трижды негативный

фенотип демонстрирует наиболее выраженное статистически значимое влияние на смертность в Алматинской области ($p=0,05$; ОШ=9,880; ДИ 1,00; 97,45). Риск смерти также значительно возрастает с увеличением стадии РМЖ.

Для стадии III значение ОШ высоко во всех категориях ($p=0,001$ для Алматы, $p=0,012$ для области, $p<0,001$ в целом), указывая на значительное увеличение риска. Стадия IV демонстрирует особенно высокий риск смерти в целом ($p=0,013$; ОШ=19,997; ДИ 1,86–214,71), а в области имеет критический характер ($p=0,024$; ОШ=42,600; ДИ 1,65–1099,58).

Связь с риском смерти метастатической болезни менее значима, так как $p>0,05$ во всех категориях. Также не обнаружено статистически значимой зависимости между степенью злокачественности и риском смерти.

Таким образом, в данной модели регрессионного анализа данные показывают, что ключевые предикторы смертности у пациентов с раком молочной железы в этой когорте включают определенные агрессивные подтипы (HER2-положительные не люминальный и трижды негативный) и запущенные стадии рака (III и IV). Возраст, метастатическое заболевание на момент постановки диагноза и степень злокачественности опухоли не показывают существенной связи в этом анализе.

В таблице 15 представлены данные о смертности от рака молочной железы в г.Алматы и в Алматинской области за период с 2020 по 2022 год, а также рассчитанные показатели коэффициента смертности по определенной причине - «cause-specific death rate» (CSR) на 100 000 женского населения.

Таблица 15 - Коэффициент смертности от РМЖ в г.Алматы и в Алматинской области в 2020–2022 гг. (женское население)

	2020		2021		2022	
	Город	Область	Город	Область	Город	Область
Число смертей от РМЖ	33	22	33	8	7	3
Общая численность населения, находящегося в зоне риска	1 037 147	1 039 336	1 070 207	1 049 846	1 124 826	740 747
CSR*	3,18	2,12	3,08	0,76	0,62	0,40
Примечание - CSR (cause-specific death rate) - коэффициент смертности по определенной причине						

Население Алматы, находящееся в зоне риска, стабильно увеличивалось: с 1,037,147 человек в 2020 году до 1,124,826 человек в 2022 году. В то же время в Алматинской области зафиксировано снижение численности населения в зоне риска, особенно в 2022 году, когда этот показатель составил 740,747 человек. Это снижение объясняется, в частности, территориальными изменениями в 2022 году, когда из состава Алматинской области была выделена Жетысуйская область, что значительно повлияло на численность населения.

Коэффициент смертности от рака молочной железы (CSR) в Алматы показал значительное улучшение, снизившись с 3,18 в 2020 году до 0,62 в 2022 году. В Алматинской области также наблюдается положительная динамика: CSR снизился с 2,12 в 2020 году до 0,76 в 2021 году. Сравнительно высокие показатели CSR в Алматы по сравнению с областью можно объяснить плотностью населения, что могло способствовать более точной регистрации случаев.

Наиболее высокий уровень CSR от РМЖ в обоих регионах наблюдался в 2020 году, с последующим устойчивым снижением, достигнувшем минимальных значений в 2022 году.

Таким образом, в Алматы и Алматинской области за период 2020-2022 годы зарегистрирована наибольшая распространенность подтипа Люминальный В, HER2 негативный (42,4%), при котором преобладает вторая стадия РМЖ (64%) и G2 опухоли (56,3%), и ассоциируется с более высоким риском смерти (в 4,290 раза) в популяции г.Алматы ($p=0,024$). За ним по распространенности следует фенотип Люминальный А (28,1%), который характеризуется самыми благоприятными признаками (низкий вес больных до 45 лет, высокий процент I стадии заболевания, самый низкий вес больных с опухолями высокой степени злокачественности G3 и самый низкий процент поражения лимфоузлов).

Распространенность опухоли (стадия IV) ассоциирована с крайне высоким риском смерти в области (ОШ=19,997, $p=0,013$) и в целом по исследованному региону (ОШ=42,600, $p=0,024$). Наиболее высокий вес молодых женщин – в группе фенотипа тройного негативного рака, который, в свою очередь, характеризуется самым высоким процентом запущенных форм рака (16,7%). Всего HER2 положительный РМЖ (люминальный и не люминальный) составил 16,7% случаев за изучаемый период.

Трижды негативный РМЖ составил 11,9%, и был ассоциирован с высоким риском смерти, который увеличивался в 7 раз в общей популяции ($p = 0,001$). Кроме того, группа трижды негативного рака молочной железы характеризуется самой молодой возрастной категорией, где 24,9% женщин моложе 45 лет. 58% всех случаев было зарегистрировано на II стадии РМЖ. NST был преобладающей гистологической формой (95,9%).

Распространенность ИГХ фенотипов рака молочной железы варьируется в разных популяциях и регионах. В целом, при сравнении распространенности ИГХ фенотипов с другими регионами, в нашем исследовании вес гормоно-положительного РМЖ составил 83,8%, из которого HER2 негативный (HR+/HER2-) - 70,3%, что согласуется с данными США. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), наиболее распространенным фенотипом является HR+/HER2- (около 70%), за которым следуют HR+/HER2+ (10%), HR-/HER2- (тройной негативный, 11%) и HR-/HER2+ (4%) в США в период 2017-2021 гг [214,215]. Исследования из Африки показывают, что тройной негативный фенотип встречается чаще (до 33%) по сравнению с западными странами, что связано с особенностями генетической

предрасположенности и доступностью медицинской помощи. Например, в Эфиопии, где ресурсы системы здравоохранения в области онкологии остаются ограниченными, доля тройного негативного фенотипа составила 33,1%, тогда как HER2+ фенотип наблюдался в 14,1% случаев [216].

В нашем исследовании распространенность люминального В HER2 негативного была выше других фенотипов (42,4%), что согласуется с данными из Вьетнама, где этот фенотип был преобладающим – 32,1% [217], и Китая – 52,7% [218].

Следует отметить, что эпидемиологический анализ ИГХ фенотипов был проведен в период с 2020 по 2022 годы, когда пандемия могла повлиять на доступность медицинской помощи, что в свою очередь могло сказаться на своевременности диагностики рака молочной железы. В связи с этим важно провести дополнительные исследования, чтобы оценить изменения в распространенности заболеваний до и после данного периода, что поможет более точно интерпретировать результаты и выявить возможные долгосрочные последствия пандемии для эпидемиологической ситуации.

3.1.3 Анализ показателя DALY для рака молочной железы г.Алматы за период 2017-2021гг

На протяжении последних десятилетий рак молочной железы остается ведущей причиной потери трудоспособности и смертности среди женщин в Казахстане. В 1990 году он занимал первое место по количеству утраченных лет жизни, связанного с инвалидностью и смертностью от онкологических заболеваний.

Рак молочной железы среди женщин в Казахстане сохраняет свою первенствующую позицию как основная причина потери трудоспособности и смертности на протяжении последних десятилетий. В 1990 году рак молочной железы занимал лидирующую позицию по количеству DALY (лет жизни с поправкой на инвалидность) среди всех онкологических заболеваний на 100 000 женской популяции, и эта тенденция сохранялась до 2021 года. К 2021 году рак молочной железы стал главной причиной смертности среди всех видов рака у женщин (рисунок 10-11).

В 2021 году показатель DALY от рака молочной железы в Республике Казахстан составил 44,122.1 (в диапазоне от 36,918.78 до 51,609.41).

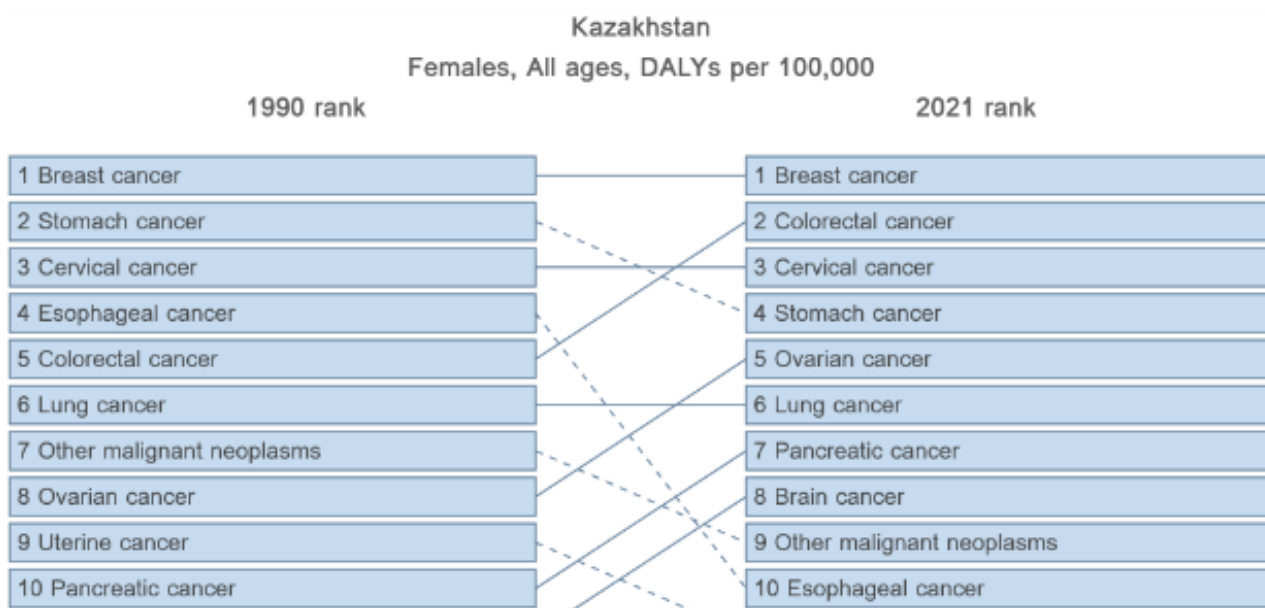


Рисунок 10 – Рейтинг DALY от онкологических заболеваний в женской популяции в Казахстане (1990 и 2021 годы)

Примечание – Источник [219]

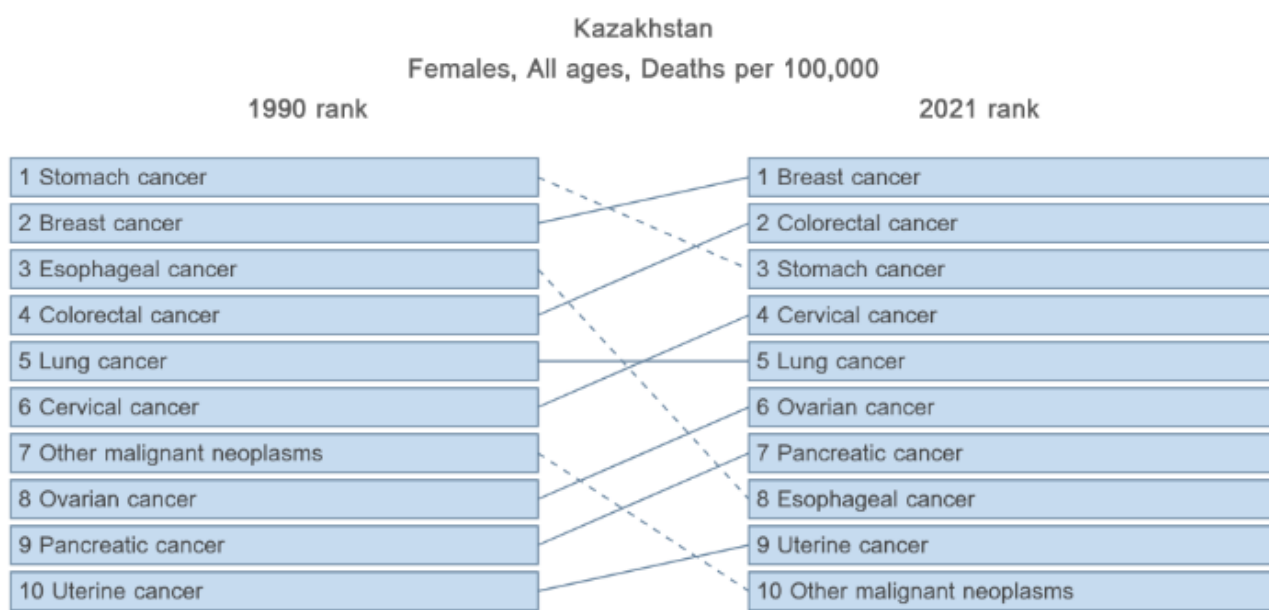


Рисунок 11 – Рейтинг причин смертности от онкологических заболеваний среди женщин в Казахстане (1990 и 2021 годы)

Примечание – Источник [219]

В 2021 году в Алматы было зарегистрировано 698 новых случаев рака молочной железы из общего числа 5021 заболевших по Казахстану, а количество

умерших составило 192 из 1192. Город лидирует по заболеваемости и смертности от рака среди женщин (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели распространенности и смертности от РМЖ на 100 000 женского населения в Алматы в 2017 и 2021 годах (общие и стандартизированные по возрасту) [220]

		2017	2021	Относительное изменение, %
Распространенность	«Грубая»	538,5	456,7	-15,2
	Стандартизированная*	501,2	387,1	-22,8
Смертность	«Грубая»	22,18	17,1	-22,9
	Стандартизированная*	20,4	14,4	-29,4
Примечание - * Стандартизация по GBD 2017 Standard World population				

С 2017 по 2021 год как общая, так и стандартизированная по возрасту распространенность рака молочной железы значительно уменьшились. Общий уровень распространенности снизился на 15,2%, в то время как стандартизированное снижение составило 22,8%. Кроме того, общая смертность от рака молочной железы уменьшилась на 22,9%, а стандартизированная по возрасту смертность — на 29,4%.

DALY от РМЖ возросло с 322,4 до 407,9, что представляет собой относительное увеличение на 26,5%. Напротив, стандартизированные по возрасту DALY снизились на 3,4%, с 638,9 до 489,5 на 100 000 человек. Отмечается значительное снижение показателя YLL, стандартизированного по возрасту (-23,8%), что превышает относительное снижение YLD (-16,9%) (таблица 17).

Таблица 17 – Абсолютные числа и показатели YLD, YLL и DALY РМЖ на 100 000 женского населения за 2017 и 2021 гг в Алматы [220]

	2017	2021	Относительное изменение, %
YLD, годы	322,4	407,9	26,5
DALY на 100 000 человек, грубый показатель (скорректированный по возрасту)	42,8 (40,1)	38,1 (33,3)	-11,0 (-16,9)
YLL, годы	5030,3	5637,3	12,1
YLL на 100 000 человек, грубый показатель (скорректированный по возрасту)	668,2 (598,9)	526,8 (456,2)	-21,2 (-23,8)
DALY, годы	5352,7	6045,2	12,9
DALY на 100 000 человек, грубый показатель (скорректированный по возрасту)	711,0 (638,9)	564,9 (489,5)	-20,6 (-3,4)

При сравнении DALY РМЖ за период 2017-2021 г, отмечается изменение динамики показателя (рисунок 12).

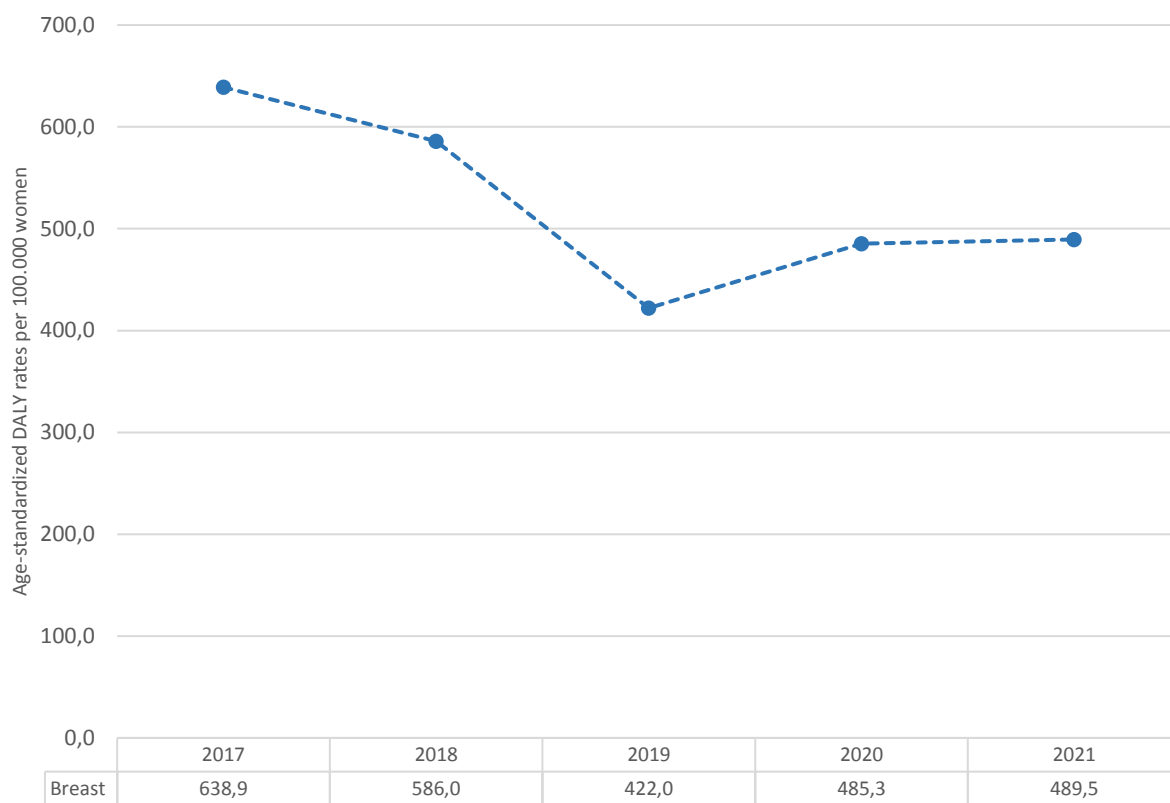


Рисунок 12 – Динамика DALY РМЖ на 100 000 женского населения за период 2017-2021 г

Примечание – Источник [220]

В 2017 году показатель DALY в Алматы составил 638,9 на 100 000 женщин, что является самым высоким значением за рассматриваемый период. В 2019 г был отмечен самый низкий показатель DALY за весь период, достигнув 422,0 на 100 000 женщин. В 2020 и 2021 годах наблюдаются небольшие колебания в показателях, однако уровень DALY остается значительно ниже по сравнению с 2017 годом.

При анализе пропорции YLD и YLL от общего числа DALY РМЖ, доля YLD составила 6,7%. В период с 2017 по 2021 год было отмечено относительное снижение доли YLL (-0,8%) (рисунок 13).

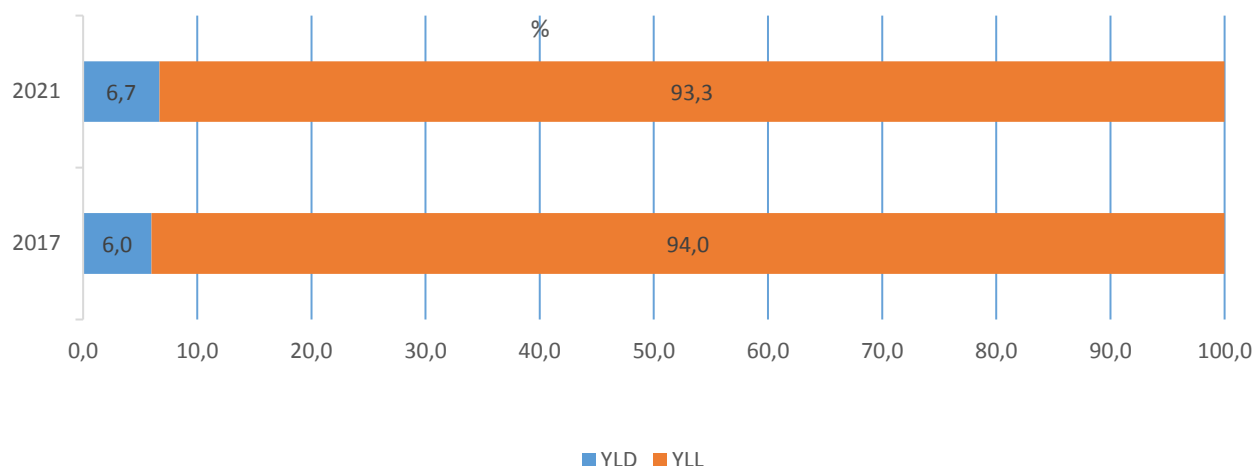


Рисунок 13 - пропорции YLL и YLD в DALY в 2017 и 2021 годах, г. Алматы

Примечание – Источник [220]

Был проведен анализ возрастного распределения DALY PMЖ на 100 000 человек: первый пик пришелся на возраст 45–54 года, а второй пик — на возраст 65–74 года (рисунок 14).

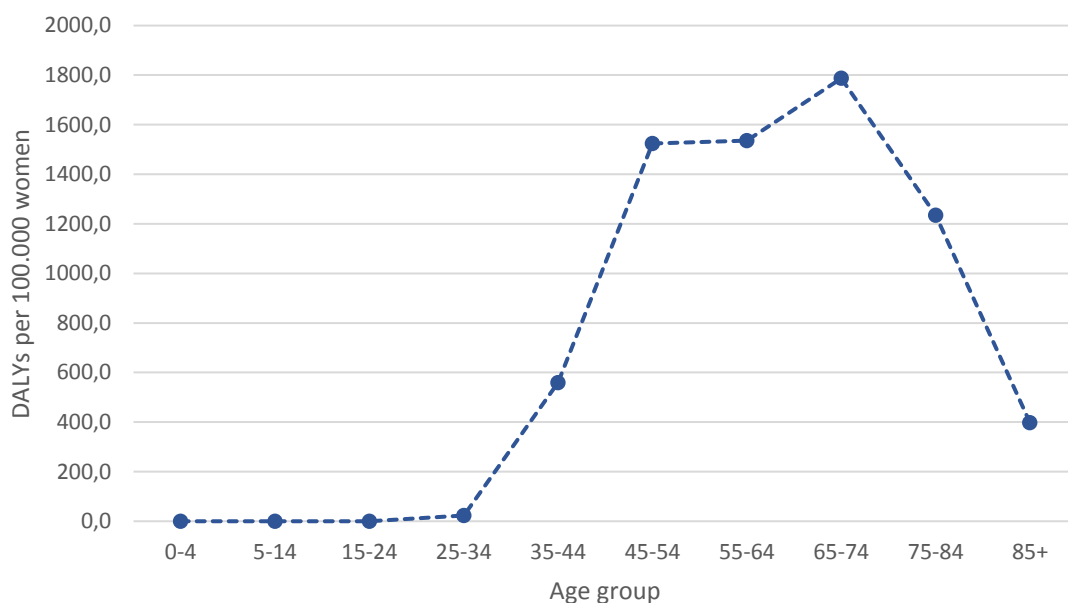


Рисунок 14 - Возрастное распределение показателя DALY на 100 000 женского населения в Алматы в 2021 году среди женщин

Примечание – Источник [220]

Проведено сравнение показателя DALY на 100 000 населения в Алматы с аналогичными показателями исследований, проведенных в крупных городах

Германии и Шотландии, а также с использованием открытых данных из Глобального исследования бремени болезней (GBD) для всего Казахстана, Мексики и городов Джакарты и регионов Центральной Азии, которые включают Казахстан [221-223]. В сравнительной таблице 20 отображены данные из Немецкого исследования бремени болезней (BURDEN 2020) по Берлину, крупнейшему немецкому городу, о годах потерянной жизни (YLL). YLL были пересчитаны для этой статьи с использованием оценок продолжительности жизни исследования GBD. В целом, показатели DALY, основанные на национальных данных для Алматы, больше похожи на показатели IHME для Джакарты и Мехико, в то время как показатели для Глазго и Берлина, полученные из национальных исследований, как правило, намного выше. Алматы, как правило, показывает более низкие показатели DALY РМЖ женщин по сравнению с другими местами. При сравнении показателей DALY для Алматы в нашем исследовании и всего Казахстана из GBD, в Алматы наблюдаются более низкие показатели. Более подробное представление показателей DALY на 100 000 («грубые» показатели) для указанных регионов приведено в таблице 18.

Таблица 18 – DALY на 100 000 женского населения в Алматы и других регионах мира («грубые» показатели)

	Алматы (2019)	Берлин (2017)	Глазго (2019)	Казахстан (IHME 2019), значение (нижняя - верхняя граница)	Мехико (IHME 2019)	Джакарта (IHME 2019)	Центральная Азия (IHME 2019), значение (нижняя - верхняя границы)
РМЖ DALY	486,7	1270,0	614,9	544,9 (461,0- 643,8)	573,6	678,9	522,7 (462,0- 589,9)
Примечание - Источник [220,р. 5]							

Таким образом, в Алматы за период 2017-2021 годы отмечается снижение «грубой» и стандартизированной распространенности РМЖ (15,2% и 22,8% соответственно), и смертности от РМЖ (22,9% и 29,4% соответственно). При этом отмечается колебания показателя DALY от РМЖ, значительное повышение при расчете на «грубые» показатели - на 26,5% (с 322,4 до 407,9), и, напротив небольшое снижение стандартизированных по возрасту - на 3,4% (с 638,9 до 489,5 на 100 000 человек). DALY преимущественно связан со смертью (YLL), несмотря на значительное снижение YLL, стандартизированного по возрасту (-23,8%), по сравнению с YLD (-16,9%). Максимальный DALY за изучаемый период отмечался в 2017 году (638,9 на 100 000 женщин). DALY лидирует в возрастных группах 65–74 года. В целом, показатели DALY, основанные на национальных данных для Алматы, больше похожи на показатели IHME для

Джакарты и Мехико, в то время как показатели для Глазго и Берлина, полученные из национальных исследований, как правило, намного выше.

3.2 Систематический обзор исследований, посвященных цифровому анализу иммуногистохимических изображений HER2

В рамках выполнения второй задачи «Изучить существующие в мире алгоритмы цифрового анализа HER2, их технические характеристики и критерии эффективности» был проведен анализ существующих исследований, посвященных алгоритмам цифрового анализа HER2, который представлен в виде систематического обзора [224].

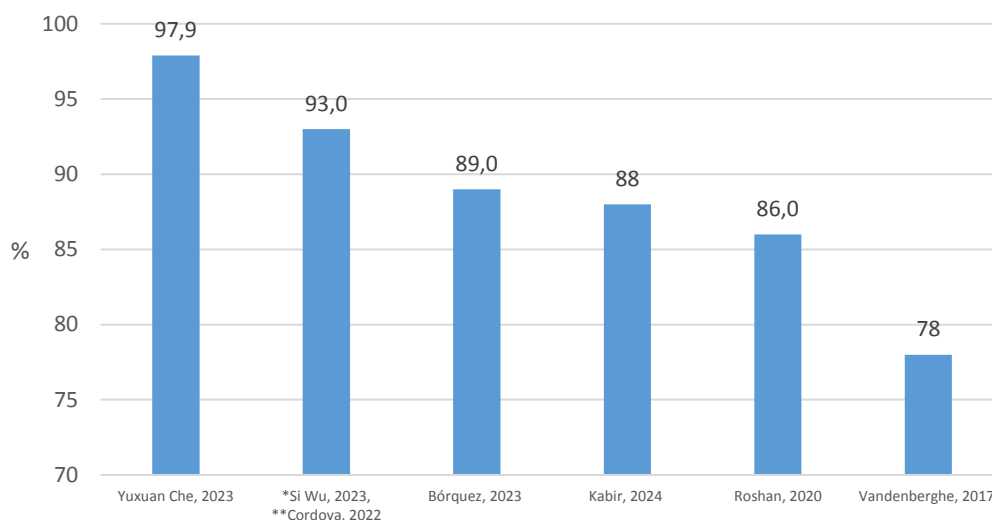
Объединенный поиск по двум базам данных (Web of Science и PubMed) выявил 6833 публикации (рисунок 1). После удаления дубликатов статей осталось 5581 статья. Публикации были проверены на основе их названий и аннотаций с помощью онлайн-программы Rayyan [225]. В результате первичного скрининга 62 статьи соответствовали требованиям приемлемости для полнотекстового скрининга. При проверке полнотекстовых статей 16 статей были исключены из-за несоответствия критерия результата (неверный результат). Кроме того, были исключены 7 исследований, в которых изучались 4 маркера ИГХ (ER, PR, HER2 и Ki67), которые выходили за рамки нашего исследования. Две статьи были исключены из-за использования техники тканевых микрочипов (ТМА) вместо WSI. Всего было оценено 36 статей с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы. Десять статей, не отвечающих критериям точности, были исключены. Кроме того, одно исследование было исключено из-за оценки точности (ассигасу) на уровне пикселей, которая была сочтена недостаточной для оценки с точки зрения клинической практики. Таким образом, после применения шкалы Ньюкасла-Оттавы 7 (максимум) баллов в обзор были включены 25 статей, содержащих критерии оценки эффективности применяемых алгоритмов. После отбора публикаций, которые соответствовали критериям приемлемости, были извлечены следующие данные: (i) фамилия первого автора и год публикации; (ii) краткое представление автоматического метода HER2 классификации; (iii) использованный набор данных (датасет); (iv) количество случаев в наборе данных; (v) характеристики метода ИИ; (vi) критерии точности оценки; (vii) основные находки; и (viii) ограничения (таблица C1 в Приложении C).

Критерии точности алгоритма

21/25 авторов включили точность (ассигасу) в качестве одного из основных критериев оценки производительности (таблица 19). Точность применялась на уровне оценки как WSI, так и патчей или области интереса (ROI) (рисунок 2-4). Кроме того, оценка точности проводилась для исследований со всеми классами HER2 (0, 1+, 2+, 3+) (13 исследований), а также для 3 классов, где HER2 0 и 1+ были объединены в одну группу (0/1+, 2+, 3+) (пять исследований).

Два исследования предоставили точность для опухоли с низким уровнем HER2, Wu и др. для (0, 1+), а Roshan и др. для (2+), оба использовали клинические наборы данных.

Из десяти исследований, сообщающих о точности классификатора уровня WSI, семь предоставили метрики точности для каждого класса HER2, при этом самая высокая зарегистрированная точность составила 97,9% для клинического набора данных в исследовании Che и др. [226] (рисунок 15).



*Si Wu, 2023 — для двух классов HER2 (0, 1+).

**Cordova, 2022 — 0,93 для модели ИГХ + FISH, 0,88 для модели ИГХ

Рисунок 15 – Точность классификатора уровня WSI для каждого класса оценок HER2 (4 или 2) (n = 7)

В четырех исследованиях точность была предоставлена для трех классов HER2. Самая высокая точность в этой группе была достигнута Kabir и др. на общедоступном наборе данных [227] (рисунок 16); авторы также сообщили о точности для четырех классов HER2 на уровнях WSI и патча.

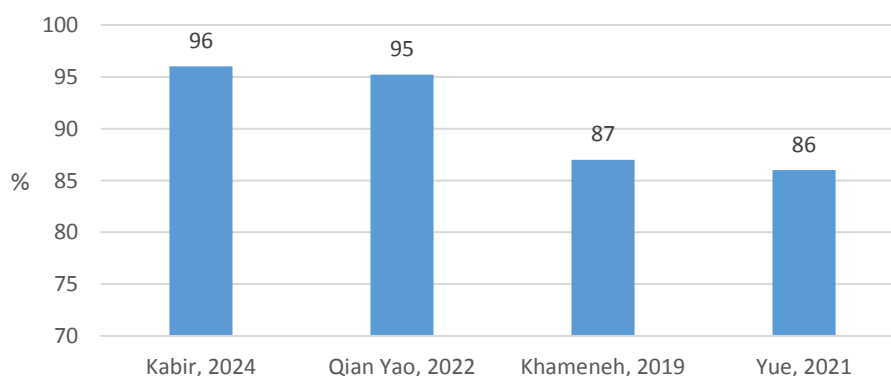


Рисунок 16 - Точность классификатора уровня WSI HER2 для трех классов оценок (n=4)

Из 11 исследований, в которых сообщалось о точности классификатора на уровне патчей, восемь исследований оценивали с 4 классами HER2 и четыре с 3 классами.

Среди восьми статей, в которых оценивалась точность классификатора на уровне патчей для четырех классов оценок HER2, Mirimoghaddam и др. достигли самой высокой точности (98,8%) в полностью дополненных наборах данных (обучающих и тестовых наборах) на основе набора данных Warwick с алгоритмом InceptionResNetV2 [228]. Это была самая высокая точность среди всех статей, включенных в обзор. Вторая по величине точность в этой группе была продемонстрирована Saha - 98,33% [228,р. 108] (рисунок 17).

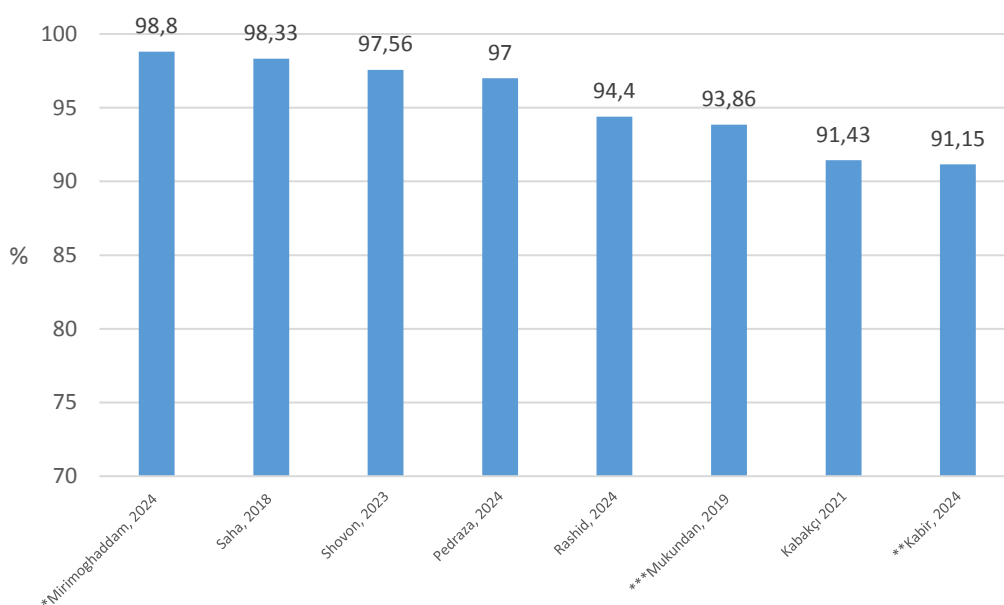


Рисунок 17 – Точность классификатора оценок уровня патчей для четырех классов (n = 8)

Примечание - * Mirimoghaddam, 2024 г. -98,8% в дополненном обучающем + тестовом наборе данных Warwick с алгоритмом InceptionRes-NetV2.

** Kabir, 2024 г. - 96,17% в DenseNet201.

*** Mukundan, 2019 г. -93,86% в алгоритме логистической регрессии

Точность классификатора на уровне патча для 3 оценок классов изучалась в двух последовательных работах Tewary: 93% в 2021 году (та же работа представила точность для уровня WSI для 3 оценок 0,98) и 95% в 2022 году с использованием алгоритма Xception и 96% с AutoHCNet [229]. Обе работы были выполнены на наборе данных Warwick с использованием глубокого обучения.

В двух работах точность классификатора оценивалась на уровне ROI для 3 классов: 98% с помощью AutoHCNet, 97% с помощью Xception и 87% с помощью ImmunoMembrane [229,р. 13].

Pham и др. использовали комбинацию точности (Precision), полноты (Recall) и оценки F1 для оценки HER2 в четырех классах на уровне участка, где F1 составлял 0,78, а самая высокая точность и полнота в тестовом наборе были в (2+) (0,909 и 0,937) и в (3+) (0,945 и 0,938) [230].

В пяти статьях в качестве основных результатов были представлены чувствительность и специфичность (таблица 19): Palm et al. продемонстрировали чувствительность в рабочем процессе AI для алгоритма IHC на уровне 93,8%, 100% для алгоритма ISH, 96,1% для специфичности алгоритма IHC и 94,7% для алгоритма ISH; Yim et al. достигли чувствительности 74,0% при анализе изображений по сравнению с 72,1% при ручной оценке и специфичности 94,7% при анализе изображений по сравнению с 96,2% при ручной оценке. Оба автора использовали алгоритм HER2 4B5 в программном обеспечении uPath Enterprise (Roche Diagnostic International, Роткройц, Швейцария). В исследовании Koopman et al. (2019), сравнивая две платформы для DIA, авторы достигли чувствительности 81,3% (Visiopharm) и 100% (HALO) и специфичности 100% для обеих платформ. Marcuzzo и др. в 2016 году продемонстрировали чувствительность 100% и специфичность 82% в своем анализе трех классов HER2 на уровне WSI с использованием специального программного пакета, программного обеспечения VISIA Imaging s.r.l. (версия 2.5.0.1, Сан-Джованни-Вальдарно, Италия).

Характеристика применяемых методов

В двадцати из 25 статей были предложены алгоритмы (включая микроскоп с ИИ), а в 5 исследованиях использовались алгоритмы с существующих платформ.

Подавляющее большинство авторов, которые разработали свои алгоритмы, использовали глубокое обучение — 18 статей. Среди исследований, в которых использовались методы глубокого обучения, два автора использовали микроскоп с поддержкой ИИ с алгоритмом оценки HER2, соответствующим рекомендациям ASCO/CAP 2018 года: Yue, 2021, [231] включил микроскоп с поддержкой ИИ, оснащенный дисплеем дополненной реальности и компьютерным блоком, управляемым ИИ, для оценки HER2 на основе разграничения мембран и классификации клеток, в то время как Wu и др. [232] использовали микроскоп, оснащенный компьютерным блоком, в котором размещен алгоритм оценки HER2. Модуль дополненной реальности отображал результаты расчетов, при этом алгоритм использовал разграничение мембран, классификацию клеток и сегментацию раковых областей.

Машинное обучение (МО) было представлено как логистическая регрессия и машина опорных векторов (SVM) и использовалось в 4 исследованиях — как единственный подход и в сочетании с алгоритмами глубокого обучения. Как единственный метод, МО использовалось в 2 исследованиях. Cordova и др. использовали контролируемую модель МО на основе логистической регрессии для классификации HER2 анализа IHC и продемонстрировали одну из 2 самых высоких точностей в уровне WSI для всех классов оценок HER2 (93%) [233]. В

2021 году Tewary и др. использовали SVM с гауссовым ядром для классификации в автоматизированном подходе оценки HER2. В его исследовании анализатор AutoIHC достиг точности 93%, а точность Immuno Membrane составила 78% [136,р. 87].

В 2 исследованиях использовались как методы машинного, так и глубокого обучения [234]. Mukundan и др. применяли методы ГО для выявления участков клеток и классификации различных их типов (иммунных, стромальных, опухолевых клеток и артефактов), а также алгоритмы машинного обучения (логистическая регрессия и SVM) для классификации HER2 [234,р. 164]. Он занял 5-е место среди 5 работ в точности классификатора оценки патча для 4 оценок класса (93,86%).

Khamenen и соавторы применили комбинацию классификатора на основе метода опорных векторов (SVM) с использованием суперпикселей для классификации эпителиальных и стромальных областей, а также сверточной нейронной сети (CNN) для сегментации мембранных участков в WSI образцов ткани РМЖ [235]. В этом исследовании точность классификатора уровня WSI для каждого класса HER2 для 3 оценок достигла 87% и заняла 4-е место среди 5 исследований.

Алгоритмы доступных в настоящее время платформ были оценены в 3 исследованиях [236]. Palm, 2023, и Yim, 2019, использовали алгоритм HER2 4B5, который является коммерчески доступным алгоритмом для автоматизированной оценки уровней экспрессии белка HER2 в образцах тканей, разработанным Roche Diagnostic International.

Два исследования оценивали точность существующих платформ. Коорман и др. сравнили анализ изображений HER2 между 2 независимыми платформами (Visiopharm Integrator System (Дания) и HALO (США)) для межплатформенного согласования, а также с ручными оценками, полученными от 2 патологов (+ ISH в сомнительных случаях) [237]. В 2021 году Tewary и др. сравнили оценки оценок HER2 с помощью предлагаемого программного обеспечения AutoIHC-Analyzer (основанного на глубоком обучении) и общедоступного программного обеспечения ImmunoMembrane (основанного на машинном обучении) с ручной оценкой эксперта-патолога [136,р. 87].

Marcuzzo и др. в 2016 году использовали программное обеспечение VISIA Imaging [238]. Общедоступное программное обеспечение ImmunoMembrane (основанное на машинном обучении) сравнивалось с ручной оценкой эксперта-патолога в исследовании Roshan et al. [28,р. 1-8], а в 2021 году Tewary и др. сравнили оценки HER2 с помощью предлагаемого программного обеспечения AutoIHC-Analyzer (основанного на глубоком обучении) и программного обеспечения ImmunoMembrane с ручной оценкой эксперта-патолога.

Характеристика датасетов

На основе использования набора данных исследования можно разделить на три группы: те, которые используют только клинические наборы данных, те, которые используют общедоступные (и/или коммерческие) наборы данных, и те,

которые используют смешанные наборы данных. Среди 25 выбранных статей 11 авторов использовали только клинические наборы данных [239], и в пяти исследованиях как компонент смешанных наборов данных вместе с набором данных Warwick.

С точки зрения количества использованных изображений наименьший клинический набор данных был у Yue и др. [231,р. 1000], включившему 50 WSI. В этом наборе данных авторы намеренно исключили группу HER2 0, при этом точное количество удаленных изображений не указано. Они сохранили 12 WSI HER2 (1+), 30 HER2 (2+) (включая 13 FISH-отрицательных и 17 FISH-положительных случаев) и 8 WSI HER2 (3+). Самый большой клинический набор данных был представлен Yim [236,р. 917], охватывающим 555 пациентов в их первичном исследовании. В этом наборе данных они задокументировали 373 случая HER2 (0), 61 случай HER2 (1+), 46 случаев HER2 (2+) (включая 29 SISH-положительных случаев) и 75 случаев HER2 (3+). Кроме того, они включили результаты SISH, при этом 451 случай был зарегистрирован как SISH-отрицательный и 104 как SISH-положительный.

Из 25 исследований в 8 использовался общедоступный набор данных, причем большинство (6 исследований) полагались на набор данных Warwick [240]. Авторы этих исследований использовали набор данных Warwick от 40 до 172 WSI. Vanderberghe и др. использовали набор данных, полученный либо из AstraZeneca BioBank (71 WSI), либо от коммерческого поставщика (Dako Denmark A/S) [241].

Pedraza и др. (2024) использовали набор данных AIDPATH с 360 WSI, где 172 WSI были получены из университетской больницы Ноттингема (набор данных Warwick) [242]. Shovon и др. использовали набор данных BCI с 4870 парами изображений H&E и IHC [243].

Смешанный набор данных, включающий данные из Warwick, использовался в 3 исследованиях. Khamenen и др. использовали набор данных Warwick (79 WSI для тестирования) и клинический набор данных (48 WSI) [235,р. 158]. Pham и др. использовали комбинацию из 3 наборов данных, всего 370 WSI. Набор данных включал клинический набор данных (набор данных Erasme Hospital, 270 WSI), 50 WSI из набора данных Warwick и 50 WSI из AIDPATH (Academia and Industry Collaboration for Digital Pathology) [230,р. 443]. В работе Mirimoghaddam и др. использовалась комбинация клинического набора данных (126 пациентов) и набора данных Warwick (точное количество слайдов, использованных в этом исследовании, не было указано) [228,р. 108].

В целом, общедоступный набор данных Warwick использовался в 11 исследованиях (44%).

Из 16 исследований, которые разработали свой подход (алгоритм), 6 использовали набор данных Warwick [240,р. 1-11], а одно исследование использовало частный набор данных [241,р. 97]. Шесть других исследований использовали клинические наборы данных [239,р. 104], два из которых

использовали микроскоп с ИИ [231,р. 1000]. Три исследования использовали смешанные наборы данных [228,р. 108].

В большинстве исследований цифровые WSI в наборах данных (включая набор данных Warwick) были получены с помощью сканеров, которые захватывали изображения образцов тканей с высоким разрешением [234,р. 164]. В трети исследований изображения были получены с помощью микроскопа с цифровой камерой [241,р. 97].

В четырех из девятнадцати исследований основные данные (ground truth) включали оба компонента диагностики HER2 (ИГХ и ISH), которые применялись ко всем наборам данных. В исследовании Yim et al. в 2019 году статус HER2 набора данных, включающего 555 случаев, был подтвержден как с помощью ИГХ, так и с помощью SISH [236,р. 917]. Koorman et al., 2019 также использовали оба метода в основных данных 152 карцином [237,р. 911]. В работе Yao et al. в 2022 году авторы подтвердили с помощью ISH статус HER2 в наборе данных из 228 случаев [239,р. 104]. В исследовании, проведенном Gordova et al., окончательный диагноз 141 образца был дополнен FISH (ИГХ + FISH) и использовался в качестве обучающих выходов [233,р. 9-11]. Эта модель продемонстрировала улучшенную производительность при классификации микрофотографий HER2 по сравнению с моделью только ИГХ. Авторы предположили, что включение результатов FISH в качестве дополнительного измерения в справочную диагностику может повысить прогностическую способность модели, что приведет к более высокой эффективности классификации и более точному прогнозированию статуса HER2.

В исследовании Roshan все 60 образцов были подтверждены ISH из-за дизайна исследования (только сомнительные случаи в наборе данных).

Кроме того, Palm и др. в своем исследовании использовали оценку ISH WSI всех случаев с консенсусным баллом ИГХ HER2 1+ или выше (55 WSI из 97 образцов всей когорты исследования, которая включала 26 WSI из 67 случаев первичных опухолей) [19,р. 19].

Поскольку глубокое обучение в патологии требует значительного объема точно аннотированных данных, были изучены детали процесса маркировки (label) или аннотирования (annotation) изображений (на уровне WSI или патча). Девятнадцать статей предоставили информацию относительно маркировки набора данных, 7 из которых маркировали набор данных как часть оригинального исследования [239,р. 104]. Ранее маркированные наборы данных из Warwick были применены в 8 статьях [240,р. 1-11].

Аннотированные наборы данных упоминались в 8 исследованиях (32%). Аннотирование данных включало в себя разграничение области опухоли в качестве начального шага в последующей оценке HER2. Kabir и др. использовали аннотацию участков на наличие опухолевых клеток с целью отбрасывания участков без опухолевых клеток или очень маленьких областей с помощью разработанного программного обеспечения для аннотирования (было исключено 1016 из 6641 участков) [227,р. 10]. В работе Pham, 2023 г., авторы аннотировали

области опухоли в 71 WSI (наборы данных Erasme и AIDPATH) с помощью программного обеспечения Calorix [230,р. 443]. Крупномасштабный набор данных аннотации (более 20 000 участков изображений) был построен в работе Wu и др. для предстоящего обучения модели сегментации раковой области (в дополнение к дифференциации между *in situ* и инвазивной карциномой, патологи вручную исключают карциному *in situ*) [232,р. 16]. В исследовании Che, 2023, аннотирование областей рака с концентрированными и равномерно распределенными опухолевыми клетками 23 WSI из общего набора данных (95 WSI) было выполнено 2 патологами [43,с. 10]. Yue et al. аннотировали участки из обучающего набора данных (приблизительно 500 WSI) на этапе подготовки, идентифицируя и очерчивая области опухоли, отмечая их как точки на изображениях [231,р. 1000]. В исследовании Khamenen et al. эксперты аннотировали признаки, связанные с классификацией эпителиальных и стромальных областей, в качестве первого шага подхода к автоматизированной оценке HER2, а затем признаки областей опухоли и паттерны окрашивания клеточной мембраны набора данных, предоставленного больницей Acibadem для обучения модели сегментации [235,р. 158].

В своей работе Vandenberghe и др. применили аннотацию с 18 биологически значимыми признаками для каждой аннотированной клетки, которая впоследствии использовалась для обучения классических моделей машинного обучения (SVM и случайные леса) [241,р. 97]. В исследовании Yim, 2019, мы классифицировали области, выбранные патологами, как аннотированные, называемые «foci of view» (FOV), поскольку они были основаны на определенных критериях интенсивности, толщины и полноты окрашивания мембраны, наблюдаемого в образцах рака молочной железы, окрашенных HER2 IHC, для дальнейшего анализа [236,р. 917].

В большинстве исследований, включенных в обзор, не было строгой балансировки клинического набора данных. Клинически сбалансированный набор данных использовался [232,р. 16]. В большинстве исследований, где использовался набор данных Warwick, он считался сбалансированным [240,р. 1-11].

В восьми исследованиях для оценки моделей использовалась перекрестная проверка (cross-validation): в одном исследовании использовалась 10-кратная перекрестная проверка [241,р. 97], а в четырех исследованиях использовался метод 5-кратной перекрестной проверки [240,р. 1-11]. Pham и др. использовали перекрестную проверку с 3 различными разделениями [230,р. 443], а Mukundan упомянул набор перекрестной проверки, состоящий из 30% выборок [38,р. 302].

В двух исследованиях авторы заявили, что внешний набор данных использовался для проверки. Khameneh и др. использовали набор данных из больницы Acibadem для обучения модели сегментации и набор данных Warwick для тестирования производительности модели и проверки результатов [235,р. 10]. Pham оценил предлагаемый конвейер на наборе данных AIDPATH как внешний набор данных [230,р. 443].

Kabakçı также использовал набор данных Warwick для целей внешней проверки после обучения и тестирования на наборах данных ITU-MED [138,р. 16-23].

Pedraza использовал набор данных AIDPATH, который был получен из трех медицинских центров. Набор данных был разделен на три части: 70% для обучения, 20% для проверки и 10% для контрольного набора [242,р. 122].

Аугментация (увеличение) данных упоминалось в 13 из 25 исследований. В выбранных исследованиях использовалось шесть методов увеличения: геометрическое увеличение, увеличение интенсивности и цвета, специализированное преобразование, ручной синтез изображений, увеличение характеристик в цветовом пространстве, увеличение обработки изображений. Почти все авторы прибегали к геометрическому увеличению в сочетании с другими методами [239,р. 104], а также как к единственному подходу [240,р. 1-11]. В одном исследовании [228,р. 108] использовались методы генерации изображений, такие как модель условной генеративной состязательной сети (CGAN), для создания новых синтетических изображений на основе шаблонов, извлеченных из набора данных, для увеличения размера выборки. Хотя генерация изображений является связанной концепцией, которая подразумевает создание совершенно новых изображений с нуля, ее обычно не считают формой увеличения [244,245].

Перспективы клинического использования

Хотя компоненты клинического применения, такие как клиническая валидация и интеграция с клиническими рабочими процессами, считались значимыми, никаких доказательств этих аспектов в выбранных статьях обнаружено не было. Тем не менее, следует выделить другие важные аспекты этих исследований с точки зрения клинической адаптации. В частности, внутриопухолевая гетерогенность и низкая экспрессия HER2 были отмечены в 6 исследованиях [241,р. 97].

Wu и др. обсудили влияние внутриопухолевой гетерогенности HER2 на интерпретацию оценок HER2 ИHC [232,р. 16]. Авторы отметили, что гетерогенность HER2 может способствовать плохой согласованности интерпретации HER2, особенно в случаях с опухолями с низким уровнем HER2. Внутриопухолевая гетерогенность HER2 оценивалась с использованием различных подходов к интерпретации, выявляя значительную гетерогенность в случаях HER2 (0) (сверхнизкий) – 28% и 86% для случаев HER2 (1+). Обзор патолога показал высокую точность в случаях с гомогенным окрашиванием, но сниженную точность в случаях с гетерогенностью. Алгоритм ИИ значительно повысил точность определения типов гетерогенности (точность от 0,68 до 0,89), особенно при обнаружении гетерогенности рассеянного типа, где улучшение было заметным с 0,49 до 0,79.

В работе Pham и др. были описаны случаи граничных или неоднородных слайдов, когда патологи испытывали трудности с принятием окончательного решения об окончательной маркировке опухолевых областей [230,р. 443]. В

таких случаях авторы предлагают использовать предлагаемый подход, включающий пространственное представление карты классов и процент поверхности опухоли для инвазивного рака в слайде, в качестве полезного инструмента для помощи патологам.

В исследовании Vandenberghe и соавторов 12 несоответствующих случаев были повторно оценены независимо после применения алгоритма анализа изображений на основе глубокого обучения [241,р. 97]. Неоднородность в окрашивании HER2 была значительно выше в несоответствующих случаях, чем в согласованных. Наличие неоднородности окрашивания HER2 было определено как существенный фактор, связанный с расхождениями между автоматизированной оценкой и оценками патолога, что подчеркивает важность тщательной оценки в сложных случаях для обеспечения диагностической точности. Кроме того, исследование подчеркнуло, что технические артефакты и плохое качество ткани могут способствовать неоднородности в окрашивании HER2, что еще больше усложняет диагностическую неоднозначность. Yao и соавторы также сообщили, что несоответствующие результаты ИГХ HER2 были в основном вызваны высокой внутриопухолевой неоднородностью (6 из 13), а выявление неоднородности окрашивания HER2 было основным фактором в расхождениях между автоматизированной оценкой и патологами [239,р. 104]. Авторы обнаружили, что вариабельность окрашивания внутри опухолевых клеток, неспецифическое цитоплазматическое окрашивание и неспецифическое окрашивание при протоковой карциноме *in situ* являются ключевыми факторами, способствующими неправильной интерпретации.

В исследовании Palm было отмечено, что среди группы опухолей с низким HER2 ИИ (использующий алгоритм HER2 4B5) показал умеренное соответствие установленным истинным данным (коэффициент Cohen's κ 0.54) [19,р. 19]. ИИ идентифицировал больше опухолей как HER2- low, чем истинные данные, что привело к увеличению доли идентифицированных опухолей с HER2- low на 16%. Патологоанатомы продемонстрировали существенное согласие при классификации опухолей с HER2- low, при этом в подгруппе «патологоанатомы с помощью ИИ» наблюдалось несколько меньшее, но все же значительное соответствие.

Таким образом, в результате проведенного систематического анализа статей, существующие алгоритмы достигли высоких показателей точность в экспериментальных работах. Наивысшие точности были получены при использовании данных Warwick с алгоритмами глубокого обучения, в том числе на полностью синтезированном датасете: 98,8% accuracy. В 63% исследовании использовались алгоритмы глубокого обучения. Общедоступный набор данных Warwick использовался в 50% выбранных исследований. В 47% исследований использовалась аугментация (дополнение) данных, включая создание новых синтетических изображений. 47% исследований использовали комбинацию accuracy, precision, recall, F1 в качестве показателей эффективности. Точность в статьях варьировалась в зависимости от уровня оценки HER2, при этом самая

высокая точность наблюдалась в случаях с явно положительными (3+) или отрицательными значениями HER2 (0). Напротив, случаи с оценкой HER2 2+ продемонстрировали только среднюю точность. Только в 10,5% исследованиях была использована внешняя валидация алгоритма. В 26,3% статей рассматривались дополнительные вопросы, относящиеся как к клинической значимости, так и к релевантности цифрового анализа HER2: внутриопухолевая гетерогенность и низкий статус HER2. Явных прямых доказательств клинического применения не было. Статьи в основном были сосредоточены на методологии использования ИИ, в частности, на описании технических аспектов разработки вычислительных подходов на основе глубокого обучения и оценки систем для производительности ИГХ HER2 с использованием WSI, а также на проведении сравнительного анализа с существующими методами.

В исследовании Marcuzzo и др., в 164 WSI было обнаружено, что 15% случаев были гетерогенными, а процент случаев FISH-дискордантности составил 17% против 2% в гомогенных образцах. Авторы отметили, что различия в окрашивании могут возникать либо из-за истинных биологических различий, таких как фокальная гиперэкспрессия, либо из-за артефактов, связанных с обработкой образцов, их фиксацией и обработкой.

Таким образом, в систематическом обзоре мы сделали следующие основные выводы: текущие алгоритмы демонстрируют высокую точность в обнаружении статуса HER2, при этом сообщаемая точность составляет от 86% до 98% на уровне WSI и даже выше на уровне патча. В этом обзоре самые высокие критерии производительности были достигнуты на наборе данных, который был полностью синтезирован с помощью модели на основе CGAN, используемой как для обучения, так и для тестирования. Однако при использовании клинических наборов данных производительность может снижаться, что указывает на возможные ограничения в обобщаемости алгоритмов. Это связано с различиями в характеристиках клинических данных, таких как разнообразие образцов и качество изображений. На клиническом наборе данных с исходными изображениями в тех же условиях авторы достигли значительно более низкой точности. Авторы подчеркнули важность качества синтезированных изображений, созданных моделью CGAN, которые очень напоминали исходные клинические изображения. Несмотря на достигнутые значительные показатели точности, эти результаты не могут быть полностью переведены в клинические условия из-за различий в реальных данных, что указывает на то, что, хотя его эффективность установлена, его применимость в клинической практике остается неопределенной. В 88% исследований валидация проводилась на том же наборе данных, который использовался для обучения модели. Только три автора (12%) указали валидацию на другом наборе данных (внешняя валидация), что может служить более надежным индикатором обобщения производительности алгоритма. В целом, проблема с доступностью и качеством набора данных решается путем использования общедоступных наборов данных или применения различных методов аугментации.

Наблюдается положительная тенденция использования клинических наборов данных в экспериментальных работах: в 64% исследований клинические наборы данных использовались либо как единственный тип, либо как компонент смешанных наборов данных. Это обнадеживающий знак для практического применения вычислительных алгоритмов для определения статуса HER2 в реальных клинических условиях. На основе анализа имеющихся статей в настоящее время не существует единой стандартизации для оценки алгоритмов для клинического использования, что затрудняет повышение клинической полезности и надежности вычислительных инструментов для обнаружения HER2 в цифровом анализе изображений. Различные исследования используют различные наборы критериев для оценки алгоритмов: 64% исследований использовали комбинацию точности, воспроизводимости, полноты и F1 в качестве набора показателей производительности. В исследованиях используются различные наборы данных и уровни оценки, включая три или четыре класса (0, 1+, 2+, 3+) и уровни анализа изображений, такие как изображения всего слайда (WSI) и патчи. Разнообразие методов и подходов приводит к трудностям в сравнении результатов и снижает уверенность в применимости алгоритмов в реальной клинической практике. Необходимость стандартизации становится очевидной для повышения качества и надежности диагностики.

Исследования в первую очередь были сосредоточены на разработке и оценке вычислительных подходов на основе глубокого обучения для автоматической оценки HER2 при раке молочной железы с использованием WSI. Статьи в основном были сосредоточены на использовании ИИ, в частности для описания технических аспектов разработки и оценки систем для производительности HER2 ИГХ, а также для проведения сравнительных анализов с существующими методами. Наблюдается явное преобладание в использовании алгоритмов, основанных на глубоком обучении, подобласти машинного обучения. В обзоре четверть статей (24%) рассматривали дополнительные вопросы, относящиеся как к клинической значимости, так и к релевантности цифрового анализа HER2: внутриопухолевая гетерогенность и низкий статус HER2. В автоматизированной количественной оценке HER2 исследования подчеркивают проблемы, связанные с оценкой несоответствующих случаев, в первую очередь вытекающие из высокой гетерогенности внутриопухолевого окрашивания в HER2 ИГХ. На основании включенных статей эффективность цифрового анализа изображений для обнаружения HER2 и его применимость в реальных условиях можно повысить с помощью нескольких стратегий. Во-первых, включение более крупных и разнообразных наборов данных из нескольких центров имеет решающее значение для улучшения производительности модели [240,р. 1-11]. Кроме того, интеграция дополнительных биомаркеров и источников данных, таких как клиническая и геномная информация, может значительно повысить прогностическую силу подхода [230,р. 443]. Улучшение интерпретируемости и

объяснимости моделей имеет важное значение для укрепления доверия между медицинскими работниками [232,р. 16]. Стандартизация обработки образцов и окрашивания повысит качество образцов для цифрового анализа [238,р. 15] и обеспечение высококачественных иммуногистохимических (ИГХ) слайдов приведет к лучшим результатам с цифровым анализом изображений [237,р. 911]. Кроме того, необходима дальнейшая проверка с более крупными и разнообразными клиническими наборами данных для обеспечения надежности методов [232,р. 16].

Также необходимы продольные исследования для оценки долгосрочной эффективности и надежности инструментов анализа изображений на основе ИИ в клинических условиях [232,р. 16]. Такие исследования могут дать представление о том, как эти инструменты влияют на результаты лечения пациентов с течением времени, и помочь выявить любые потенциальные проблемы, которые могут возникнуть при длительном использовании.

Более плавная интеграция систем ИИ в клинические рабочие процессы, обеспечение обратной связи в реальном времени для патологов и решение вопросов соблюдения нормативных требований и удобных для пользователя интерфейсов являются важными областями для будущих исследований и разработок [232,р. 16]. Кроме того, для оптимизации необходимо изучение влияния размера обучающего набора и глубины опыта оператора, комментирующего обучающий набор, на производительность модели [241,р. 97]. Эти стратегии в совокупности направлены на совершенствование методов анализа цифровых изображений для улучшения обнаружения HER2 и более широкого клинического применения.

Наш систематический обзор имеет определенные ограничения. Одним из основных ограничений нашего исследования является ограниченный доступ к библиографическим источникам; мы полагались только на два библиографических источника. Кроме того, мы не использовали технические источники, такие как IEEE. Большинство публикаций IEEE были докладами конференций (CRAPER) и были исключены из нашего поиска на этапе скрининга. У авторов в этой области отмечено разнообразие дизайнов исследований. Исследования включают сравнительный анализ различных платформ, оценку эффективности различных алгоритмов сегментации и классификации и сравнение с ручными методами. Признается отсутствие единого подхода к определению истинности. Это разнообразие, вероятно, предлагает широкие возможности для интерпретации результатов, но также создает проблему для практической реализации из-за отсутствия стандартизации в методологиях оценки. Отсутствие стандартизации в методологии алгоритма и оценке может повлиять на сопоставимость результатов в различных исследованиях и практическую реализацию разработанных методов. Почти во всех описанных статьях, за исключением трех, валидация проводилась на наборах данных, собранных в идентичных условиях. С точки зрения потенциального практического применения мы считаем это существенным

ограничением. Валидация на одном наборе данных, часть которого уже использовалась для обучения, может привести к переоценке истинной производительности модели. Это может привести к переобучению и неточной оценке способности модели обобщать новые данные. Кроме того, использование одного и того же набора данных для обучения и проверки может скрыть проблемы переобучения, тем самым делая модель менее способной к обобщению на новые данные из-за недостаточного тестирования на разных наборах данных. Самым существенным ограничением была невозможность применить критерии точности, достигнутые в исследованиях авторов, в практических условиях, поскольку информация о реализации этих критериев на практике отсутствует. Хотя в нашем исследовании использовалась шкала Ньюкасла-Оттавы (NOS) для оценки качества рассмотренных статей с акцентом на клиническую значимость, мы признаем ключевое ограничение: отсутствие специальной методологии оценки статей, касающихся клинического применения подходов ИИ. Это подчеркивает необходимость более точных и стандартизированных критериев, специально разработанных для оценки статей ИИ в клинических контекстах. Одним из перспективных направлений является потенциальное использование QUADAS-AI, ожидающего дальнейшей проверки и тестирования в реальных условиях.

Таким образом, критерии оценки эффективности алгоритма в цифровом анализе изображений HER2 ИГХ при раке молочной железы зависят от взаимодействия различных факторов. Важно признать, что успешное внедрение ИИ в цифровую патологию для широкого спектра приложений требует тщательного рассмотрения различных факторов для обеспечения точности, надежности и клинической полезности. Достижение высокой точности в цифровом анализе изображений HER2 ИГХ при раке молочной железы является решающим, но не единственным критерием, который следует учитывать для будущего применения в клинической практике в реальных условиях.

3.3 Организация патоморфологической службы Республики Казахстан на примере рака молочной железы, включая телепатологию

Для реализации задачи 3 был выполнен анализ нормативно-правовых актов (НПА) и существующей практики и оценки нагрузки патологоанатомической службы в онкологии РК.

3.3.1 Действующие нормативно-правовые акты по организации онкоморфологической помощи и протоколы диагностики рака молочной железы в Республике Казахстан

Патологоанатомическая диагностика в РК при диагностике злокачественных новообразований предоставляется в рамках ГОБМП и ОСМС. Функционирование патоморфологической службы в онкологии регламентируется следующими основными НПА:

1. статьей 131 Кодекса о здоровье «Патологоанатомическая диагностика» [246],

2. приказом МЗ РК от 14 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-259/2020 «Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан») [247],

3. стандартами организации оказания онкологической помощи (Приказ МЗ РК от 12 ноября 2021 года № ҚР ДСМ-112) населению в Республике Казахстан [248].

В НПА РК на текущий момент отсутствует явное определение понятия «телепатология», но существует широко определенное понятие «дистанционные медицинские услуги». В Кодексе о здоровье Республики Казахстан от 7 июля 2020 года, №360-VI применено понятие дистанционных медицинских услуг (статья 58, пункт 6), которые могут быть использованы в целях диагностики, лечения, реабилитации и профилактики болезней и травм, проведения диагностических исследований и оценок посредством цифровых технологий [249]. В статьях 119 и 124 Кодекса акцентируется значимость применения телемедицинских услуг в организации медицинской помощи на уровне сельского здравоохранения, а также для оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

В статьях Кодекса подробно изложены правила оказания медицинских услуг в дистанционном формате, включая проведение консультаций, уточнение диагнозов и организацию удаленных консилиумов. Отмечается, что медицинские заключения, выданные в рамках дистанционных услуг, признаются официальными документами и включаются в электронный паспорт здоровья пациента с электронной подписью врача. Услуги должны соблюдать законодательство по защите данных и медицинскую тайну. Тем не менее, в данном документе не упоминается использование дистанционных телепатологических услуг. Активное внедрение информационно-коммуникационных технологий (возможностей телемедицины, ИИ) и необходимость телепатологии отражена в приказе Министра здравоохранения РК от 13.09.2018 г., №539 «Об утверждении основных направлений развития онкологической службы в Республике Казахстан на 2018-2022 годы и дорожной карты по реализации мероприятий Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы» [250].

Порядок оказания дистанционных медицинских услуг в рамках Национальной телемедицинской сети и сотрудничества с зарубежными клиниками утвержден приказом МЗ РК от 18 мая 2010 года № 352 (с изменениями и дополнениями от 30.03.2011 г.) «Об утверждении Правил проведения телемедицинских консультаций, лекций, семинаров с использованием телекоммуникационных средств и проведения сеансов видеоконференцсвязи» [251].

Так, в пункте 13 (подпункт 3) регламентированы минимальные требования к передаваемой информации для гистологических препаратов, к котором

относится минимальное разрешение 512*512, 24-битный цвет, формат JPEG со сжатием не более 1:3. В пункте 4 Приказа к некоторым из показаний для проведения телемедицинской консультации, которые можно применить к телепатологии, отнесены следующие: определение уточнение или подтверждение диагноза у сложных пациентов; отсутствие нужного специалиста или достаточного клинического опыта для диагностики и лечения заболевания; географическая удаленность отдельных специалистов, которых необходимо посетить пациенту в ходе обследования [252].

Глава 3 Приказа определяет подробные правила проведения телемедицинских консультаций с зарубежными клиниками, включающих порядок подачи заявки в «Центр развития телемедицины», сроки рассмотрения, защиту персональных данных, предоставление заключения и др.

В другом приказе МЗ РК от 12.05.2021 г. № КР ДСМ-39 утверждены требования к электронным информационным ресурсам, используемым для проведения дистанционных медицинских услуг, которые включают национальную телемедицинской сети РК и телемедицинскую сети медицинской организации [253]. Заключение консилиума подписывается всеми участниками с использованием электронной цифровой подписи. Документом предусмотрено, что медицинская организация должна иметь медицинскую информационную систему, каналы телекоммуникационной связи, оборудование для доступа к Интернету и аудио-визуального взаимодействия. Медицинской организации необходимо предоставить пациенту в доступной форме, информацию о консультирующей медицинской организации, о враче-консультанте, порядке оказания телемедицинских услуг.

Согласно подпункту 279 пункта 1 статьи 1 Кодекса, для предоставления медицинской услуги необходимо получить информированное согласие пациента на медицинское вмешательство [249,с. 15]. Требуется соблюдать процесс идентификации и аутентификации пациента или его законного представителя в соответствии с пунктом 1 статьи 46 Единых требований по ИКТ и информационной безопасности, утвержденных постановлением Правительства Республики Казахстан от 20 декабря 2016 года № 832 [254].

В процессе проведения телеконсультации медицинский специалист может получить доступ к личным медицинским данным пациента на основании подпункта 1) пункта 1 статьи 61 Кодекса (Статья 61. Ответственность субъектов цифрового здравоохранения). В пункте 36 приказа МЗ РК № КР ДСМ-39 регламентируется документирование всех медицинских записей, включая изображения и других ауди- и/или видеозаписей [253,с. 16], в соответствии с Правилами, регулирующими сбор, обработку, хранение, защиту и предоставление персональных медицинских данных, предусмотренными пунктом 6 статьи 60 Кодекса. Доступ к электронным медицинским записям и связанным с ними материалам предоставляется в соответствии с законодательством Республики Казахстан и требованиями приказа и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № КР

ДСМ-175/2020 от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-175/2020 «Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения» в течение установленного срока хранения [255]. В приказе также устанавливается порядок оплаты дистанционных медицинских услуг, которые предоставляются в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования (ОСМС) (таблица 19).

Таблица 19 – НПА в дистанционных медицинских услугах

Номер	Название	Пункты
1	2	3
Кодекс о здоровье от 7 июля 2020 года № 360-VI	Кодекс о здоровье	Статья 129
Приказ Министерства здравоохранения РК от 13.09.2018 г. № 539	Об утверждении основных направлений развития онкологической службы в Республике Казахстан на 2018-2022 годы и дорожной карты по реализации мероприятий Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы	глава 2.п10 активное внедрение информационно-коммуникационных технологий (возможностей телемедицины, "искусственного интеллекта" т.д.);
Приказ Министерства здравоохранения РК от 18.05.2010 г. № 352	Об утверждении Правил проведения телемедицинских консультаций, лекций, семинаров с использованием телекоммуникационных средств и проведения сеансов видеоконференцсвязи	
Приказ Министерства здравоохранения РК от 22.12.2020 № ҚР ДСМ-313/2020	Об утверждении форм отчетной документации в области здравоохранения	5) форму отчета о количестве проведенных телемедицинских консультаций и сеансов видеоконференцсвязи согласно приложению 5 к настоящему приказу;
Приказ Министерства здравоохранения РК от 01.02.2021 № ҚР ДСМ-12	Об утверждении правил организации, предоставления и оплаты дистанционных медицинских услуг	
Приказ Министерства здравоохранения РК от 12.05.2021 № ҚР ДСМ-39	Об утверждении требований к электронным информационным ресурсам для дистанционных медицинских услуг	

Продолжение таблицы 19

1	2	3
Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-259/2020	Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан	

Таким образом, в РК деятельность патоморфологической службы в онкологии успешно регулируется основными НПА. Вместе с тем, стоит отметить, что существует явный пробел в нормативно-правовом сопровождении телепатологических исследований, который в настоящее время реализуется в общих рамках дистанционных медицинских услуг.

На данный момент в законодательстве не закреплены понятия, касающиеся использования технологий ИИ в медицинской практике, что значительно затрудняет внедрение проектов, основанных на этих технологиях. Существующие НПА, регулирующие или частично затрагивающие аспекты работы ИИ, не учитывают вопросы его применения в медицине, включая патоморфологическую службу. Однако в Постановлении Правительства Республики Казахстан от 24 июля 2024 года № 592, утверждающем концепцию развития ИИ на 2024-2029 годы, указывается, что согласно расчетам компании Axellest, внедрение технологий ИИ в сфере здравоохранения и социальной сферы может привести к ежегодному увеличению валового внутреннего продукта на 146 миллиардов тенге [40,с. 16].

3.3.2 Структура и функции патоморфологической службы Казахстана на примере рака молочной железы

Согласно приказу № ҚР ДСМ-259/2020 от 14 декабря 2020 года «Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан», в главе 2 «Структура организаций здравоохранения, осуществляющих патологоанатомическую диагностику» предусмотрено, что патологоанатомическая служба в виде бюро (ПАБ) организуется на уровне городов областного, республиканского значения и столицы.

ПАБ организуется на уровне городов областного, республиканского значений, столицы. Согласно подпункту 3 пункта 7, в состав ПАБ входят следующие структурные подразделения отделение онкоморфологии с иммуногистохимической лабораторией.

На городском и районном уровнях на базе медицинских организаций создаются городские, межрайонные, районные отделения ПАБ.

ЦПАО и ПАО организуются как структурные подразделения в составе организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях

В свою очередь, согласно приказу Минздрава РК от 12 ноября 2021 года № ҚР ДСМ-112, услуги онкопомощи предоставляют медорганизации вне зависимости от форм собственности и ведомственной принадлежности на основе лицензирования на меддеятельность по подвиду «Онкология». В свою очередь, онкопомощь в регионах координирует медорганизация, определяемая решением местных госорганов управления здравоохранением областей, городов республиканского значения и столицы РК.

Согласно Приказу № ҚР ДСМ-259/2020, патологоанатомические бюро (ПАБ) на уровне городов областного, республиканского значений, столицы, и их структурные подразделения (централизованные и при организациях здравоохранения) осуществляют в том числе прижизненную патологоанатомическую диагностику пациентов. В состав ПАБ входит отделение онкоморфологии с иммуногистохимической лабораторией, чьей задачей является проведение макроскопического и микроскопической диагностики заболеваний, в том числе иммуногистохимическим методом. Биопсийный или операционный материал опухоли молочной железы направляется в ПАБ на патологоанатомическое исследование врачом, осуществившим взятие биопсийного (операционного) материала, с приложением заполненного врачом направления на патологоанатомическую диагностику. В момент поступления в лабораторию патоморфологии материал находится в герметично закрытой емкости с фиксирующей жидкостью (10 % забуференный формалин). Контейнер с материалом сопровождается направлением из медицинской организации, с указанием персональных данных пациента и деталей предварительного диагноза.

Этапы гистологического исследования включают микротомию образцов (маркировка предметных стекол, изготовление тканевых срезов, монтирование и высушивание тканевых срезов на предметных стеклах), окраску микропрепаратов, микроскопию (оценка качества микропрепаратов, микроскопическое заключение) и оформление результатов исследования врачом-патологоанатомом. Сроки выполнения патологоанатомических исследований биопсийного и операционного материала с момента поступления материала в отделение (лабораторию): не более 5 и 7 рабочих дней соответственно. В случае применения сложных дополнительных методов морфологического исследования – не более 10 рабочих дней.

Стеклопрепараты биопсийного и операционного материалов рака молочной железы хранятся в архиве постоянного хранения в течение 5 лет. Гистологические парафиновые блоки биопсийного и операционного материалов РМЖ хранятся в архиве постоянного хранения в течение 15 лет. Протоколы патологоанатомического и цитологического исследований биопсийного и операционного материала РМЖ хранятся в течение 5 лет. Журнал выдачи результатов морфологических исследований и алфавитные книги (журналы) биопсийных исследований, независимо от наличия электронных баз данных хранятся в течение 10 лет.

Иммуногистохимические методы исследования относятся к четвертой категории сложности патологоанатомических исследований. ИГХ исследование биоптатов рака молочной железы проводится в патоморфологических лабораториях лечебных организаций второго уровня, оказывающих онкологическую помощь, и референс-центрах третичного уровня.

Патоморфологический референс-центр – лаборатория патоморфологии, проводящая референтно-экспертные исследования гистологических материалов, ИГХ исследования, молекулярные методы исследования опухолей человека для верификации диагноза и определения тактики лечения. Референс-центр осуществляет ИГХ исследования в сроках, не превышающих 14 рабочих дней со дня получения материала, консультации сложных диагностических случаев, экспертизу ИГХ исследования с использованием возможностей телемедицинского консультирования (не превышая сроки проведения консультации в течение 30 дней). Кроме того, референс-центры не реже одного раза в год проводят экспертизу ИГХ исследований, проводимых в патоморфологических лабораториях. Хранение парафиновых блоков, стеклопрепаратов и заключений в архиве референс-центров составляет двадцать пять лет.

Объем патоморфологической диагностики рака молочной железы в РК оказывается в рамках клинического протокола №174, одобренного Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 21 ноября 2022 года (*Рак молочной железы > Клинические протоколы МЗ РК - 2022 (Казахстан) > MedElement, no date*). Рутинное исследование ИГХ маркеров внедрено в РК с 2012 года. Согласно данному протоколу, по полученной в результате трепанационной биопсии или хирургической процедуры ткани опухоли молочной железы выполняется ИГХ фенотипирование. На основании 4-х маркеров: ER, PR, HER2, Ki67, с проведением амплификации гена HER2/neu методом *in situ* гибридизации (CISH или FISH) при сомнительных случаях, устанавливается один из фенотипов РМЖ: люминальный А, люминальный В HER2/neu – негативный, люминальный В HER2/neu – позитивный, тройной негативный или HER2-позитивный (не люминальный) субтипы. При клинической возможности рекомендовано проведение оценки маркеров повторно не менее одного раза при метастазировании. При необходимости проводится Cytokeratin 5/6, Calponin-1, E-Cadherin (для дифференциальной диагностики инвазивной дольковой карциномы и *in situ*), GCDFP-15, Mammaglobin, p120 и Topoisomerase II α , а также определение PD-L1 при тройном негативном РМЖ для принятия решения по проведению иммунотерапии (*Рак молочной железы > Клинические протоколы МЗ РК - 2022 (Казахстан) > MedElement, no date*).

Вместе с тем, в национальном законодательном регулировании отношений в организации онкоморфологической службы РК существуют определенные пробелы. На сегодняшний день в Республике Казахстан отсутствует нормативно-

правовой акт, регламентирующий нагрузку на одну ставку врача-патологоанатома, врача-цитолога и лаборанта-гистолога.

Согласно пункту 170 Главы 4 Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 декабря 2020 года № КР ДСМ-259/2020 «Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан», «Штат работников и оснащение медицинскими изделиями организаций и (или) структурных подразделений организаций здравоохранения, оказывающих патологоанатомическую диагностику, осуществляется в соответствии с подпунктами 5) и 6) пункта 2 статьи 138 Кодекса» [257].

В соответствии с пунктом 7 статьи 131 Кодекса «Стандарт организации оказания патологоанатомической диагностики разрабатывается и утверждается уполномоченным органом» и в соответствии с пунктом 2 статьи 138 Кодекса должен включать рекомендуемый штат работников и оснащение медицинскими изделиями [246, с. 15].

Ранее, утративший силу приказ Министерства здравоохранения РК от 25 ноября 2020 года № КР ДСМ-205/2020. «Об утверждении минимальных нормативов обеспеченности регионов медицинскими работниками» регулировал минимальные нормативы обеспеченности регионов медицинскими работниками в зависимости от территориального значения (Глава 1. Области, города республиканского значения и столицы) [258]. Указанный минимальный норматив на 10 000 населения по специальности «Патологическая анатомия» был представлен для области, города республиканского значения и столицы и составлял 0,1 (Медицинские работники с высшим медицинским образованием). В настоящее время нет действующего НПА, регулирующего нагрузку специалистов патоморфологической службы. Это создает сложности в расчете штатной численности работников организаций и структурных подразделений, занимающихся патологоанатомической диагностикой.

В Казахстане, на фоне общего дефицита медицинских кадров [259], ощущается нехватка высококвалифицированных патоморфологов, что влияет на качество диагностики и скорость обработки образцов [260]. По данным Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам РК, в 2023 году численность врачей всех специальностей составила 81 285 человек, однако данные о числе патоморфологов в статистике не указаны отдельно [261]. При этом в форме № 17 отчета о медицинских и фармацевтических кадрах, утвержденной приказом министра здравоохранения в 2020 году, специалисты-патоморфологи и цитологи включены в общую категорию «Патологическая анатомия (цитопатология) (взрослая, детская)», что затрудняет точную оценку их количества и дефицита [262]. В свою очередь, отсутствие точных цифр занятости патологов затрудняет определение текущих и будущих потребностей в специалистах.

Недостаток кадров в области патологической анатомии в Казахстане объясняется, в том числе, исторически сложившимися особенностями

организации образовательных программ. До 2015 года подготовка специалистов в области патологической анатомии проводилась через краткосрочную первичную специализацию, рассчитанную на выпускников общей медицины и педиатрии, и занимала всего 4 месяца. В 2015 году Министерство здравоохранения и социального развития утвердило обязательные стандарты для медицинских и фармацевтических специальностей с целью повышения качества медицинского образования [263]. Однако «патологическая анатомия» не была включена в перечень клинических специальностей для интернатуры и резидентуры, что лишь усугубило дефицит квалифицированных специалистов в этой области. Лишь в 2021 году была запущена программа резидентуры по данной специальности со сроком обучения 2 года. Ожидается, что первый значительный приток новых специалистов, вступающих в профессию, произойдет в 2025 году. В настоящее время данные о численности резидентов по специальности «патологическая анатомия» не систематизированы и не представлены в централизованных открытых источниках. В отчетах организаций высшего и послевузовского образования Бюро национальной статистики нет разделения резидентов по конкретным медицинским специальностям, включая патологическую анатомию [261, с. 2]. Например, общий показатель резидентов на начало 2023-2024 годов составил 7437 человек, однако детализированная информация по числу резидентов в конкретных специальностях, таких как «патологическая анатомия», не отражена [264].

Согласно официальной отчетности «Показатели онкологической службы Республики Казахстан», в настоящее время онкоморфологическая служба представлена девятнадцатью региональными патогистологическими лабораториями. Представлены три референс-центра: Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР), Алматинский онкологический центр (АОЦ) и Многопрофильная больница № 3 города Караганда. В официальных отчетах нет данных о штатном количестве патоморфологов, специализирующихся на онкоморфологии. В РК функционирует Общественное объединение "Сообщество онкоморфологов города Алматы" под председательством руководителя молекулярно-генетической лаборатории АОЦ Сатбаевой Э.Б.

С 2013 года КазНИИОиР инициировал практику телеконсультаций в онкослужбе страны. В 2018 году, с принятием Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы, утвержденного постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 года № 395, начались телеконсультации с международными экспертами с использованием системы телепатологии [265]. В соответствии с этим планом, каждый региональный онкологический центр или диспансер в Казахстане получил возможность консультироваться с зарубежными специалистами. Этот процесс осуществлялся при сложных случаях в двух референс-центрах: КазНИИОиР и Многопрофильной больнице № 3 в Караганде. За три года референс-центры провели 14 939 международных консультаций с

помощью телепатологии (в 2020 году – 4 629, в 2021 году – 5 346, в 2022 году – 4 964 [9,с. 6].

Согласно фрагментированным отчетам, до 90% объема выполняемой работы патологоанатомической службы направлена на прижизненную патоморфологическую диагностику заболеваний по операционному и биопсийному материалу.

В таблице 20 представлены данные о штатах, укомплектованности, количестве гистологических и иммуногистохимических исследований в патоморфологических лабораториях онкологических учреждений Казахстана. Учреждения существенно различаются по уровню штатов, как по количеству ставок, так и по фактическому числу работников. Наибольшее количество ставок и фактических работников наблюдается в крупных учреждениях, таких как ЦМИ АО "КазНИИОиР", и КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганды», в которых проводятся наибольшее число гистологических исследований (44075 и 44269 исследований соответственно).

За 2021 год В Республике Казахстан было проведено 41761 иммуногистохимических исследований. По количеству выполненных иммуногистохимических исследований лидируют лаборатория иммуногистохимической и молекулярной диагностики КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр» (9050 исследований), КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганды» (6518) и КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии г. Семей» (4639 исследований). В отчете нет данных о проводимых ИГХ исследованиях при Жамбылском областном многопрофильном центре онкологии и хирургии.

Таблица 20 - Сравнительная характеристика штатной укомплектованности и рабочей нагрузки в патоморфологических службах онкологических учреждений

Наименование учреждения	Штат						Укомплектованность	Кол-во гистологических исследований	Кол-во ИГХ исследований	средняя нагрузка 1 штат. ед.(врачи) по ИГХ	средняя нагрузка 1 физ.лица (врачи) по ИГХ	Часовая нагрузка на врача по ИГХ
	Врачи		Лаборанты		Специалисты							
	Ставки	физ. лица	Ставки	физ. лица	Ставки	физ. лица						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ЦМИ АО "КазНИИОиР"	15	8,5	17,75	12	3	2	57%	44075	2823	188	332	0,19
ТОО "Национальный онкологический центр г. Нур-Султан"	9,5	7	10	7	1,5	0	74%	43051	3462	364	495	0,28
Атырауский областной онкодиспансер	1,75	1	3	2	нет	нет	57%	13000	1080	617	1080	0,62
КГП КГОМБ Костанай	6,25	4	7,5	5	нет	нет	64%	32803	4437	710	1109	0.63
Областной онкологический диспансер, г.Талдыкорган	2	1,5	3	3	1	1	75%	16818	283	142	189	0,11

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганды» УЗКО	4,75	4,75	12	12	нет	нет	100%	44269	6518	1372	1372	0,78
Областной онкологический диспансер - Петропавловск	3	2	6,5	6	нет	нет	67%	21350	2416	805	1208	0,69
Обл.онкоцентр (ООЦ) г.Кызылорда	2	1,5	2	1	4	4	75%	9769	851	426	567	0,32
ГОЦ г.Шымкент	3	1	5,25	5	нет	нет	33%	21090	1340	447	1340	0,76
ЦЛДО «Алматинская Региональная Многопрофильная клиника»	1,75	1	6,5	5	1	0	57%	32503	1896	1083	1896	1,08
Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии	2	1	2	2			50%	12040	0	0	0	0,00
КГП на ПХВ «Павлодарский областной онкологический диспансер»	3,5	2	5,75	5			57%	28295	2428	694	1214	0,69

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Восточно-Казахстанский Онкологический диспансер	5	2	8,25	6			40%	39500	3500	700	1750	1,00
НАО МЦ ЗКМУ им. М. Оспанова	5,5	3	6	4			55%	33092	2025	368	675	0,39
Мангистауский областной онкологический диспансер	2	1,75	2	1	1	1	88%	8555	490	245	280	0,16
Областной онкологический диспансер - Уральск	3	1	5,5	4	нет	нет	33%	20027	1767	589	1767	1,01
ГКП на ПХВ «Многопрофильная областная больница». Акмолинская область г. Кокшетау.	5	1,5	13,75	9	нет	нет	30%	49112	1481	296	987	0,56
КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии г.Семей»	5,5	5	11,5	10,5			91%	23596	4639	843	928	0,53

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Областная клиническая больница г. Шымкент (Туркестан)	6	4	7,5	5			67%	74355	325	54	81	0,05
АОЦ (ЦМИ)	4	4					100%		9050	2262,5	2262,5	1,29
АОЦ (ПАБ)		5		8				48900				
ИТОГО	86,5	53,5	135,75	104,5			64%	567300	41761	483	781	

Отмечается неравномерная нагрузка при проведении ИГХ исследований. Крупные учреждения, такие как КГП на ПХВ «АОЦ», КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганды», КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии г.Семей» имеют значительно более высокую нагрузку по количеству исследований. Однако, при анализе данных, имеется неравномерность объёмов ИГХ исследований, штатных ставок и фактических физических лиц. Так, количество ИГХ исследований варьируется от 0 (Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии) до 9050 (КГП на ПХВ «АОЦ»). Некоторые учреждения имеют высокий объём исследований при относительно низком штате, что создаёт значительную нагрузку на персонал (например, АОЦ, ГОЦ г. Шымкент, 1340 ИГХ исследований на 1 фактическое лицо). Высокая нагрузка на одну штатную единицу по ИГХ наблюдается в учреждениях с меньшим числом ставок и высоким объёмом исследований (например, ЦЛДО «Алматинская Региональная Многопрофильная клиника» — 1083 ИГХ на одну штатную единицу). В учреждениях с низким фактическим числом врачей и высоким объёмом ИГХ исследований нагрузка на одного врача ещё выше (например, Восточно-Казахстанский Онкологический диспансер — 1750 ИГХ на одно физическое лицо). ЦМИ АО "КазНИИОиР" имеет сбалансированную нагрузку, однако показатели указывают на недоукомплектованность (15 ставок и 8,5 фактических лиц). ИГХ исследования пациентам АОЦ проводились в Центре молекулярных исследований АОЦ. В то же время гистологические исследования осуществлялись сотрудниками КГП на ПХВ «Городское патологоанатомическое бюро» г. Алматы, где проведение ИГХ не предусмотрено.

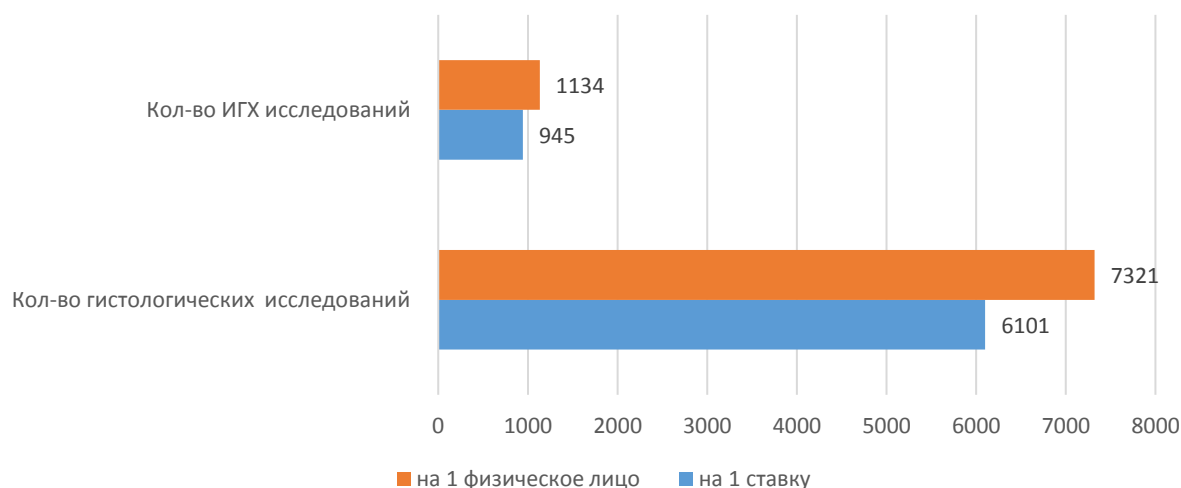


Рисунок 18 - Врачебная нагрузка по морфологическим исследованиям на штатную и физическую единицу патоморфологов онкологических учреждений РК в 2021 году

Принимая во внимание отчетные данные за 2021 год, имеется разница нагрузки в количестве выполняемых исследований, как гистологических, так и ИГХ, рассчитанной на штатные единицы и имеющимися физическим лицами врачей (рисунок 18). Укомплектованность кадрами составила 64% в среднем.

С целью анализа нагрузки патологов по ИГХ исследованиям на 219 рабочих дней (с учетом отпуска длительностью 42 календарных дня), что составляет 1752 патолого-часов в год, была рассчитана часовая нагрузка специалистов. Средняя часовая нагрузка колеблется от 0,05 до 1,29 исследований в час, что указывает на значительную диспропорцию в распределении рабочей нагрузки между учреждениями. Наибольшая нагрузка приходится на АОЦ (ЦМИ) с нагрузкой 1,29 исследований/час. Наименьшая нагрузка отмечается в Областной клинической больницы (Шымкент) - 0,05 исследований/час, что связано с малым количеством исследований при относительно достаточной укомплектованности учреждения врачами патоморфологами. Мангистауский онкодиспансер (0,16) и Онкодиспансер г. Талдыкорган (0,11) также демонстрируют низкую нагрузку, что может свидетельствовать о низкой загруженности ИГХ исследованиями на фоне более низкой укомплектованности. Большинство учреждений имеют нагрузку в пределах 0,2–0,8 исследований/час. Низкие показатели в ряде учреждений могут указывать на проблемы с доступностью ИГХ исследований для пациентов, что требует повышения уровня оснащенности и кадрового обеспечения.

Таким образом, наблюдается значительная неравномерность в распределении ИГХ исследований и нагрузке на врачебный медицинский персонал, имеет место неравномерная нагрузка между организациями, а именно – между объемом выполненных ИГХ исследований в организации (от 283 в ООД Талдыкорган до 9050 исследований в ЦМИ АОЦ), нагрузкой как на штатные ставки (от 54 исследований до 2262), так и на имеющиеся физические врачебные единицы (от 81 до 2262 выполненных ИГХ исследований). Анализ часовой нагрузки патоморфологов по ИГХ-исследованиям выявил значительную диспропорцию в ее распределении между учреждениями, что требует оптимизации кадрового обеспечения и повышения доступности ИГХ-исследований. Средняя укомплектованность кадрами - 64%. Недостаток кадров в некоторых учреждениях вызывает высокую нагрузку на фактических работников, что может влиять на качество и скорость выполнения исследований. Требуется стандартизация нагрузки с учетом существующих потребностей и повышение доступности ИГХ на примере учреждений с низкой или нулевой нагрузкой (например, Жамбылский центр, Талдыкорган). Также существует необходимость в целенаправленном учете резидентов и специалистов в области патоморфологии для мониторинга и оптимизации планирования, а также регионального распределения кадровых ресурсов.

3.3.3 Анализ технических и организационных предпосылок для использования алгоритмов машинной диагностики в патоморфологической службе Республики Казахстан на примере платформы Qazhisto.com

На сегодняшний день на базе ряда онкоцентров запущена автоматизированная информационная система - Портал Qazhisto.com (<https://qazhisto.com/>) (рисунок 19), для проведения удаленных консультаций микроскопических патологических изображений созданная IT-специалистами и клиническими врачами РК [266]. Портал был представлен на международной конференции в г. Астана в декабре 2022 года и начал активное использование с 2023 года. Данная программа проводится в рамках реализации направления высокоэффективной ранней диагностики рака Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы, утвержденного постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874 [267].

Портал обеспечивает хранение и защиту конфиденциальной информации пациентов, автоматизированные отчеты и оптимизированную скорость загрузки благодаря размещению сервера внутри страны [268]. Портал также проводит многоуровневую проверку информации и регистрации специалистов для обеспечения безопасности и точности данных. Qazhisto.com также предоставляет обучающие семинары для патологоанатомов и возможность привлечения специалистов других областей для мультидисциплинарных консультаций. Портал был представлен на международной конференции в г. Астана в декабре 2022 года и начал активное использование с 2023 года.

Конечным пользователем портала Qazhisto являются врачи патологоанатомы, онкоморфологи, онкологи РК.

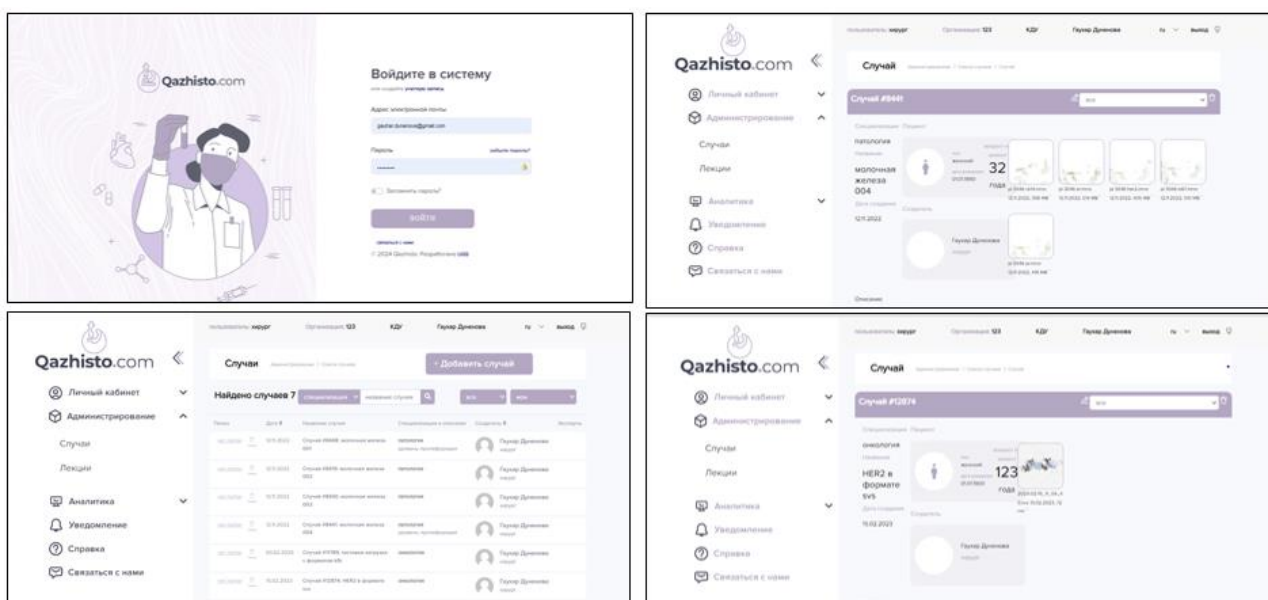


Рисунок 19 – Интерфейс платформы Qazhisto.com, лист 1

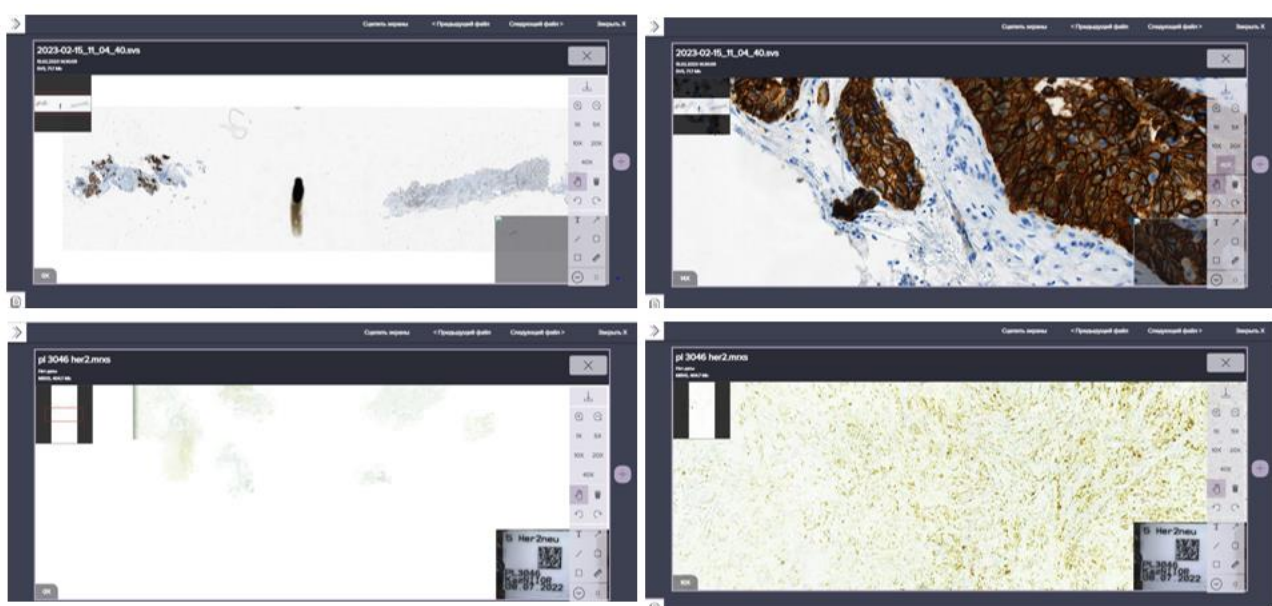


Рисунок 19, лист 2

Платформа телепатологии Qazhisto полностью соответствует требованиям законодательства РК, обеспечивая защиту персональных данных и их хранение на выделенном сервере. Она оснащена интуитивно понятным интерфейсом, интегрирована с базой квалифицированных консультантов и предлагает широкий функционал для просмотра, анализа и архивации микропрепаратов. Инфраструктура платформы в настоящее время включает сканирующее устройство, сервер, пользовательский интерфейс, надежные средства связи и систему безопасности, обеспечивая эффективное проведение телеконсультаций.

На данный момент портал Qazhisto используется в качестве платформы визуализации полнослайдового изображения с целью получения консультации по международным договоренностям, на примере сотрудничества с Национальным центром клинической морфологической диагностики (РФ, Санкт-Петербург), в режиме статичной телепатологии.

Критерии включения для проведения телепатологии в настоящее время включают:

1. сканированные изображения (гистология, ИГХ, SISH и FISH) у пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования, с целью верификации подтипа или иных гистологических признаков.

2. сканированные изображения стеклопрепаратов с биоптатами с подозрением на рак, в случае расхождения мнений специалистов 2 уровней онкослужбы (регион+референс)

Рабочий процесс проведения телеконсультации биообразцов включает в себя следующие процессы (рисунок 20):



Рисунок 20 – Обзор используемой архитектуры (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №32121 от 30.01.2023 г)

Пользователь определяет критерии включения биообразцов пациента для проведения процедуры телеконсультации. Стеклопрепарат с биоптатом РМЖ оцифровывается с использованием сканирующего микроскопа WSI при 20 или 40-кратном увеличением увеличения. Пользователь загружает цифровые образцы биопсий или тканей на платформу Qazhista через соответствующий интерфейс. Отправляющая сторона отправляет запрос на консультацию, прилагая необходимые данные, такие как история болезни, результаты обследования (визуализация) и изображения биообразцов. В дополнении платформа Qazhista поддерживает формат DICOM для просмотра изображений МРТ, КТ. Консультирующая сторона проводит оценку биообразцов с помощью инструментов, предоставленных платформой Qazhista, предоставляет свои рекомендации по дообследованию (патологоанатомическому, клиническому), выводы и диагнозы, которые затем отправляются обратно на отправляющую сторону. После получения консультации отправляющая сторона может запросить уточнения, дополнительные исследования или обсудить результаты консультации. Все данные, включая образцы и отчеты, хранятся на платформе Qazhista для последующего доступа и анализа.

В целом, Qazhista представляет собой перспективное решение для улучшения доступности и качества патологической диагностики в Казахстане через телемедицину. Его дальнейшее развитие и потенциальная интеграция с вычислительными алгоритмами обещают ещё большие возможности для улучшения здравоохранения и диагностики онкологических заболеваний в стране.

3.4 Результаты пилотной апробации алгоритма глубокого обучения на основе прототипа репозитория и маркера HER2

Для реализации задачи №4 «Разработать алгоритм машинной диагностики HER2 рака молочной железы на основе создания прототипа цифрового репозитория и апробации путем тестирования на тренировочных и

валидационных изображениях» было проведено экспериментальное исследование цифрового анализа HER2.

На основании систематического обзора и анализа имеющейся инфраструктуры было установлено, что, для формирования условий для рабочего процесса, поддерживающего применение алгоритмов машинного обучения, необходимо создать собственный датасет для тренировки алгоритмов на собственных клинических данных. В результате была собрана, маркирована и сформирована база данных, позволяющая проводить машинное обучение (авторское свидетельство № 48772 от 1 августа 2024 года).

Датасет включает в себя 419 изображений, разделенных в зависимости от степени экспрессии HER2 (0, 1+, 2+, 3+). Средний возраст больных, чьи изображения были отсканированы, составил 62 года. Из 75 (17,9%) сомнительных случаев (2+), 19 были ISH положительные, 45 - ISH негативные. 92,7% гистологических форм были представлены неспецифическими карциномами молочной железы, среди которых преобладали инвазивные протоковые карциномы. Редкие типы включали муцинозные, крибриформные, метапластические, солидно-папиллярные карциномы, а также перстневидно-клеточный вариант. В 77% опухолей была отмечена 2 степень злокачественности (Grade 2), а в 18,4% — Grade 3. У 75,6% опухолей был высокий пролиферативный индекс ($Ki67 \geq 19$).

На этапе реализации экспериментальной работы в рамках диссертационного проекта, мы не ставили перед собой цель создания дополнительного датасета для внешней валидации. Поэтому датасет был разделен на тренировочный и тестовый в пропорции 85/15 (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение цифровых изображений в датасете в зависимости от балла, в тренировочном и тестовом датасетах

балл HER2	Тренировочный датасет, n	Тестовый датасет, n
"0"	119	20
"1+"	87	15
"2+"	64	11
"3+"	88	15
Total, n =419	368	61

Каждое изображение сопровождается соответствующей клинической маркировкой уровня HER2. Примеры изображений приведены на рисунках 21-23.

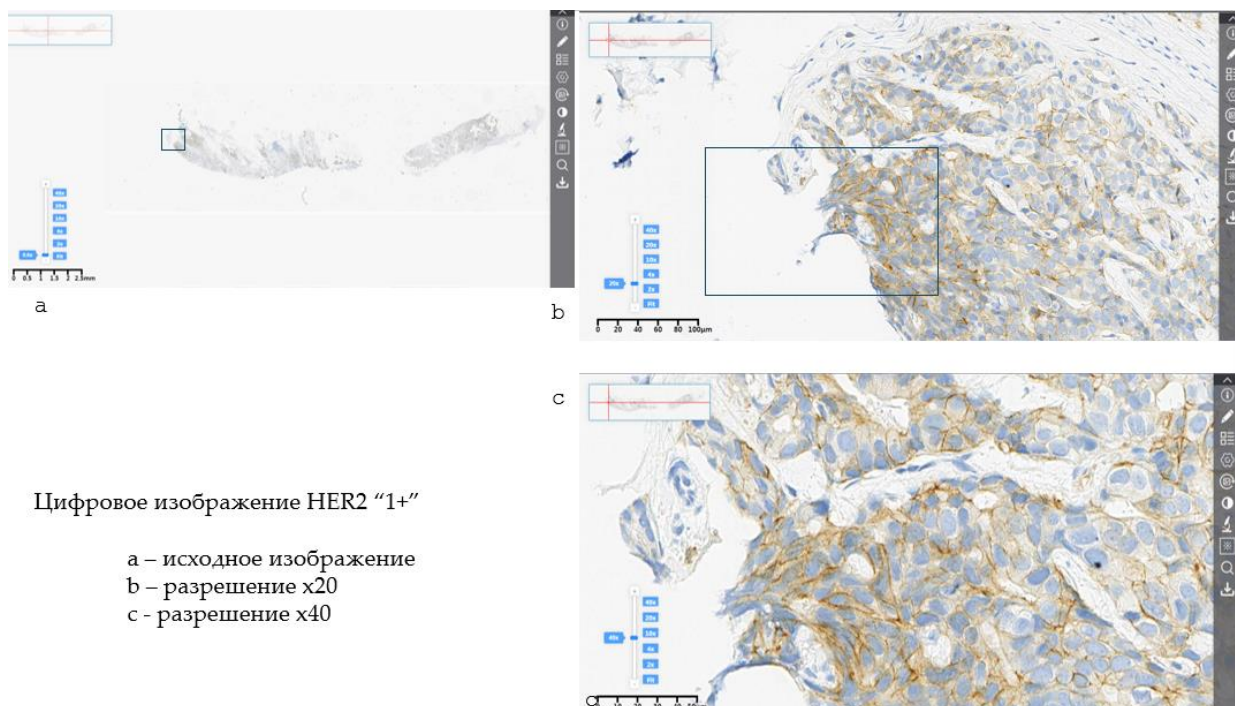


Рисунок 21 – Пример цифрового изображения иммуногистохимического маркера HER2 «1+» (отрицательный результат) с исходным, x20, x40 разрешением

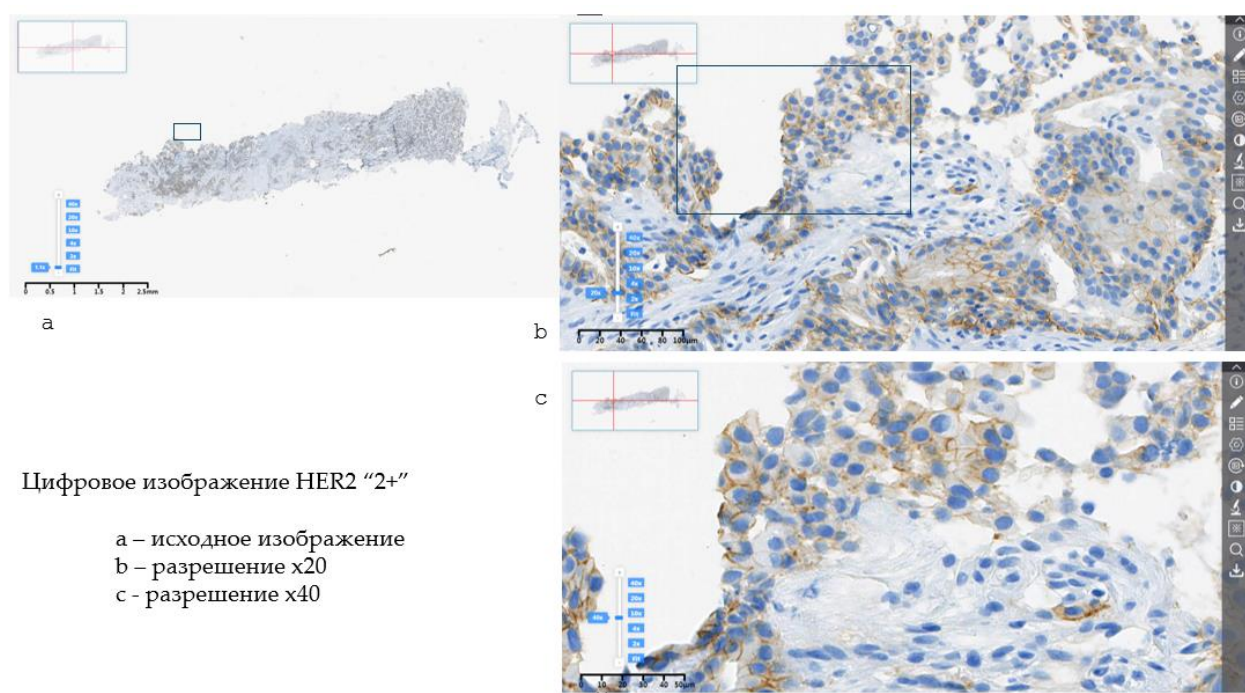


Рисунок 22 – Пример цифрового изображения иммуногистохимического маркера HER2 «2+» (сомнительный результат) с исходным, x20, x40 разрешением

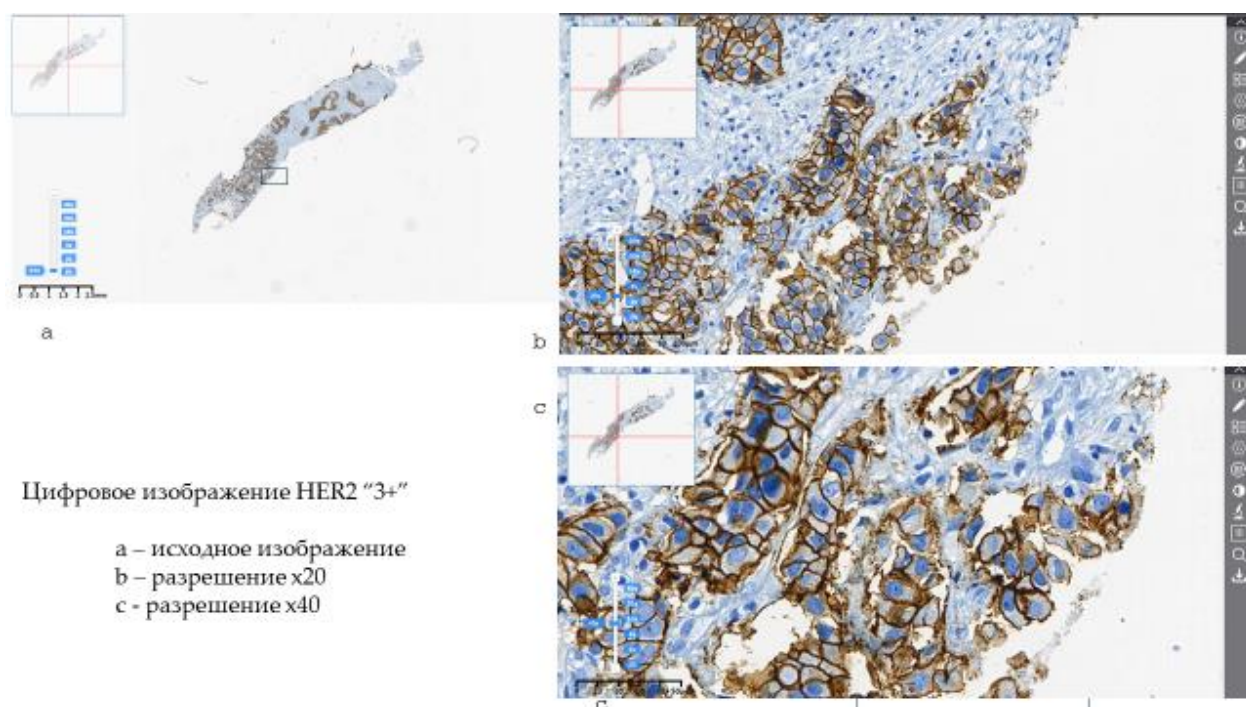


Рисунок 23– Пример цифрового изображения иммуногистохимического маркера HER2 «3+» (положительный результат) с исходным, x20, x40 разрешением

Цифровые слайды различались по размеру от 50 МБ до 2 ГБ, в зависимости от размеров биопсийного материала, зафиксированного на исходном стеклопрепарате. Создание собственного клинического датасета потребовало разработку программного кода для конвертации форматов изображений клинического датасета (на него было получено авторское свидетельство №48722 от 1 августа 2024 года), созданного датасета для проведения аналитических работ расположен на веб-сервис для хостинга IT-проектов GitHub (https://github.com/asarsembayev/svs_to_png_converter).

Экспертные метки (labels) являются необходимым требованием для реализации цифрового анализа биомедицинских изображений [269]. В соответствии с Langlotz et al., 2018, маркировка (labeling) представляет собой присвоение категории всему изображению, а аннотация (annotation) предоставляет информацию о конкретном компоненте изображения [148, p. 781].

В рамках реализации диссертационной работы, мы использовали клиническую маркировку (ИГХ оценка патологов) как входные данные для обучения алгоритма. Иммуногистохимическая экспрессия HER2 была оценена и подсчитана в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2018 года [76, p. 1364]. Иммуногистохимические отчеты, основанные на ручных оценках HER2, были получены из архивов отделения патологии Алматинского онкологического центра и Казахского института онкологии. Эти оценки проводились опытными патологами. ИГХ оценка HER2 охватывает три ключевых критерия: интенсивность окрашивания, характер окрашивания окружной мембраны и долю

положительных клеток. Случаи без окрашивания или со слабым, едва заметным окрашиванием мембраны менее чем в 10% инвазивных опухолевых клеток классифицируются как 0 (HER2-отрицательный). Когда слабое или едва заметное окрашивание мембраны наблюдается более чем в 10% инвазивных опухолевых клеток, случай регистрируется как 1+ (HER2-отрицательный). Случаи классифицируются как 2+ (HER2-equivocal), если менее 10% инвазивных раковых клеток демонстрируют полное окрашивание мембраны или если более 10% демонстрируют неполное и/или слабое или умеренное окрашивание мембраны. В таких случаях требуется дополнительное тестирование гибридизации in situ (ISH) для точной оценки экспрессии HER2. Если более 10% раковых клеток демонстрируют сильное полное окрашивание мембраны, случай классифицируется как 3+ и считается HER2-положительным.

Нами был апробирован алгоритм, основанный на сверточной нейронной сети (CNN) и методах глубокого обучения, использующий их как для извлечения признаков, так и для классификации.

На рисунке 24 демонстрируется архитектура сверточной нейронной сети, использованной для эксперимента.

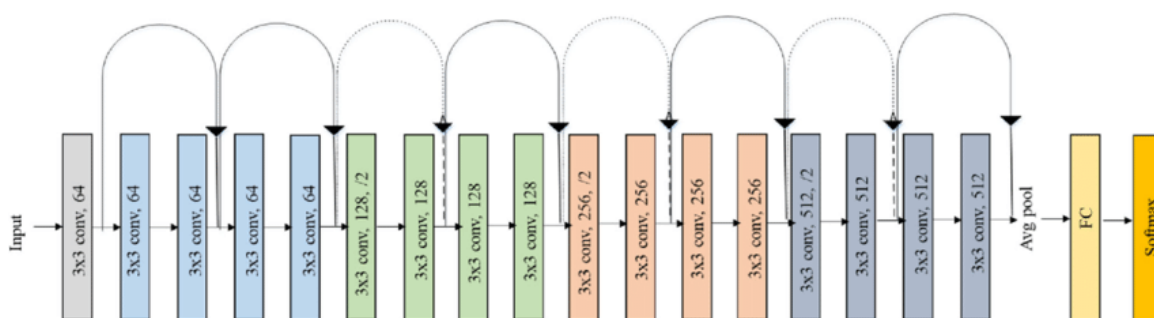


Рисунок 24 – Описание архитектуры сверточной нейронной сети, использованной для эксперимента

Примечание – Источник [270]

Была использована предобученная модель нейронной сети ResNet 18 [271] "out of the box" для извлечения признаков, без дополнительных настроек и дообучения. Эта модель, уже обученная на большом наборе данных, имеет слои, способные выделять базовые признаки изображений, такие как формы, текстуры, границы и паттерны. Извлеченные признаки, представленные в виде вектора, используются для дальнейшей обработки, что позволяет экономить время и вычислительные ресурсы, так как нет необходимости обучать модель с нуля.

Входные данные для модели (input) — это изображения, относящиеся к 4 классам HER2 (0, 1+, 2+, 3+). В архитектуре модели множество блоков '3x3 conv' представляют собой слои свёртки (convolution layers), которые выполняют основную задачу по извлечению признаков и уменьшению размерности.

Например, серый блок '3x3 conv, 64' обозначает 64 фильтра размером 3x3 пикселя, которые проходятся по каждому изображению, выделяя геометрические особенности, такие как линии, кривые и примитивные формы. Эти свёрточные слои последовательно уменьшают размерность изображений (например, с 1280x960 пикселей) и выделяют ключевые паттерны и признаки.

После этого этапа классификатор, состоящий из полносвязных слоев (FC) и функции Softmax, принимает извлечённые признаки на вход. Полносвязные слои соединяют каждый нейрон с каждым нейроном предыдущего слоя, позволяя учитывать всю информацию, а функция Softmax, настроенная на 4 нейрона (по числу классов HER2: 0, 1+, 2+, 3+), классифицирует изображения по соответствующим категориям, то есть классификатор учится распознавать паттерны и связывать их с определёнными классами [271, р. 1042].

Таким образом, для повышения точности на данной задаче, к предобученной модели добавили новый классификатор, обучаемый с использованием уже извлечённых признаков. При этом нижние слои сети остаются зафиксированными, а настраивается только последний классификационный слой. Этот подход позволяет использовать знания, накопленные моделью при предобучении, и адаптировать её к новой задаче.

В таблице 22 представлен отчёт многоклассовой классификации, содержащий результаты тестирования для каждого класса и агрегированные метрики оценки модели глубокого обучения для тестовой части дасета на уровне изображения WSI (n=61).

Таблица 22 – Критерии точности алгоритма глубокого обучения

Класс	Precision	Recall	F1-Score	Support
0	0.78	0.64	0.70	11
1	0.56	0.67	0.61	15
2	0.75	0.75	0.75	20
3	1.00	0.93	0.97	15
Accuracy			0.75	61
Macro Avg	0.77	0.75	0.76	61
Weighted Avg	0.77	0.75	0.76	61

Метрики включают precision (точность), recall (полноту) и F1-score (F-меру) для каждого класса. Модель правильно классифицировала 78% (precision) из предсказанных классов «0», однако идентифицировала лишь 64% (recall) реальных классов «0». Для класса «1» точность (precision) и полнота (recall) были ниже, что указывает на проблемы с правильной классификацией данного класса. В классе «2+» модель показывает сбалансированные результаты по точности (precision: 0.75) и полноте (recall: 0.75). Класс «3» имеет высокие показатели точности (precision: 1.00) и полноты (recall: 0.93), с F1-score: 0.97, что

свидетельствует о хорошей способности модели правильно идентифицировать данный класс.

Общая точность модели составила 0,75, что говорит о том, что модель правильно классифицирует 75% всех образцов. Средние значения по классам (макро-среднее и взвешенное среднее для всех классов): Precision: 0.77; Recall: 0.75; F1-Score: 0.76, показывают общую производительность модели, взвешенную равномерно по всем классам.

Таким образом, для решения поставленной задачи создан датасет цифровых изображений ИГХ HER2 PMЖ, включающий 419 сканов. На этом датасете проведено тестирование разработанного алгоритма глубокого обучения для выделения признаков и многоклассовой классификации (4 класса) на уровне WSI. Тестирование алгоритма выполнено на внутреннем тестовом наборе данных, который не использовался при его обучении (15% от всего датасета). В качестве метрик для оценки точности были выбраны следующие показатели: accuracy, precision, recall и F1-Score.

В результате эксперимента, класс «3» имеет наилучшие показатели (precision: 1.00, recall: 0.93, F1-Score: 0.97), что говорит о высоком ранге точности к классификации этого класса, на основании проведенного систематического обзора. Класс «1» имеет наименее эффективные показатели, что может указывать на необходимость доработки модели для улучшения её способности правильно классифицировать этот класс. Общая точность модели составляет 75%, что свидетельствует о среднем ранге точности уровне классификации, по сравнению с результатами систематического обзора. Средние значения по классам показывают, что модель в целом работает лучше для классов с большим количеством образцов, что необходимо для повышения точности и полноты для классов с низкими показателями.

Для дальнейших исследований, выходящих за рамки настоящей диссертационной работы, планируется следующее: использование аннотаций для разметки данных в обучающем наборе, привлечение внешнего датасета для обучения (например, публично доступных наборов данных, таких как Warwick или ITU-Med, либо специально созданного клинического), а также расширение метрик точности с использованием ROC-AUC для оценки каждого класса.

3.5 Рекомендации по использованию алгоритма и перспективы развития

Настоящий диссертационный проект представляет собой результат межсекторального взаимодействия нескольких организаций: КазНУ, Институт Здоровья, КазНИИОиР, АОЦ, AlmaU.

Организация предлагаемой архитектуры была разработана и интегрирована с существующей платформой Qazhisto на базе молекулярно-генетической лаборатории Алматинского онкологического центра. В результате этой работы мы получили авторское свидетельство №32121 от 30.01.2023. На этапе внедрения авторского свидетельства мы разработали методические

рекомендации совместно с КазНИИОиР и подготовили ряд публикаций в журналы, рецензируемые в Scopus. Разработка и тестирование компьютерного кода проводится за счет финансовых ресурсов Института здоровья путем привлечения специалиста из AlmaU. В настоящее время наша работа заключается в обеспечении взаимосвязанной работы всех элементов архитектуры, с последующим внедрением модуля AI Pathology Lab.

Предложенная архитектура представлена на рисунке 25. Синим выделена существующая часть архитектуры. Зеленым выделена часть, над которой сейчас идет работа.

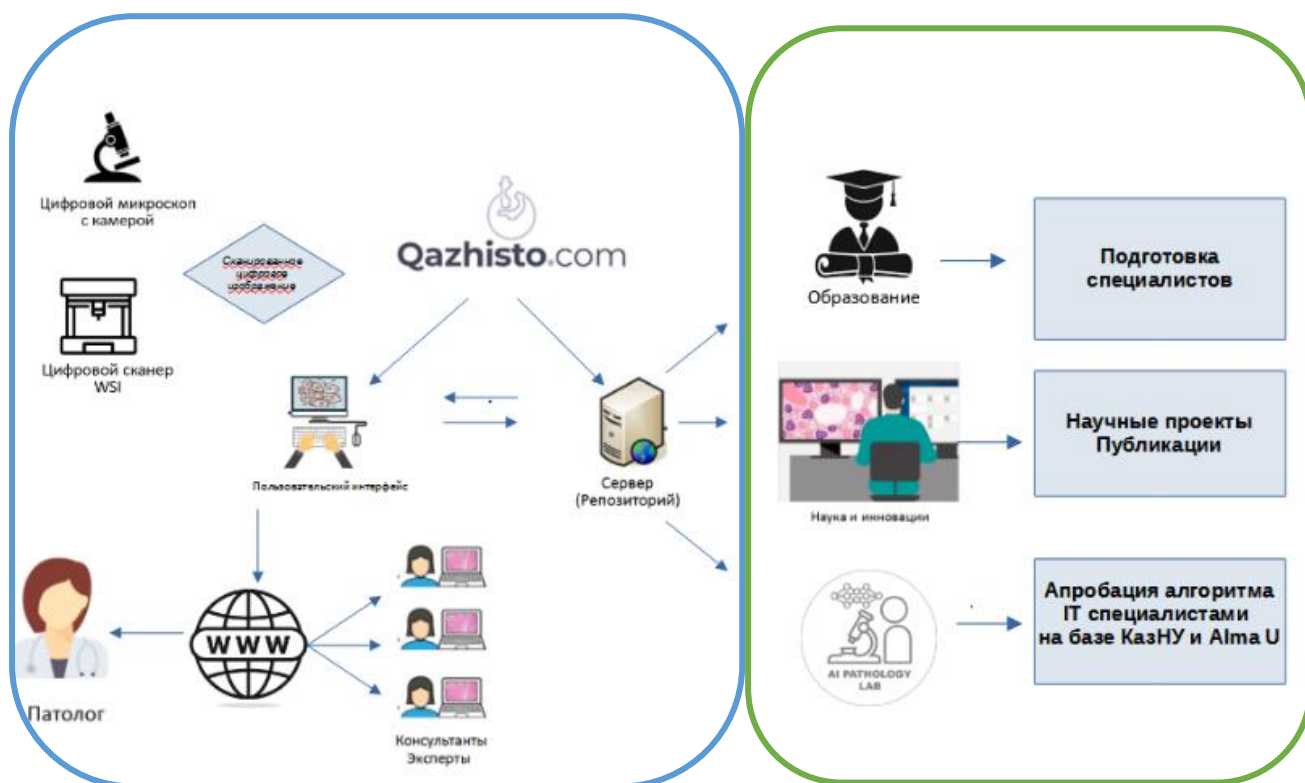


Рисунок 25 – Обзор предполагаемой архитектуры (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №32121 от 30.01.2023 г).

Применение технологий в патологии не подразумевает замену традиционного подхода, а скорее является дополнением, предоставляя патологоанатомам дополнительные ресурсы для улучшения точности и скорости диагностики. Цифровые методы анализа изображений, включая алгоритмы машинного обучения, используются как вспомогательные инструменты, что способствует повышению эффективности диагностики. Однако, несмотря на высокую способность автоматизировать процессы анализа и извлекать важные диагностические признаки, окончательное решение всегда остается за врачом-патологом. Это связано с тем, что алгоритмы и машины, несмотря на свою объективность и скорость, не всегда способны учесть все клинические нюансы и

особенности пациента, а также редкие случаи, требующие профессионального вмешательства.

Мировая практика подтверждает, что использование автоматизированных инструментов в патологической диагностике лишь дополняет профессиональные суждения, но не заменяет их. Например, в клинической практике стран, таких как США [272] и Великобритания [273], ИИ и цифровые инструменты используются в качестве вспомогательных средств для уменьшения нагрузки на патологоанатомов, но ответственность за диагностику остается за квалифицированным врачом, который оценивает результаты в контексте общей клинической картины.

Для эффективного использования алгоритма цифрового анализа HER2 в клинической практике в качестве дополнительного эффективного инструмента патологов рекомендуется внедрение комплексного подхода, включающего несколько ключевых аспектов. Во-первых, необходимо обеспечить наличие современного оборудования, включая высококачественные сканеры для создания цифровых изображений биопсийных препаратов и мощные серверы для их обработки. Во-вторых, следует выбрать и внедрить сертифицированное программное обеспечение, которое соответствует международным стандартам и обеспечивает точность и воспроизводимость анализа HER2. Третьим важным шагом является стандартизация рабочих процессов, что включает разработку и соблюдение стандартных операционных процедур (СОП) для всех этапов анализа, от подготовки образцов до интерпретации результатов. Обучение и непрерывное повышение квалификации персонала, работающего с цифровыми технологиями, также являются критически важными элементами успешного внедрения. Наконец, необходимо регулярно проводить валидацию алгоритмов и аудит качества для обеспечения надежности и точности результатов.

Кроме технических аспектов, важными являются вопросы восприятия патологов и экономической эффективности внедрения цифровых технологий в патологическую практику, которые не были охвачены в рамках настоящего диссертационного проекта и должны быть исследованы в дальнейшем. Понимание восприятия алгоритмов машинного обучения патологами требует учета их опыта работы с новыми технологиями, возможных барьеров для адаптации и уровня доверия к автоматизированным системам. Это также касается необходимости в обучении и технической поддержке для улучшения принятия решений на всех уровнях, от начальной диагностики до окончательной интерпретации результатов.

Расчет экономической эффективности и затрат, связанных с внедрением таких технологий, предполагает анализ затрат на разработку и поддержание программного обеспечения, обучение персонала, а также возможность повышения производительности и точности диагностики, что может привести к снижению числа ошибок и улучшению результатов лечения. Эти вопросы требуют дальнейших исследований для разработки методологии оценки стоимости внедрения и долгосрочных эффектов от использования цифровых

инструментов в патологии. В будущем важно будет провести анализ баланса между затратами на внедрение и экономией, получаемой за счет повышения качества диагностики и ускорения работы лабораторий.

Вместе с тем, в настоящее время платформа Qazhisto предлагает уникальные возможности для интеграции созданного алгоритма в национальные и международные научно-практические телепатологические проекты с целью продолжения тестирования алгоритма автоматической оценки HER2. Это способствует улучшению клинических, образовательных и научных процессов как на национальном, так и на международном уровнях.

Ниже приведено описание потенциального масштабирования использования платформы Qazhisto в различных областях:

Учитывая технические характеристики, расширение использования платформы Qazhisto является многообещающим в следующих направлениях:

Повышение качества здравоохранения: Платформа Qazhisto способствует улучшению доступности и качества медицинской помощи для пациентов Республики Казахстан, особенно в отдаленных районах, где ресурсы для высокоточной диагностики ограничены. Это позволит предоставлять качественные диагностические услуги в масштабах всей страны.

Эффективное взаимодействие медицинских учреждений: Qazhisto способствует эффективному взаимодействию между медицинскими учреждениями, занимающимися диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Открытый доступ к платформе в настоящее время позволяет пользователям загружать изображения для дальнейшего анализа, упрощая обмен медицинской информацией и консультациями между клиниками и больницами. Это способствует более точной и оперативной диагностике онкологических пациентов.

Сбор и анализ данных для улучшения диагностики: Платформа также предоставляет возможность собирать морфологические данные о пациентах с раком или предраковыми состояниями, что улучшает дифференциальную диагностику и последующий мониторинг. Это особенно важно для повышения эффективности вторичной профилактики некоторых видов рака, для которых четко определены предраковые стадии. Таким образом, сбор и анализ данных на платформе Qazhisto способствуют оптимизации стратегий профилактики и контроля онкологических заболеваний.

Интеграция QazHisto с ЭРОБ, для совершенствования канцер-регистра.

Развитие платформы QazHisto позволяет интегрировать данные ИГХ в единую информационную систему сбора данных об онкологических больных, которая в настоящее время проводится в рамках ЭРОБ. В текущей версии ЭРОБ отсутствуют данные о статусе ИГХ маркеров и подтипах ИГХ РМЖ. Однако для создания полноценного портрета больного РМЖ эти данные являются критически важными, поскольку они влияют на прогноз заболевания, его течение и выбор методов лечения. Также наличие таких данных имеет значение для планирования ресурсов здравоохранения и проверки результатов лечения.

Кроме того, учитывая, что в мировой практике РМЖ начинает классифицироваться с новой категорией HER2 low, которая в настоящее время обозначается как «1+», существует клиническая и экономическая перспектива использования QazHisto как централизованного хаба для оценки HER2 низких (low) и неоднозначных (2+, equivocal) случаев. Это позволит улучшить точность диагностики, поддерживать стандарты качества и оптимизировать процессы лечения на основе более полных данных.

Интеграция QazHisto и ЭРОБ поможет создать единую платформу для сбора и анализа данных, что приведет к совершенствованию канцер-регистра, улучшению сбора данных об ИГХ фенотипах больных раком молочной железы, более эффективному управлению ресурсами и более точному планированию лечения, а также позволит создать клинический пример регистра, соответствующего современным мировым стандартам в онкологии.

Клинические процессы:

Развитие цифровой патологии: Платформа QazHisto активно интегрируется в клиническую практику, поддерживая врачей и патологоанатомов в их работе. Использование цифровой патологии через QazHisto улучшает точность диагностики, стандартизацию процессов и ускоряет принятие клинических решений, что способствует внедрению прецизионной медицины.

Диагностические возможности: Платформа Qazhisto позволяет врачам визуализировать полнослайдовые изображения в реальном времени, что обеспечивает более точный анализ биообразцов и своевременную постановку морфологического диагноза.

Оптимизация процессов обслуживания пациентов: Благодаря ускоренной передаче медицинской информации, платформа способствует оперативному проведению консультаций и разработке планов лечения, что положительно влияет на клинические исходы.

Создание национального архива изображений: Необходимость создания национального архива на примере изображений in situ гибридизации обусловлена процессом выцветания светящегося сигнала, известным как "фейдинг" [274]. Этот феномен приводит к постепенной потере интенсивности свечения со временем после окрашивания. Также, пример рака молочной железы показывает, что сложные транслокации часто требуют двойного консультирования из-за их сложности в оценке по современной классификации. Это критически важно для улучшения исходов лечения и оценки текущего ответа на терапию.

Международные проекты телепатологии:

Глобальное сотрудничество: Qazhisto обеспечивает возможность взаимодействия с международными экспертами в области телепатологии, что способствует обмену знаниями и опытом в диагностике опухолевых заболеваний.

Консультации от зарубежных специалистов: Платформа позволяет получать квалифицированные консультации и второе мнение от ведущих

организаций и специалистов из различных стран мира, в том числе, имеющих узкую нозологическую специализацию в онкологии.

Образовательные процессы: Платформа QazHisto представляет значительный потенциал для образовательных целей, предоставляя доступ к разнообразным образцам тканей и обеспечивая интерактивное обучение. В дополнение к этому, созданный нами в рамках диссертационной работы маркированный датасет цифровых изображений формата WSI HER2 с различными баллами (0, 1+, 2+, 3+) может существенно обогатить образовательные и научные процессы, особенно при использовании платформы QazHisto, используя для:

- Обучения диагностике и интерпретации данных: Датасет на платформе QazHisto может быть применен для локального и дистанционного обучения специалистов и студентов интерпретации цифровых изображений WSI. Включение изображений с различными уровнями экспрессии HER2 (0, 1+, 2+, 3+) позволит учащимся практиковаться в определении уровня экспрессии и понимании его клинического значения.

- Проведения патологических и клинических мастер-классов и вебинаров: Платформа QazHisto предоставляет возможности для организации мастер-классов и вебинаров, посвященных диагностике HER2 ИГХ, для обучения студентов, молодых специалистов и повышения квалификации для врачей-патологоанатомов. Благодаря возможности загрузки клинических и инструментальных данных на платформу, также можно проводить клинические мастер-классы различных форматов. Это создаёт условия для углубленного обучения и обсуждения диагностических методов и практических кейсов.

- Создания учебных материалов: Датасет, с использованием платформы, может быть использован для разработки цифровых, в том числе онлайн, учебных пособий, тестов и упражнений, которые создадут условия для интерактивного обучения студентам и специалистам в области анализа HER2 РМЖ.

- Развитие практики профессионального наставничества удаленно при обучении молодых специалистов для повышения качества предоставляемых медицинских услуг за счет лучшей подготовки и компетенции специалистов.

Таким образом, платформа Qazhisto является ценным ресурсом для развития знаний и навыков в области патологии и патоанатомии, а также для повышения квалификации медицинских специалистов.

Научные исследования: Портал Qazhisto также может служить важным инструментом для продвижения научных исследований в области патологии, облегчая совместную работу и обмен знаниями между научными группами и специалистами различных учреждений и стран. Путем обеспечения доступа к большому объему данных о патологических образцах и клинических случаях он способствует расширению базы знаний и позволяет проводить глубокий анализ различных аспектов заболеваний. Этот доступ к информации стимулирует ученых и специалистов к созданию новых гипотез, проведению научных

исследований и анализу тенденций в патологической практике в диагностике и лечении рака.

Создание репозитория биообразцов в виде высококачественных изображений позволяет накапливать данные казахстанских пациентов (например, редких форм рака) и предоставлять доступ к ним для научных исследований в рамках международного сотрудничества. Потенциальное сотрудничество с международными базами данных дает возможность обмена опытом и знаниями с мировым сообществом специалистов, что дополнительно расширяет горизонты научных исследований и способствует обогащению патологической практики. Платформа может поддерживать совместные проекты между университетами, научными институтами и медицинскими учреждениями, направленные на улучшение образовательных программ и развитие новых методик обучения.

Развитие цифрового репозитория с включением генетической информации пациентов с раком молочной железы является перспективным направлением, имеющим значительные научно-практические преимущества и открывающим возможности для развития генетического скрининга как наследственных, так и sporadических форм РМЖ. Интегративный подход, включающий изучение генетических мутаций, превратит цифровой репозиторий не только в инструмент анализа патоморфологических данных, но и в платформу для многокомпонентного анализа, включающего генетику, что существенно повысит его клиническую ценность. Это позволит более точно прогнозировать исход заболевания и разработать персонализированные подходы к лечению. В будущем такой подход может оказать существенное влияние на общественное здравоохранение, способствуя разработке стратегий ранней диагностики и профилактики, основанных на генетических рисках. Национальная база данных с генетическими профилями пациентов будет способствовать более эффективному распределению ресурсов в системе здравоохранения и повышению доступности персонализированной медицины. Расширение функционального хранилища за счет генетических данных станет важным шагом для улучшения клинического ведения рака молочной железы в Казахстане.

Таким образом, Qazhisto играет ключевую роль в поощрении научного развития в области патологии, способствуя расширению знаний и улучшению практической медицины.

Применение ИИ:

Платформа Qazhisto представляет собой инновационную систему для сбора и анализа больших объемов данных в области патоморфологии, создавая перспективные возможности для использования методов ИИ. Этот инструмент позволяет тестировать алгоритмы цифрового анализа медицинских изображений.

Процесс сбора данных на платформе Qazhisto включает накопление информации о патологических образцах, клинических данных и медицинских историях пациентов из различных источников. Эти данные используются для

обучения и разработки алгоритмов, что позволяет автоматизировать процессы диагностики, классификации и анализа патологических состояний на основе медицинских образцов и данных. Исследователи и разработчики алгоритмов могут использовать созданный датасет для создания и тестирования автоматизированных систем оценки HER2. Это включает обучение моделей машинного обучения, оптимизацию алгоритмов и проверку их точности на различных уровнях экспрессии HER2.

Реализация алгоритма цифрового анализа в тестировании казахстанского датасета на платформе Qazhisto может проводиться в виде создания модуля портала или на базе запросов программного интерфейса приложения.

Развитие платформы QazHisto может следовать сценарию MIRAI, которая, будучи передовой системой ИИ, разработанная для раннего выявления и прогнозирования рака молочной железы на основе анализа маммографических изображений, проходит пилотные проекты и клинические апробации для раннего выявления и прогнозирования рака [275,276]. QazHisto, как и MIRAI, может интегрироваться в исследовательские проекты, образовательные программы и телемедицинские сервисы, улучшая доступ к диагностике и поддерживая клинические решения, особенно в регионах с ограниченными ресурсами.

В целом, платформа Qazhisto является мощным инструментом, который способствует развитию медицины и науки, улучшает качество медицинской помощи и содействует глобальной борьбе с онкологическими заболеваниями. Таким образом, платформа Qazhisto играет важную роль в современных медицинских исследованиях и практике, стимулируя развитие методов ИИ и их применение в области патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий диссертационный проект представляет собой результат межсекторального взаимодействия нескольких организаций: КазНУ, Институт Здоровья, КазНИИОиР, АОЦ, AlmaU.

Целью диссертационной работы являлась разработка и апробация архитектуры цифрового анализа иммуногистохимического маркера HER2 для совершенствования иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Республике Казахстан.

Рак молочной железы является лидирующей патологией в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями населения в мире [1,р. 209]. 2020 году удельный вес РМЖ в мире составил 11,7% (2,3 млн) от всех новых случаев рака (19,3 млн) среди обоих полов, или 47,8% среди женского населения. Показатели заболеваемости раком молочной железы у женщин в Австралии, Новой Зеландии, Западной Европе, Северной Америке и Северной Европе выше (>80 на 100 000 женского населения), а самые низкие показатели зарегистрированы в Центральной Америке, Восточной и Средней Африке, Южной и Центральной Азии (<40 на 100 000 женского населения) [18,р. 519]. Более 45% случаев РМЖ приходится на Азию [4,р. 19]. Прогнозируется рост заболеваемости в мире до 3 млн случаев и смертности до 1 млн к 2040 г [5,р. 15] при условии сохранения прежней политики здравоохранения.

В Республике Казахстан РМЖ с 2004 года лидирует в структуре онкологической заболеваемости [7,с. 5]. В Казахстане с 2008 года введен маммографический скрининг для женщин 50-60 лет с двухгодичной периодичностью обследования [59,с. 2]. Отмечено увеличение выявляемости РМЖ на 46,9% с 2014 по 2019 год. По данным Globocan в РК в 2020 году выявлено 4390 случаев рака молочной железы, 1654 женщины умерло от этого заболевания [52,р. 6]. На сегодняшний день существуют фрагментарные знания об эпидемиологии РМЖ в стране [53,р. 1037]. Информации о распространенности эпидемиологических фенотипов на национальном уровне не обнаружено.

Иммуногистохимия является наиболее часто используемым методом для специфического обнаружения биомаркеров рака молочной железы, являясь более быстрым, рентабельным и предлагая более легкую интерпретацию в рутинной практике патоморфологической службы. Стратификация РМЖ на основании статуса ИГХ маркеров является основополагающей в прогнозировании течения заболевания и в выборе терапевтической тактики. Существуют 5 фенотипов РМЖ: люминальный А, люминальный В (HER2 положительный и отрицательный), HER2 обогащенный не-люминальный, и тройной негативный РМЖ. Все субтипы различаются терапевтическим подходом, прогнозами выживаемости и ответа на терапию.

Первое руководство по тестированию рецептора HER было разработано в 2007 году Американским обществом клинической онкологии и Колледжом

американских патологоанатомов, с целью повышения точности и воспроизводимости, которое было обновлено в 2013 г., а затем в 2018 г [76,р. 1364]. ИГХ диагностика РМЖ обладает своими недостатками [99,р. 816], среди которых наиболее значительны межлабораторная вариабельность и возможность ошибки при ручной оценке, учитывая, что до 20% исследований HER2 могут быть неточными из-за различных источников вариабельности [106,р. 118].

Цифровой анализ ИГХ маркеров, несмотря на явные потенциальные преимущества имеет ряд ограничений, основными из которых являются недостаточность клинической валидации, сложности воспроизводимости и интерпретируемости. С развитием вычислительных технологий, в мире стремительно развивается практика внедрения алгоритмов ИИ. С внедрением цифровой патологии и появлением автоматического анализа изображений были разработаны многочисленные алгоритмы для автоматизации оценки экспрессии ИГХ маркеров, включая HER2 в экспериментальных работах с достижением высокого уровня точности (Tewary et al., 98%, Saha et al., 98,33%, 2021).

При анализе патоморфологической службы, несмотря на разнообразие подходов к их организации в зависимости от страны и системы здравоохранения, ключевыми остаются стандартизация рабочих процессов и равномерное распределение ресурсов для обеспечения высокого уровня медицинской помощи [178,р. 130]. Телемедицина проявила перспективы в диагностике рака, особенно в недостаточно обслуживаемых регионах и отдаленных районах крупных стран. Примером может служить сотрудничество между детской исследовательской больницей St. Jude Children's Research Hospital (больница Св. Иуды, США), и национальными учреждениями здравоохранения в Гондурасе, Гватемале и Иордании, где телеконсультации в онкологии использовались для создания программ ранней диагностики ретинобластомы и других опухолей центральной нервной системы [177,р. 42].

В свою очередь, телепатология и архивирование больших биомедицинских данных создают условия для улучшения патоморфологической диагностики, инициирования международного научного сотрудничества и развития применения алгоритмов искусственного интеллекта.

Нами проведен систематический обзор исследований, изучающих алгоритмы цифрового анализа HER2. Резюмируя данный раздел исследования, мы сделали вывод о существующие алгоритмы, в том числе достигших высоких показателей точность в экспериментальных работах. Наивысшие точности были получены при использовании данных Warwick с алгоритмами глубокого обучения, в том числе на полностью синтезированном датасете: 98,8% accuracy. В 80% исследовании, в котор использовались алгоритмы глубокого обучения. В исследованиях использовались как общедоступные, так и клинические наборы данных. Наблюдается положительная тенденция использования клинических наборов данных в экспериментальных работах: в 64% исследований клинические наборы данных использовались либо как единственный тип, либо как компонент смешанных наборов данных. Это обнадеживающий знак для практического

применения вычислительных алгоритмов для определения статуса HER2 в реальных клинических условиях. Общедоступный набор данных Warwick использовался в 48% выбранных исследований. В 48% исследований использовалась аугментация (дополнение) данных, включая создание новых синтетических изображений. В 32% (8/25) исследованиях была применена аннотация данных. 64% исследований использовали комбинацию accuracy, precision, recall, F1 в качестве показателей эффективности. Точность в статьях варьировалась в зависимости от уровня оценки HER2, при этом самая высокая точность наблюдалась в случаях с явно положительными (3+) или отрицательными значениями HER2 (0). Напротив, случаи с оценкой HER2 2+ продемонстрировали только среднюю точность. Только в 12% исследованиях (3/25) была использована внешняя валидация алгоритма. В 24% статей рассматривались дополнительные вопросы, относящиеся как к клинической значимости, так и к релевантности цифрового анализа HER2: внутриопухолевая гетерогенность и низкий статус HER2. Явных прямых доказательств клинического применения не было. Статьи в основном были сосредоточены на методологии использования ИИ, в частности, на описании технических аспектов разработки вычислительных подходов на основе глубокого обучения и оценки систем для производительности ИГХ HER2 с использованием WSI, а также на проведении сравнительного анализа с существующими методами.

В ходе эпидемиологического анализа были сделаны следующие выводы: За исследуемый период 2012-2021 гг. численность женского населения Казахстана неуклонно увеличивалась: с 8,6 млн. человек в 2012 г. до 9,7 млн. человек в 2021 г. (средний темп прироста численности женского населения составил 1,33%). При этом за исследуемый период распространенность РМЖ увеличилась с 314,4 в 2012 г. до 444,3 в 2021 г. на 100 тыс. женского населения (средний темп прироста распространенности РМЖ составил 3,92%).

За период 2012-2021 в РК «грубая» и стандартизованная заболеваемость РМЖ составили 48,2 и 44,4 на 100 000 женского населения, соответственно. Средний показатель «грубой» смертности за период 2012-2021г составил 13,9 (95% ДИ 12,7-15,1), стандартизованный показатель смертности с 2017 по 2021г. - 11,2 (95% ДИ 10,1-12,3) на 100 000 женского населения.

Как «грубая» и стандартизованная заболеваемость РМЖ были самыми высокими в 2019 году (52,3 и 42,0 на 100 000 женского населения), а самыми низкими в 2020 году (44,9 и 11,6), что, возможно, было связано с ограничением доступности к плановой медицинской помощи из-за пандемии Covid.

Средний показатель заболеваемости раком молочной железы в Казахстане составил $24,7 \pm 0,5$ на 100 000 населения, с положительным темпом прироста 1,6%. Самый высокий показатель заболеваемости раком молочной железы был в Павлодарской области ($39,2 \pm 1,8$), далее следуют Северо-Казахстанская область ($37,8 \pm 1,2$) и Алматы ($35,8 \pm 1,7$). Самые низкие показатели заболеваемости РМЖ за исследуемый период были в Туркестанской, Южно-Казахстанской и Кызыл-Ординской областях и составили $11,0 \pm 1,1$, $12,5 \pm 0,5$ и $14,2 \pm 0,4$ соответственно.

Наибольший среднегодовой темп прироста заболеваемости РМЖ за исследуемый период отмечен в Туркестанской области (15,3%). Соотношение смертности и заболеваемости (M/I ratio) в среднем составил 0,28 и варьировал по регионам от 0,21 (Карагандинская область) до 0,41 (Жамбылская область). Средний показатель смертности от РМЖ за период с 2012 по 2021 гг. составил $7,0 \pm 0,2$ (95%, ДИ 6,5-7,5) на 100 тыс. населения.

Средний возраст больных РМЖ составил 58,4 (ДИ 95% 55,6-61,1).

С 2017 по 2021 г. доля больных с диагнозом РМЖ I стадии составила 28,8%, II стадии – 55,7%. Самая высокая заболеваемость РМЖ среди женского населения наблюдалась в возрастной группе 65-69 лет (CIR $190,1 \pm 7,4$), далее следовала группа 60-64 года (CIR $162,1 \pm 4,1$). Наиболее высокий уровень смертности среди женского населения зарегистрирован в возрастной группе 65-69 лет ($50,2 \pm 2,6$) и среди пациентов старше 70 лет ($49,1 \pm 1,1$)

Нами был проведен анализ распространенности ИГХ фенотипов РМЖ в г.Алматы и Алматинской области. В период с 2020 по 2022 год в г.Алматы и Алматинской области был зафиксирован наибольший уровень распространенности подтипа Люминальный В, HER2 негативный, составляющий 42,4%. Этот подтип характеризуется преобладанием второй стадии заболевания (64%) и опухолями G2 (56,3%), а также ассоциируется с повышенным риском смерти, в 4,290 раза выше в городской популяции Алматы ($p=0,024$). На втором месте по распространенности находится Люминальный А (28,1%), который отличается более благоприятным течением заболевания: среди пациентов до 45 лет наблюдается низкий вес, высокий процент ранней стадии заболевания (I стадия) и минимальный процент опухолей высокой степени злокачественности (G3), а также наименьший уровень поражения лимфоузлов.

IV стадия рака молочной железы (РМЖ) сопровождается крайне высоким риском смерти, особенно в сельской местности (ОШ=19,997, $p=0,013$) и по региону в целом (ОШ=42,600, $p=0,024$). Наибольший процент молодых женщин наблюдается среди пациентов с тройным негативным раком, который также характеризуется самым высоким уровнем поздних стадий заболевания (16,7%). В общей сложности HER2-позитивный рак молочной железы (люминальный и нелюминальный) составил 16,7% всех случаев за анализируемый период.

Тройной негативный РМЖ составил 11,9% случаев и был ассоциирован с повышенным риском смерти, увеличивающимся в 7 раз по сравнению с общей популяцией ($p=0,001$). Эта группа также имеет наибольший процент женщин моложе 45 лет (24,9%). 58% всех случаев заболевания были зарегистрированы на стадии II. Преобладавшей гистологической формой рака была NST, которая составила 95,9%.

При анализе DALY от РМЖ, за период 2017-2021 годы, в Алматы за исследуемый период отмечалось снижение «грубой» и стандартизированной распространенности РМЖ (15,2% и 22,8% соответственно), и смертности от РМЖ (22,9% и 29,4% соответственно). При этом отмечались колебания показателя DALY от РМЖ, значительное повышение при расчете на «грубые»

показатели - на 26,5% (с 322,4 до 407,9), и, напротив небольшое снижение стандартизированных по возрасту - на 3,4% (с 638,9 до 489,5 на 100 000 человек). Отмечалось значительное снижение показателя YLL, стандартизированного по возрасту (-23,8%), по сравнению с YLD (-16,9%). Максимальный DALY за изучаемый период отмечался в 2017 году (638,9 на 100 000 женщин). DALY лидирует в возрастных группах 65–74 года. В целом, показатели DALY, основанные на национальных данных для Алматы, больше похожи на показатели ИНМЕ для Джакарты и Мехико, в то время как показатели для Глазго и Берлина, полученные из национальных исследований, как правило, намного выше.

Нами был проведен контент-анализ НПА, регулирующих деятельность патоморфологической службы в онкологии, в телепатологии и ИИ в медицине. В настоящее время нет действующего НПА, регулирующего нагрузку специалистов патоморфологической службы. Существует пробел в нормативно-правовом сопровождении, а именно для регулирования телепатологических исследований, который в настоящее время реализуется в общих рамках дистанционных медицинских услуг. В 2024 году Постановлением Правительства РК утверждена концепция развития ИИ на 2024-2029 г (№592 от 24.07.2024).

При проведении анализа деятельности онкоморфологической службы РК, нам были доступны только данные патоморфологических лабораторий онкологических учреждений за 2021 год, за исключением АОЦ. По их результатам, наблюдается значительная неравномерность в распределении ИГХ исследований и нагрузке на врачебный медицинский персонал, имеет место неравномерная нагрузка между организациями, а именно – между объемом выполненных ИГХ исследований в организации (от 283 в ООД Талдыкорган до 9050 исследований в ЦМИ АОЦ), нагрузкой как на штатные ставки (от 54 исследований до 2262 на 1 штатную единицу), так и на имеющиеся физические врачебные единицы (от 81 до 2262 выполненных ИГХ исследований на 1 физическое лицо). Средняя укомплектованность кадрами - 64%. Недостаток кадров в некоторых учреждениях вызывает высокую нагрузку на фактических работников, что может влиять на качество и скорость выполнения исследований.

На сегодняшний день на базе ряда патоморфологических лабораторий онкоцентров запущена автоматизированная информационная система - Портал Qazhisto.com (<https://qazhisto.com/>) (автоматизированная информационная система), для проведения удаленных консультаций микроскопических патологических изображений [266], созданная IT-специалистами и клиническими врачами РК. Портал был представлен на международной конференции в г. Астана в декабре 2022 года и начал активное использование с 2023 года. Данная программа проводится в рамках реализации направления высокоэффективной ранней диагностики рака Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы, утвержденного постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874 [267]. Конечным пользователем портала Qazhisto являются врачи патологоанатомы, онкоморфологи, онкологи РК.

На данный момент портал Qazhisto используется в качестве платформы визуализации полнослайдового изображения с целью получения консультации по международным договоренностям, на примере сотрудничества с Национальным центром клинической морфологической диагностики (РФ, Санкт-Петербург), в режиме статичной телепатологии.

В целом, Qazhisto представляет собой перспективное решение для улучшения доступности и качества патологической диагностики в Казахстане через телемедицину. Его дальнейшее развитие и потенциальная интеграция с вычислительными алгоритмами обещают ещё большие возможности для улучшения здравоохранения и диагностики онкологических заболеваний в стране.

Организация предлагаемой архитектуры была разработана нами и интегрирована с существующей платформой Qazhisto на базе молекулярно-генетической лаборатории Алматинского онкологического центра. В результате этой работы мы получили авторское свидетельство №32121 от 30.01.2023. На этапе внедрения авторского свидетельства мы разработали методические рекомендации совместно с КазНИИОиР и подготовили ряд публикаций в журналы, рецензируемые в Scopus. Разработка и тестирование компьютерного кода проводится за счет финансовых ресурсов Института здоровья путем привлечения специалиста из AlmaU. В настоящее время наша работа заключается в обеспечении взаимосвязанной работы всех элементов архитектуры, с последующим внедрением модуля AI Pathology Lab.

Для реализации основной задачи исследования мы запланировали и провели экспериментальное исследование цифрового анализа HER2. На основании систематического обзора и анализа имеющейся инфраструктуры было установлено, что для формирования условий для рабочего процесса, поддерживающего применение алгоритмов машинного обучения необходимо создать собственный датасет для тренировки алгоритмов на собственных клинических данных. В результате была собрана, маркирована и сформирована база данных (датасет), позволяющая проводить машинное обучение.

Датасет включает в себя 419 изображений, разделенных в зависимости от степени экспрессии HER2 (0, 1+, 2+, 3+). Оригинальные предметные стекла HER2 были отсканированы с использованием полностью автоматизированной цифровой системы слайдов патологии (сканер KFB PRO 120) в лаборатории INVIVO LLP с 40-кратным увеличением и одним фокусирующим слоем. Полученные файлы изображений были сохранены в формате svz на жестком диске основного автора с зашифрованным доступом. Клиническая маркировка датасета получена из отчетов иммуногистохимического исследования пациентов. Цифровые слайды различались по размеру от 50 МБ до 2 ГБ, в зависимости от размеров биопсийного материала, зафиксированного на исходном стеклопрепарате. В результате создания собственного клинического датасета, было получено авторское свидетельство №48772 на программный код для конвертации формата созданного датасета с целью использования МО,

который расположен на веб-сервис для хостинга IT-проектов GitHub (https://github.com/asarsembayev/svs_to_png_converter).

Для выполнения работ по созданию программного кода для автоматической оценки HER2 был привлечен ассистент-профессор AlmaU, инженер по машинному обучению, разработчик, PhD Сарсембаев А.А. [207, р. 3]. К датасету были применены методы предварительной обработки изображений (preprocessing), аугментация данных. Модель, основанная на глубоком обучении (CNN) включала несколько сверточных слоев для извлечения признаков, за которыми следуют полностью связанные слои для классификации. Для проведения эксперимента, датасет был разделен на тренировочный и тестовый в пропорции 85/15.

Для класса «1» точность (precision) и полнота (recall) были ниже, что указывает на проблемы с правильной классификацией данного класса. В классе «2+» модель показывает сбалансированные результаты по точности (precision: 0.75) и полноте (recall: 0.75). Класс «3» имеет высокие показатели точности (precision: 1.00) и полноты (recall: 0.93), с F1-Score: 0.97, что свидетельствует о хорошей способности модели правильно идентифицировать данный класс. Сводная метрика ассурасу составила 0,75, что говорит о том, что модель правильно классифицирует 75% всех образцов.

Средние значения по классам (Precision: 0.77; Recall: 0.75; F1-Score: 0.76) показывают общую производительность модели, взвешенную равномерно по всем классам.

Таким образом, в результате эксперимента, класс HER2 «3+» имеет наилучшие показатели (precision: 1.00, recall: 0.93, F1-Score: 0.97), что говорит о высоком ранге точности к классификации этого класса, на основании проведенного систематического обзора. Класс «1» имеет наименее эффективные показатели, что может указывать на необходимость доработки модели для улучшения её способности правильно классифицировать этот класс. Общая точность модели составляет 75%, что свидетельствует о среднем ранге точности уровне классификации, по сравнению с результатами систематического обзора. Средние значения по классам показывают, что модель в целом работает лучше для классов с большим количеством образцов, что необходимо для повышения точности и полноты для классов с низкими показателями.

Для масштабирования экспериментальной работы и эффективного использования алгоритма цифрового анализа HER2 в клинической практике рекомендуется внедрение комплексного подхода, мультидисциплинарной команды и финансирования.

На основании полученных результатов исследования можно сделать следующие выводы:

1. Распространенность РМЖ в РК за период 2012–2021 гг. увеличилась с 314,4 в 2012 г. до 444,3 в 2021 г. на 100 тыс. женского населения (средний темп прироста - 3,92%). За период 2020-2022 г. в г.Алматы и Алматинской области фенотип Luminal B, HER2 negative был наиболее распространённым (42,4%).

Доля HER2 enriched, который потенциально подходит для регистрации в цифровом репозитории ИГХ изображений HER2 РМЖ, составила 16,7% случаев. Фенотип, ассоциированный с наибольшим риском смерти, был представлен тройным негативным РМЖ, составляющий 11,9% случаев и увеличивающий риск смерти в 7 раз ($p=0,001$). Эта группа также имеет наибольший процент женщин моложе 45 лет (24,9%). 58% всех случаев заболевания были зарегистрированы на стадии II. Преобладавшей гистологической формой рака была NST, которая составила 95,9%. DALY РМЖ в 2021 году составил 44,122.1 лет, отмечалось снижение стандартизированного DALY за изучаемый период с 638,9 до 489.5, с некоторым увеличением YLD (6,7% vs 6.0%).

2. В мировой практике точность алгоритмов цифрового анализа ИГХ HER2 на искусственно созданном с использованием вычислительных алгоритмов датасете на базе общедоступного ресурса Warwick достигла 98,8%.

3. В РК в 2021 году наблюдались значительные региональные различия в нагрузке патоморфологической службы: объем ИГХ исследований варьировал от 283 в ООД Талдыкорган до 9050 в ЦМИ АОЦ. Нагрузка на штатные ставки колебалась от 54 до 2262,5 исследований на единицу, а на физические лица — от 81 до 2262,5. Средняя укомплектованность кадрами составляла 64%. Решением проблемы может быть целенаправленный учет резидентов и специалистов в области патоморфологии, который может стать основой оптимизации планирования и регионального распределения кадровых ресурсов. Средой, позволяющей создать оптимальные условия для обучения специалистов и сбора централизованной информации об имеющихся кадровых ресурсах в области патоморфологии, может служить существующая платформа Qazhisto, позволяющая использовать в диагностических и образовательных целях алгоритмы машинного обучения.

4. Экспериментальное исследование цифрового анализа HER2 с использованием МО показало среднюю точность модели (Accuracy) 75%, с точностью Precision 1.0 для класса HER2 «3+».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Министерству Здравоохранения Республики Казахстан:

Рассмотреть вопрос создания референсного центра (регистра) для централизованного сбора и анализа информации о больных раком молочной железы с акцентом на цифровые данные подтипов РМЖ, включая цифровые изображения ИГХ исследований. Дополнить существующий регистр онкологических больных модулем информации ИГХ маркеров. Использовать данные репозитория как официальный централизованный источник статистических данных для более эффективного планирования медицинских ресурсов, улучшения эпидемиологического мониторинга и программ раннего скрининга, что повысит качество диагностики и лечения рака молочной железы в стране.

Включить в единые стандарты для сбора и анализа эпидемиологических данных по раку молочной железы периодические (1 раз в 5 лет) показатели DALY для оценки бремени заболевания и эффективного распределения ресурсов.

Внедрить централизованную платформу Qazhisto для хранения и анализа цифровых изображений, доступную для всех профильных учреждений и исследователей.

Рассмотреть возможность выделения в отдельную категорию в отчетных формах патоморфологов: как обучаемых резидентов (Форма ОВПО «Отчет организаций высшего и послевузовского образования»), так и действующих специалистов (форма №17 «Отчет о медицинских и фармацевтических кадрах») для более эффективной регистрации динамики численности патоморфологов и улучшения контроля за их движением.

Увеличить число патоморфологов через реформирование программы резидентуры, в том числе используя предлагаемый цифровой репозиторий как образовательную платформу для подготовки специалистов в области цифровой патологии.

Инициировать создание экспертной группы для определения функционала и нагрузки патологоанатома с целью установления специалистов и распределению ресурсов в патоморфологических лабораториях.

Оценить и улучшить текущее состояние инфраструктуры и материально-технического обеспечения для реализации рабочего процесса телепатологии и цифровой патологии.

Инициировать создание специализированной экспертной группы с целью разработки научно-обоснованных рекомендаций по использованию технологий искусственного интеллекта в медицинской практике. Разработать нормативно-правовые аспекты, касающиеся кибербезопасности, охраны персональных данных и конфиденциальности медицинских данных, для обеспечения правовой обоснованности и надежности всех процессов телепатологии, а также для

защиты прав и интересов как пациентов, так и медицинских специалистов, для эффективного и безопасного функционирования системы.

Разработать требования по лицензированию и сертификации оборудования и программного обеспечения, используемого в цифровой вычислительной патологии.

Разработать международные соглашения и протоколы, касающиеся обмена медицинской информацией и консультаций между странами.

Менеджерам здравоохранения (руководителям патоморфологических лабораторий онкоморфологической службы):

Ввести регулярное обучение для медицинского персонала и патоморфологов современным методам и технологиям цифровой патологии, организовав вебинары и семинары с привлечением локальных и международных экспертов.

Рассмотреть вопрос включения в рабочий процесс цифровой патологии с элементами телепатологии и вычислительной патологии технического персонала - специалистов по информационным технологиям, инженеров, администраторов систем и техническую поддержку, обеспечивающего бесперебойное функционирование технических систем, обеспечение безопасности данных, а также решение технических проблем и вопросов связи.

Для МОН и образовательных учреждений:

Создать междисциплинарную группу для развития совместных исследований с международными центрами, что позволит адаптировать и внедрить передовые технологии цифровой патологии в местную практику.

Содействовать развитию грантовых программ для стимулирования исследований и разработок в области цифровой патологии и ИИ.

Использовать предлагаемую архитектуру и полученные данные на обучающих курсах для интернов, магистрантов, резидентов медицинских образовательных учреждений и курсах повышения квалификации для врачей патологоанатомов, а также для развития среды IT технической поддержки в области биомедицинских наук.

Регулярно организовывать конференции и форумы, посвященные вопросам цифровой патологии, для обмена опытом и налаживания сотрудничества между учеными и клиницистами.

Рассмотреть внедрение системных мероприятий для повышения привлекательности специализации патоморфолога, включая улучшение условий труда, повышение заработной платы, создание возможностей для карьерного роста и профессионального развития. Также необходимо проводить информационные кампании для повышения статуса профессии и развивать научные исследования и международное сотрудничество.

Для дальнейшего улучшения привлекательности профессии целесообразно внедрить образовательные программы по патоморфологии с использованием искусственного интеллекта и организовать междисциплинарные курсы, объединяющие медицину и IT-направления.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. - 2022. - Vol. 71, №3. - P. 209–249.
- 2 Heer E., Harper A., Escandor N. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study // Lancet Glob Heal. - 2020. - Vol. 8, №8. - P. 1027–1037.
- 3 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview // Int J Cancer. - 2021. - Vol. 149, №4. - P. 778–89.
- 4 Lim Y.X., Lim Z.L., Ho P.J. Breast Cancer in Asia: Incidence, Mortality, Early Detection, Mammography Programs, and Risk-Based Screening Initiatives. Cancers. - Basel, 2022. - Vol. 14, №17. - P. 19-27.
- 5 Arnold M., Morgan E., Rumgay H. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 // Breast. - 2022. - Vol. 66. - P. 15–23.
- 6 Breast cancer inequities <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative/breast-cancer-inequities> 16.09.2023.
- 7 Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Аuezова Э.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012-2014гг. Показатели онкологической службы Республики Казахстан // Статистические и аналитические материалы. - 2014.
- 8 Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д. ШОВ. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015-2021гг // Статистические и аналитические материалы). - 2021.
- 9 Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. «Қазақстан Республикасы онкологиялық қызметінің 2022 жылдық көрсеткіштері» // Статистикалық және сараптамалық мәліметтер). «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год» (статистические и аналитические материалы). - Алматы, 2023. - 430 p.
- 10 Francis J.W.M., Saundh M., Parks R.M., Cheung K.L. Molecular Biomarker Expression in Window of Opportunity Studies for Oestrogen Receptor Positive Breast Cancer-A Systematic Review of the Literature. Cancers. - Basel, 2022. - Vol. 14, №20. - P. 15-24.
- 11 Bradley R., Braybrooke J., Gray R., Hills R., Liu Z., Peto R. et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials // Lancet Oncol. - 2021. - Vol. 19, №22(8). - P. 1139–1150.
- 12 Mitri Z., Constantine T., O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy // Chemother Res Pract. - 2012. - №1. - P. 743193.
- 13 Hammond M.E.H., Hayes D.F., Dowsett M., Allred D.C., Hagerty K.L.,

Badve S. et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer // J Clin Oncol. - 2010. - Vol. 28, №16. - P. 2784–2795.

14 Goddard K.A.B., Weinmann S., Richert-Boe K., Chen C., Bulkley J., Wax C. HER2 Evaluation and Its Impact on Breast Cancer Treatment Decisions // Public Health Genomics. - 2024. - Vol. 15, №1. - P. 11.

15 Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H. et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J Natl Compr Canc Netw. - 2022. - Vol. 20, №6. - P. 691–722.

16 Bradley R., Braybrooke J., Gray R., Hills R., Liu Z., Peto R. et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials // Lancet Oncol. - 2024. - Vol. 22, №8. - P. 1139–50.

17 Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S., Hank F., Paton V., Harm P.D. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 // N Engl J Med. - 2024. - Vol. 344, №11. - P. 783–792.

18 Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study // Lancet Oncol. - 2024. - Vol. 21, №4. - P. 519–530.

19 Palm C., Connolly C.E., Masser R., Padberg S.B., Karamitopoulou E., Simon Q. et al. Determining HER2 Status by Artificial Intelligence: An Investigation of Primary, Metastatic, and HER2 Low Breast Tumors // Diagnostics. - 2023. - Vol. 13, №1. - P. 19-27.

20 Gross D.J., Robboy S.J., Cohen M.B., Vernon L., Park J.Y., Crawford J.M. et al. Strong Job Market for Pathologists: Results From the 2021 College of American Pathologists Practice Leader Survey // Arch Pathol Lab Med. - 2024. - Vol. 147, №4. - P. 434–441.

21 Rozario S.Y., Sarkar M., Farlie M.K., Lazarus M.D. Responding to the healthcare workforce shortage: A scoping review exploring anatomical pathologists' professional identities over time // Anat Sci Educ. - 2024. - Vol. 17, №2. - P. 351–365.

22 Masuadi E.M., Mohamud M.S., Alhassan A.M., Alharbi K.G., Hilabi A.S., Alharbi F.A. et al. Factors and Determinants of Choosing Pathology as a Future Career: Results From a Multi-Institution Study // Cureus. - 2024. - Vol. 13, №6. - P. 15790.

23 Aeffner F., Zarella M.D., Buchbinder N., Bui M.M., Goodman M.R., Hartman D.J. et al. Introduction to digital image analysis in whole-slide imaging: A white paper from the digital pathology association // J Pathol Inform. - 2019. - Vol. 10, №1. - P. 19-24.

24 Aeffner F., Adissu H.A., Boyle M.C., Cardiff R.D., Hagendorn E., Hoenerhoff M.J. et al. Digital Microscopy, Image Analysis, and Virtual Slide Repository // ILAR J. - 2018. - Vol. 59, №1. - P. 66–79.

- 25 Rojo M.G., Bueno G., Slodkowska J. Review of imaging solutions for integrated quantitative immunohistochemistry in the Pathology daily practice // *Folia Histochem Cytobiol.* - 2009. - Vol. 47, №3. - P. 349–354.
- 26 Bast R.C.J., Lilja H., Urban N., Rimm D.L., Fritsche H., Gray J. et al. Translational crossroads for biomarkers. *Clin cancer Res // J Am Assoc Cancer Res.* - 2005. - Vol. 11, №17. - P. 6103–6108.
- 27 Shafi S., Kellough D.A., Lujan G., Satturwar S., Parwani A.V., Li Z. Integrating and validating automated digital imaging analysis of estrogen receptor immunohistochemistry in a fully digital workflow for clinical use // *J Pathol Inform.* - 2022. - Vol. 13. - P. 20-29.
- 28 Roshan N.M., Salehabadi S., Forooshani M.K., Nikoozadeh A. Accuracy of digital image analysis (Dia) of borderline human epidermal growth factor receptor (her2) immunohistochemistry in invasive ductal carcinoma // *Int J Cancer Manag.* - 2020. - Vol. 13, №9. - P. 1–8.
- 29 Fitzgerald J., Higgins D., Mazo Vargas C., Watson W., Mooney C., Rahman A. et al. Future of biomarker evaluation in the realm of artificial intelligence algorithms: Application in improved therapeutic stratification of patients with breast and prostate cancer // *J Clin Pathol.* - 2021. - Vol. 74, №7. - P. 429–434.
- 30 Imaging Data Commons. CRDC. - 2024
<https://datacommons.cancer.gov/repository/imaging-data-commons> 14.06.2023.
- 31 HER2-TUMOR-ROIS - The Cancer Imaging Archive (TCIA). - 2024
<https://www.cancerimagingarchive.net/collection/her2-tumor-rois/> 12.08.2023.
- 32 Digital Slide Archive (DSA). - 2024
<https://cancer.digitalslidearchive.org/#!/CDSA/acc/TCGA-OR-A5J1> 15.09.2023.
- 33 Bhalla S., Laganà A. Artificial Intelligence for Precision Oncology // *Adv Exp Med Biol.* - 2022. - Vol. 1361. - P. 249–268.
- 34 Yee N.S. Machine intelligence for precision oncology // *World J Transl Med.* - 2024. - Vol. 9, №1. - P. 1–10.
- 35 Berbís M.A., McClintock D.S., Bychkov A., Van der Laak J., Pantanowitz L., Lennerz J.K. et al. Computational pathology in 2030: a Delphi study forecasting the role of AI in pathology within the next decade // *eBioMedicine.* - 2024. - Vol. 88. - P. 16-29.
- 36 Raja B.S., Asghar S. Using health data repositories for developing clinical system software: a multi-objective fuzzy genetic approach. *IET Softw.* - 2024. - Vol. 14, №3. - P. 254–264.
- 37 Krishnan G., Singh S., Pathania M., Gosavi S., Abhishek S., Parchani A. et al. Artificial intelligence in clinical medicine: catalyzing a sustainable global healthcare paradigm // *Front Artif Intell.* - 2024. - №6. - P. 18-27.
- 38 Smetherman D., Golding L., Moy L., Rubin E. The Economic Impact of AI on Breast Imaging // *J Breast Imaging.* - 2024. - Vol. 4, №3. - P. 302–308.
- 39 Lauricella L.L., Pêgo-Fernandes P.M. Databases, big data and artificial intelligence: what healthcare professionals need to know about them // *Sao Paulo Med J.* - 2024. - Vol. 140, №6. - P. 737–738.

40 Об утверждении Концепции развития искусственного интеллекта на 2024 – 2029 годы - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2400000592> 16.02.2023.

41 Послание Главы государства Касым-Жомарта Токаева народу Казахстана — Официальный сайт Президента Республики Казахстан. - 2024 <https://www.akorda.kz/ru/poslanie-glavy-gosudarstva-kasym-zhomarta-tokaeva-narodu-kazahstana-183048> 16.03.2023.

42 Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1900000982> 14.02.2023.

43 Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023 – 2027 годы - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874> 16.09.2023.

44 Об утверждении Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2200000945> 17.09.2023.

45 Tanko N.M., Pignatelli M., DeFrances M.C., Dhir R. Navigating the challenges of establishing a new residency program in anatomic pathology based on the Accreditation Council for Graduate Medical Education International standards in the post-Soviet era Kazakhstan: strategies and successes // Acad Pathol. - 2024. - Vol. 11, №2. - P. 15-27.

46 Cancer Today. - 2024 <https://gco.iarc.who.int/today/en> 13.06.2023.

47 Gersten O., Wilmoth J.R. The Cancer Transition in Japan since 1951. Demogr Res. - 2023. - Vol. 7. - P. 271–306.

48 Grimm L.J., Avery C.S., Hendrick E. Benefits and Risks of Mammography Screening in Women Ages 40 to 49 Years // J Prim Care Community Health. - 2022. - Vol. 13. - P. 2150.

49 Green M., Raina V. Epidemiology, screening and diagnosis of breast cancer in the Asia-Pacific region: Current perspectives and important considerations // Asia Pac J Clin Oncol. - 2008. - Vol. 4, №3. - P. 5–13.

50 Leong S.P.L., Shen Z.Z., Liu T.J., Agarwal G., Tajima T., Paik N.S. et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? // World J Surg. - 2010. - Vol. 34, №10. - P. 2308–2324.

51 Fan L., Goss P.E., Strasser-Weippl K. Current Status and Future Projections of Breast Cancer in Asia // Breast Care. - Basel, 2023. - Vol. 10, №6. - P. 372–378.

52 Kazakhstan. The Global Cancer Observatory. Breast cancer incidence, age standardized (World) rates, 2020, all ages, Kazakhstan. - 2022 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf> 16.05.2023.

53 Shertaeva A., Ospanova D., Grjibovsky A., Shamsutdinova A., Rakhmetov N., Dushimova Z. et al. Study on Breast Cancer in Kazakhstan Using the Functional Time Series // Asian Pacific J Cancer Prev. - 2023. - Vol. 24, №3. - P. 1037–1046.

54 Zhunussova G., Omarbayeva N., Kaidarova D., Abdikerim S., Mit N.,

Kisselev I. et al. Determination of genetic predisposition to early breast cancer in women of Kazakh ethnicity // Oncotarget. - 2024. - Vol. 14. - P. 860.

55 Midlenko A., Mussina K., Zhakhina G., Sakko Y., Rashidova G., Saktashev B. et al. Prevalence, incidence, and mortality rates of breast cancer in Kazakhstan: data from the Unified National Electronic Health System, 2014–2019 // Front Public Heal. - 2023. - Vol. 11. - P. 16-27.

56 Igissin N., Toguzbayeva A., Khamidullina Z., Telmanova Z., Bilyalova Z., Kudaibergenova I. et al. Epidemiology of Breast Cancer Mortality in Kazakhstan, trends and Geographic Distribution // Asian Pac J Cancer Prev. - 2024. - Vol. 24, №10. - P. 3361.

57 Zabihi M., Islami M., Glushkova N., Altayeva A. Luminal B is the most common breast cancer subtype in patients of Almaty oncology center // Наука и Здравоохранение. Science Heal. - 2021. - Vol. 5, №21. - P. 93–100.

58 Shatkovskaya O., Kaidarova D., Dushimova Z., Sagi M., Abdrakhmanov R. Trends in incidence, molecular diagnostics, and treatment of patients with breast cancer in Kazakhstan, 2014-2019 // Oncol i Radiol Kazakhstan. - 2022. - Vol. 62, №4. - P. 16–23.

59 Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения - ИПС “Әділет”. - 2023 <https://adilet.zan.kz/rus/archive/docs/V090005918> 10.11.2023.

60 Кайдарова Д., Жылкайдарова А., Сактаганов М. Оценка влияния реализации маммографического скрининга на динамику эпидемиологических показателей рака молочной железы в казахстане // Вестник КазНМУ. - 2020. - №4. - С. 156–161.

61 Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований. - 2020. - №174 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572> 11.08.2023.

62 Magaki S., Hojat S.A., Wei B., So A., Yong W.H. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry // Methods Mol Biol. - 2022. - Vol. 1897. - P. 289–298.

63 Coons A.H., Creech H.J., Jones R.N. Immunological Properties of an Antibody Containing a Fluorescent Group // Proc Soc Exp Biol Med. - 1941. - Vol. 47, №2. - P. 200–202.

64 Lakhtakia R., Burney I. A Brief History of Breast Cancer: Part III - Tumour biology lays the foundation for medical oncology // Sultan Qaboos Univ Med J. - 2022. - Vol. 15, №1. - P. 34-38.

65 McCarty K.S.J., Szabo E., Flowers J.L., Cox E.B., Leight G.S., Miller L. et al. Use of a monoclonal anti-estrogen receptor antibody in the immunohistochemical evaluation of human tumors // Cancer Res. - 1986. - Vol. 46, №8. - P. 4244-4248.

66 Gatalica Z., Feldman R., Vranić S., Spetzler D. Immunohistochemistry-Enabled Precision Medicine // Cancer Treat Res. - 2019. - Vol. 178. - P. 111–135.

67 Turashvili G., Brogi E. Tumor Heterogeneity in Breast Cancer // Front Med.

- 2017. - Vol. 4. - P. 227.

68 Hähnel R., Woodings T., Vivian A.B. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer // *Cancer*. - 1979. - Vol. 44, №2. - P. 671–675.

69 Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis // *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. - 1998. - Vol. 11, №2. - P. 155–168.

70 Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rutgers E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. - 2022. - Vol. 26, №5. - P. 8–30.

71 Gao J.J., Swain S.M. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review // *Oncologist*. - 2018. - Vol. 23, №5. - P. 556–565.

72 Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I.T. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. - 2022. - Vol. 30, №8. - P. 1194–1220.

73 Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013 // *Ann Oncol*. - 2013. - Vol. 24, №9. - P. 2206–2223.

74 Inwald E.C., Koller M., Klinkhammer-Schalke M., Zeman F., Hofstädter F., Gerstenhauer M. et al. 4-IHC classification of breast cancer subtypes in a large cohort of a clinical cancer registry: use in clinical routine for therapeutic decisions and its effect on survival // *Breast Cancer Res Treat*. - 2015. - Vol. 153, №3. - P. 647–658.

75 Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., McKernin S.E., Carey L.A., Fitzgibbons P.L. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update // *J Clin Oncol*. - 2020. - Vol. 38, №12. - P. 1346–1366.

76 Wolff A.C., McShane L.M., Hammond M.E.H., Allison K.H., Fitzgibbons P., Press M.F. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update // *Arch Pathol Lab Med*. - 2022. - Vol. 142, №11. - P. 1364–1382.

77 Ronchi A., Pagliuca F., Zito Marino F., Accardo M., Cozzolino I., Franco R. Current and potential immunohistochemical biomarkers for prognosis and therapeutic stratification of breast carcinoma // *Semin Cancer Biol*. - 2022. - Vol. 72. - P. 114–222.

78 Banin Hirata B.K., Oda J.M.M., Losi Guembarovski R., Ariza C.B., de Oliveira C.E.C., Watanabe M.A.E. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior // *Dis Markers*. - 2014. - Vol. 51. - P. 3158.

79 Farrar M.C., Jacobs T.F. Tamoxifen. - Island, 2022. - 140 p.

80 Dowsett M., Allred C., Knox J., Quinn E., Salter J., Wale C. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial // *J Clin Oncol Off J Am Soc*

Clin Oncol. - 2008. - Vol. 26, №7. - P. 1059–1065.

81 Fusco N., Ragazzi M., Sajjadi E., Venetis K., Piciotti R., Morganti S. et al. Assessment of estrogen receptor low positive status in breast cancer: Implications for pathologists and oncologists // Histol Histopathol. - 2021. - Vol. 36, №12. - P. 1235–1245.

82 Hammond M.E.H., Hayes D.F., Dowsett M., Allred D.C., Hagerty K.L., Badve S. et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer // J Clin Oncol. - 2022. - Vol. 28, №16. - P. 2784–2795.

83 Noordhoek I., de Groot A.F., Cohen D., Liefers G.J., Portielje J.E.A., Kroep J.R. Higher ER load is not associated with better outcome in stage 1-3 breast cancer: a descriptive overview of quantitative HR analysis in operable breast cancer // Breast Cancer Res Treat. - 2022. - Vol. 176, №1. - P. 27–36.

84 Burstein H.J. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer // N Engl J Med. - 2022. - Vol. 383, №26. - P. 2557–2570.

85 Utsumi T., Kobayashi N., Hikichi M., Ushimado K., Kuroda M. Negative progesterone receptor status correlates with increased risk of breast cancer recurrence in luminal B HER2-positive and -negative subtypes // Fujita Med J. - 2022. - Vol. 7, №4. - P. 130–135.

86 Diana A., Carlino F., Buono G., Antoniol G., Famiglietti V., De Angelis C. et al. Prognostic Relevance of Progesterone Receptor Levels in Early Luminal-Like HER2 Negative Breast Cancer Subtypes: A Retrospective Analysis // Front Oncol. - 2022. - Vol. 12. - P. 16-24.

87 Ono M., Tsuda H., Yoshida M., Shimizu C., Kinoshita T., Tamura K. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Expression in Estrogen-Receptor Positive, HER2-Negative, Node-Negative Invasive Breast Cancer With a Low Ki-67 Labeling Index // Clin Breast Cancer. - 2017. - Vol. 17, №1. - P. 41–47.

88 Macdonald-Obermann J.L., Pike L.J. Allosteric regulation of epidermal growth factor (EGF) receptor ligand binding by tyrosine kinase inhibitors // J Biol Chem. - 2018. - Vol. 293, №35. - P. 13401–13414.

89 Gupta R., Gupta S., Antonios B., Ghimire B., Jindal V., Deol J. et al. Therapeutic landscape of advanced HER2-positive breast cancer in 2022 // Med Oncol. - 2022. - Vol. 39, №12. - P. 258.

90 Ménard S., Pupa S.M., Campiglio M., Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer // Oncogene. - 2022. - Vol. 22, №42. - P. 6570–6578.

91 Burstein H.J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers // N Engl J Med. - 2022. - Vol. 353, №16. - P. 1652–1654.

92 Iqbal N., Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications // Mol Biol Int. - 2022. - Vol. 14. - P. 1–9.

93 Voigtlaender M., Schneider-Merck T., Trepel M. Lapatinib. Recent Results // Cancer Res. - 2022. - Vol. 211. - P. 19–44.

- 94 Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* - 2022. - Vol. 377, №2. - P. 122–131.
- 95 Ahn S., Woo J.W., Lee K., Park S.Y. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation // *J Pathol Transl Med.* - 2022. - Vol. 54, №1. - P. 34–44.
- 96 Lu F., Zhou T., Liu Y., Song L., Zhang B., Li Y. Application of Fluorescence in Situ Hybridization Assisted by Fluorescence Microscope in Detection of Her2 Gene in Breast Cancer Patients // *Contrast Media Mol Imaging.* - 2022. - Vol. 2. - P. 22.
- 97 Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update // *J Clin Oncol.* - 2022. - Vol. 31, №31. - P. 3997–4013.
- 98 Hariri N., Zare S., Murphy J., Fadare O. Cost-effectiveness of a Dual (Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization) HER2/neu Testing Strategy on Invasive Breast Cancers // *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* - 2022. - Vol. 29, №1. - P. 42–48.
- 99 Kay E.W., Walsh C.J.B., Cassidy M., Curran B., Leader M. C-erbB-2 immunostaining: problems with interpretation // *J Clin Pathol.* - 2024. - Vol. 47, №9. - P. 816–822.
- 100 Tubbs R.R., Pettay J.D., Roche P.C., Stoler M.H., Jenkins R.B., Grogan T.M. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message // *J Clin Oncol.* - 2024. - Vol. 19, №10. - P. 2714–2721.
- 101 Rhodes A., Jasani B., Anderson E., Dodson A.R., Balaton A.J. Evaluation of HER-2/neu immunohistochemical assay sensitivity and scoring on formalin-fixed and paraffin-processed cell lines and breast tumors: a comparative study involving results from laboratories in 21 countries // *Am J Clin Pathol.* - 2024. - Vol. 118, №3. - P. 408–417.
- 102 Grassini D., Cascardi E., Sarotto I., Annaratone L., Sapino A., Berrino E. et al. Unusual Patterns of HER2 Expression in Breast Cancer: Insights and Perspectives // *Pathobiology.* - 2024. - Vol. 89, №5. - P. 278–296.
- 103 Nitta H., Kelly B.D., Allred C., Jewell S., Banks P., Dennis E. et al. The assessment of HER2 status in breast cancer: the past, the present, and the future // *Pathol Int.* - 2016. - Vol. 66, №6. - P. 313–324.
- 104 Rosa M., Khazai L. Comparison of HER2 testing among laboratories: Our experience with review cases retested at Moffitt Cancer Center in a two-year period // *Breast J.* - 2024. - Vol. 24, №2. - P. 139–147.
- 105 Robbins C.J., Fernandez A.I., Han G., Wong S., Harigopal M., Podoll M. et al. Multi-institutional Assessment of Pathologist Scoring HER2 Immunohistochemistry // *Mod Pathol.* - 2024. - Vol. 36, №1. - P. 100032.
- 106 Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., Hagerty K.L., Allred D.C.,

Cote R.J. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // J Clin Oncol. - 2024. - Vol. 25, №1. - P. 118–145.

107 Polley M.Y.C., Leung S.C.Y., Gao D., Mastropasqua M.G., Zabaglo L.A., Bartlett J.M.S. et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring // Mod Pathol. - 2022. - Vol. 28, №6. - P. 778–786.

108 Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential // Lancet Oncol. - 2022. - Vol. 11, №2. - P. 174–183.

109 Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group // J Natl Cancer Inst. - 2022. - Vol. 103, №22. - P. 1656–1664.

110 Reinert T., de Souza A.B.A., Sartori G.P., Obst F.M., Barrios C.H. Highlights of the 17th St Gallen International Breast Cancer Conference 2021: customising local and systemic therapies // Ecancermedicalsecience. - 2021. - Vol. 15. - P. 1236.

111 Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M. et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer // Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. - 2015. - Vol. 26, №8. - P. 1533–1546.

112 Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S. et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group // J Natl Cancer Inst. - 2022. - Vol. 113, №7. - P. 808–819.

113 Lombardi A., Lazzeroni R., Bersigotti L., Vitale V., Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up // Breast cancer. - Dove Med Press, 2021. - Vol. 13. - P. 213–217.

114 Arima N., Nishimura R., Osako T., Okumura Y., Nakano M., Fujisue M. et al. Ki-67 index value and progesterone receptor status can predict prognosis and suitable treatment in node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative tumors // Oncol Lett. - 2022. - Vol. 17, №1. - P. 616–622.

115 Viale G., Hanlon Newell A.E., Walker E., Harlow G., Bai I., Russo L. et al. Ki-67 (30-9) scoring and differentiation of Luminal A- and Luminal B-like breast cancer subtypes // Breast Cancer Res Treat. - 2019. - Vol. 178, №2. - P. 451–458.

116 Xing F., Xie Y., Su H., Liu F., Yang L. Deep Learning in Microscopy Image Analysis: A Survey. IEEE Trans neural networks // Learn Syst. - 2018. - Vol. 29, №10. - P. 4550–4568.

117 Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A., Dombrowski Y., McArt D.G., Dunne P.D. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis // Sci Rep. - 2017. - Vol. 7, №1. - P. 18-29.

- 118 Hamilton P.W., Bankhead P., Wang Y., Hutchinson R., Kieran D., McArt D.G. et al. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research // *Methods*. - 2014. - Vol. 70, №1. - P. 59–73.
- 119 Bera K., Schalper K.A., Rimm D.L., Velcheti V., Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology // *Nat Rev Clin Oncol*. - 2022. - Vol. 16, №11. - P. 703–715.
- 120 Bian Z., Guo C., Jiang S., Zhu J., Wang R., Song P. et al. Autofocusing technologies for whole slide imaging and automated microscopy // *J Biophotonics*. - 2020. - Vol. 13, №12. - P. 202.
- 121 Escobar Díaz Guerrero R., Carvalho L., Bocklitz T., Popp J., Oliveira J.L. Software tools and platforms in Digital Pathology: a review for clinicians and computer scientists // *J Pathol Inform*. - 2022. - Vol. 13. - P. 100103.
- 122 Loughrey M.B., Bankhead P., Coleman H.G., Hagan R.S., Craig S., McCorry A.M.B. et al. Validation of the systematic scoring of immunohistochemically stained tumour tissue microarrays using QuPath digital image analysis // *Histopathology*. - 2018. - Vol. 73, №2. - P. 327–338.
- 123 Bankhead P., Fernández J.A., McArt D.G., Boyle D.P., Li G., Loughrey M.B. et al. Integrated tumor identification and automated scoring minimizes pathologist involvement and provides new insights to key biomarkers in breast cancer // *Lab Invest*. - 2018. - Vol. 98, №1. - P. 15–26.
- 124 Niazi M.K.K., Parwani A.V., Gurcan M.N. Digital pathology and artificial intelligence // *Lancet Oncol*. - 2019. - Vol. 20, №5. - P. 253–261.
- 125 Ahn J.S., Shin S., Yang S.A., Park E.K., Kim K.H., Cho S.I. et al. Artificial Intelligence in Breast Cancer Diagnosis and Personalized Medicine // *J Breast Cancer*. - 2024. - Vol. 26, №5. - P. 405.
- 126 Soliman A., Li Z., Parwani A.V. Artificial intelligence's impact on breast cancer pathology: a literature review // *Diagn Pathol*. - 2024. - Vol. 19, №1. - P. 1–18.
- 127 Rakha E.A., Vougas K., Tan P.H. Digital Technology in Diagnostic Breast Pathology and Immunohistochemistry // *Pathobiology*. - 2024. - Vol. 89, №5. - P. 334–342.
- 128 Gándara-Cortes M., Vázquez-Boquete Á., Fernández-Rodríguez B., Viaño P., Ínsua D., Seoane-Seoane A. et al. Breast cancer subtype discrimination using standardized 4-IHC and digital image analysis // *Virchows Arch*. - 2018. - Vol. 472, №2. - P. 195–203.
- 129 Pantanowitz L., Farahani N., Parwani A. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives // *Pathol Lab Med Int*. - 2022. - Vol. 23. - P. 18-29.
- 130 Abubakar M., Figueroa J., Ali H.R., Blows F., Lissowska J., Caldas C. et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol* // *J United States Can Acad Pathol Inc*. - 2019. - Vol. 32, №9. - P. 1244–1256.
- 131 Abubakar M., Orr N., Daley F., Coulson P., Ali H.R., Blows F. et al. Prognostic value of automated KI67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation

of 8088 patients from 10 study groups // *Breast Cancer Res.* - 2022. - Vol. 18, №1. - P. 10-24.

132 Zilenaite D., Rasmusson A., Augulis R., Besusparis J., Laurinaviciene A., Plancoulaine B. et al. Independent Prognostic Value of Intratumoral Heterogeneity and Immune Response Features by Automated Digital Immunohistochemistry Analysis in Early Hormone Receptor-Positive Breast Carcinoma // *Front Oncol.* - 2020. - Vol. 10. - P. 950.

133 Hall P.S., Smith A., Hulme C., Vargas-Palacios A., Makris A., Hughes-Davies L. et al. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial. Value Heal // *J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* - 2017. - Vol. 20, №10. - P. 1311–1318.

134 Erber R., Angeloni M., Stöhr R., Lux M.P., Ulbrich-Gebauer D., Pelz E. et al. Molecular Subtyping of Invasive Breast Cancer Using a PAM50-Based Multigene Expression Test-Comparison with Molecular-Like Subtyping by Tumor Grade/Immunohistochemistry and Influence on Oncologist's Decision on Systemic Therapy in a Real-World Setting // *Int J Mol Sci.* - 2022. - Vol. 23, №15. - P. 19-23.

135 Tewary S., Mukhopadhyay S. HER2 Molecular Marker Scoring Using Transfer Learning and Decision Level Fusion // *J Digit Imaging.* - 2022. - Vol. 34, №3. - P. 667–677.

136 Tewary S., Arun I., Ahmed R., Chatterjee S., Mukhopadhyay S. AutoIHC-Analyzer: computer-assisted microscopy for automated membrane extraction/scoring in HER2 molecular markers // *J Microsc.* - 2021. - Vol. 281, №1. - P. 87–96.

137 Saha M., Chakraborty C. Her2Net: A deep framework for semantic segmentation and classification of cell membranes and nuclei in breast cancer evaluation // *IEEE Trans Image Process.* - 2018. - Vol. 27, №5. - P. 2189–2200.

138 Kabakçı K.A., Çakır A., Türkmen İ., Töreyn B.U., Çapar A. Automated scoring of CerbB2/HER2 receptors using histogram based analysis of immunohistochemistry breast cancer tissue images // *Biomed Signal Process Control.* - 2021. - Vol. 69. - P. 16-23.

139 Qaiser T., Mukherjee A., Reddy P.B.C., Munugoti S.D., Tallam V., Pitkääho T. et al. HER2 challenge contest: a detailed assessment of automated HER2 scoring algorithms in whole slide images of breast cancer tissues // *Histopathology.* - 2022. - Vol. 72, №2. - P. 227–38.

140 Datasets. - 2024 <https://spacing.itu.edu.tr/itu-med-datasets> 16.09.2023.

141 Tuominen V.J., Ruotoistenmäki S., Viitanen A., Jumppanen M., Isola J. ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and Ki-67 // *Breast Cancer Res.* - 2010. - Vol. 12, №4. - P. 56.

142 Rimm D.L., Leung S.C.Y., McShane L.M., Bai Y., Bane A.L., Bartlett J.M.S. et al. An international multicenter study to evaluate reproducibility of automated scoring for assessment of Ki67 in breast cancer // *Mod Pathol.* - 2019. - Vol. 32, №1. - P. 59–69.

143 Acs B., Pelekanou V., Bai Y., Martinez-Morilla S., Toki M., Leung S.C.Y.

et al. Ki67 reproducibility using digital image analysis: an inter-platform and inter-operator study // *Lab Invest.* - 2022. - Vol. 99, №1. - P. 107–117.

144 Koopman T., Buikema H.J., Hollema H., de Bock G.H., van der Vegt B. Digital image analysis of Ki67 proliferation index in breast cancer using virtual dual staining on whole tissue sections: clinical validation and inter-platform agreement // *Breast Cancer Res Treat.* - 2018. - Vol. 169, №1. - P. 33–42.

145 Aggarwal R., Sounderajah V., Martin G., Ting D.S.W., Karthikesalingam A., King D. et al. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *npj // Digit Med.* - 2024. - Vol. 4, №1. - P. 1–23.

146 Tafavvoghi M., Bongo L.A., Shvetsov N., Busund L.T.R., Møllersen K. Publicly available datasets of breast histopathology H&E whole-slide images: A scoping review // *J Pathol Inform.* - 2024. - Vol. 15. - P. 100363.

147 Liu X., Faes L., Kale A.U., Wagner S.K., Fu D.J., Bruynseels A. et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Digit Heal.* - 2019. - Vol. 1, №6. - P. 271–297.

148 Langlotz C.P., Allen B., Erickson B.J., Kalpathy-Cramer J., Bigelow K., Cook T.S. et al. A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: From the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop // *Radiology.* - 2024. - Vol. 291, №3. - P. 781.

149 Kohli M.D., Summers R.M., Geis J.R. Medical Image Data and Datasets in the Era of Machine Learning-Whitepaper from the 2016 C-MIMI Meeting Dataset Session // *J Digit Imaging.* - 2024. - Vol. 30, №4. - P. 392.

150 Gibson E., Hu Y., Huisman H.J., Barratt D.C. Designing image segmentation studies: Statistical power, sample size and reference standard quality // *Med Image Anal.* - 2017. - Vol. 42. - P. 44–59.

151 Moreno-Barea F.J., Jerez J.M., Franco L. Improving classification accuracy using data augmentation on small data sets // *Expert Syst Appl.* - 2020. - Vol. 161. - P. 113696.

152 Acs B., Rantalainen M., Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology // *J Intern Med.* - 2020. - Vol. 288, №1. - P. 62–81.

153 Madabhushi A., Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities // *Med Image Anal.* - 2016. - Vol. 33. - P. 170–175.

154 Shao J., Ma J., Zhang Q., Li W., Wang C. Predicting gene mutation status via artificial intelligence technologies based on multimodal integration (MMI) to advance precision oncology // *Semin Cancer Biol.* - 2023. - Vol. 91. - P. 1–15.

155 Farahmand S., Fernandez A.I., Ahmed F.S., Rimm D.L., Chuang J.H., Reisenbichler E. et al. Deep learning trained on hematoxylin and eosin tumor region of Interest predicts HER2 status and trastuzumab treatment response in HER2+ breast cancer // *Mod Pathol.* - 2024. - Vol. 35, №1. - P. 44–51.

156 Hacking S.M., Yakirevich E., Wang Y. From Immunohistochemistry to New Digital Ecosystems: A State-of-the-Art Biomarker Review for Precision Breast Cancer

Medicine // Cancers. - 2022. - Vol. 14. - P. 3469.

157 Anglade F., Milner D.A., Brock J.E. Can pathology diagnostic services for cancer be stratified and serve global health? // Cancer. - 2024. - Vol. 126, №10. - P. 2431–2438.

158 Weinstein R.S., Graham A.R., Lian F., Brauhut B.L., Barker G.R., Krupinski E.A. et al. Reconciliation of diverse telepathology system designs. Historic issues and implications for emerging markets and new applications // APMIS. - 2024. - Vol. 120, №4. - P. 256–275.

159 Bychkov A., Schubert M. Constant Demand, Patchy Supply // The Pathologist. - 2024. - №1. - P. 18–27.

160 USCAP 2022 Abstracts: Quality and Patient Safety (1249-1299) // Mod Pathol. - 2024. - Vol. 35. - P. 1473–1522.

161 Jajosky R.P., Banks M., Jajosky A.N. Concerns about the pathology job market dominate a popular online pathology forum and likely deterred American medical students from pursuing pathology residency // Heliyon. - 2024. - Vol. 5, №9. - P. 2400.

162 Märkl B., Füzesi L., Huss R., Bauer S., Schaller T. Number of pathologists in Germany: comparison with European countries, USA, and Canada // Virchows Arch. - 2024. - Vol. 478, №2. - P. 335.

163 Thorpe A., Al-Jafari M., Allen D., Carr R., Helliwell T., Sanders S. Guidelines on staffing and workload for histopathology and cytopathology departments (3rd edition) Unique document number G107 Document name Guidelines on staffing and workload for histopathology and cytopathology departments. - 2012 <https://www.rcpath.org> 12.05.2023.

164 Smith S.M., Liauw D., Dupee D., Barbieri A.L., Olson K., Parkash V. Burnout and Disengagement in Pathology: A Prepandemic Survey of Pathologists and Laboratory Professionals // Arch Pathol Lab Med. - 2024. - Vol. 147, №7. - P. 808–816.

165 Mazzoleni G., Barbareschi M., Basciu M., Fassinato D., Vian P., Vittadello F. et al. National survey of anatomical pathology centres in Italy: the questionnaire // Pathologica. - 2019. - Vol. 111, №1. - P. 4–12.

166 Quera A., Torres-Padrosa V., Nieto Ortiz A. Analysis of the workload in medical time according to the degree of complexity of the samples and proposal of an algorithm for the equitable distribution of the workload in an anatomic pathology department // Rev Esp Patol. - 2024. - Vol. 57, №2. - P. 77–83.

167 Cheung C.C., Torlakovic E.E., Chow H., Snover D.C., Asa S.L. Modeling complexity in pathologist workload measurement: the Automatable Activity-Based Approach to Complexity Unit Scoring (AABACUS) // Mod Pathol. - 2015. - Vol. 28, №3. - P. 324–339.

168 Garcia E., Kundu I., Kelly M., Soles R., Mulder L., Talmon G.A. The American Society for Clinical Pathology's Job Satisfaction, Well-Being, and Burnout Survey of Pathologists // Am J Clin Pathol. - 2020. - Vol. 153, №4. - P. 435–448.

169 Мамедович Г.Г., Викторovich М.С., Юрьевна А.Н., Викторовна М.И.

Нормирование труда врачей на основе штатных нормативов (на примере врачей-патологоанатомов) // *Acta Biomed Sci.* - 2017. - Vol. 2, №4. - P. 116.

170 The Level 4 Equivalent (L4E) unit <https://www.cap-acp.org/wkload.php> 16.05.2023.

171 HOME. ipath. - 2024 <https://www.ipathnetwork.org/> 16.09.2023.

172 Brauchli K., Oberholzer M. The iPath telemedicine platform // *J Telemed Telecare.* - 2005. - №2. - P. 18-23.

173 Feroz A., Mohammed Feroz T.P., Bastian T.S., Selvamani M. Telepathology: An update on applications, latest advances, and current status in Indian scenario // *Journal of cancer research and therapeutics. NLM (Medline).* - 2020. - Vol. 16. - P. 703–707.

174 Desai S., Patil R., Chinoy R., Kothari A., Ghosh T.K., Chavan M. et al. Experience with telepathology at a tertiary cancer centre and a rural cancer hospital // *Natl Med J India.* - 2004. - Vol.17, №1. - P. 17–19.

175 Miziara R.A., Maesaka J.Y., Matsumoto D.R.M., Penteado L., Anacleto AAD.S., Accorsi T.A.D. et al. Teleoncology Orientation of Low-Income Breast Cancer Patients during the COVID-19 Pandemic: Feasibility and Patient Satisfaction // *Rev Bras Ginecol e Obstet.* - 2021. - Vol. 43, №11. - P. 840–846.

176 Qaddoumi I., Musharbash A., Elayyan M., Mansour A., Al-Hussaini M., Drake J. et al. Closing the survival gap: Implementation of medulloblastoma protocols in a low-income country through a twinning program // *Int J Cancer.* - 2008. - Vol. 122, №6. - P. 1203–1206.

177 Wilimas J.A., Wilson M.W., Haik B.G., Barnoya M., Fu L., Castellanos M. et al. Development of retinoblastoma programs in Central America // *Pediatr Blood Cancer.* - 2009. - Vol. 53, №1. - P. 42–46.

178 Yousef Y.A., Al-Nawaiseh I., Mehیار M., Sultan I., Al-Hussaini M., Jaradat I. et al. How Telemedicine and Centralized Care Changed the Natural History of Retinoblastoma in a Developing Country: Analysis of 478 Patients // *Ophthalmology.* - 2021. - Vol. 128, №1. - P. 130–137.

179 Shinohara S., Bychkov A., Munkhdelger J., Kuroda K., Yoon H.S., Fujimura S. et al. Substantial improvement of histopathological diagnosis by whole-slide image-based remote consultation // *Virchows Arch.* - 2022. - Vol. 481, №2. - P. 295–305.

180 Weinstein R.S., Descour M.R., Liang C., Bhattacharyya A.K., Graham A.R., Davis J.R. et al. Telepathology overview: From concept to implementation // *Hum Pathol.* - 2001. - Vol. 32, №12. - P. 1283–1299.

181 Gutman D.A., Cobb J., Somanna D., Park Y., Wang F., Kurc T. et al. Cancer Digital Slide Archive: an informatics resource to support integrated in silico analysis of TCGA pathology data // *J Am Med Inform Assoc.* - 2013. - Vol. 20, №6. - P. 1091–1098.

182 Digital Slide Archive (DSA). - 2024 <https://cancer.digitalslidearchive.org/#!/CDSA/acc/TCGA-OR-A5J1> 16.02.2023.

183 Gutman D.A., Cobb J., Somanna D., Park Y., Wang F., Kurc T. et al. Cancer Digital Slide Archive: an informatics resource to support integrated in silico analysis

of TCGA pathology data // J Am Med Inform Assoc. - 2024. - Vol. 20, №6. - P. 1091–1098.

184 Welcome to The Cancer Imaging Archive - The Cancer Imaging Archive (TCIA). - 2024 <https://www.cancerimagingarchive.net/> 16.09.2023.

185 Abe H., Kurose Y., Takahama S., Kume A., Nishida S., Fukasawa M. et al. Development and multi-institutional validation of an artificial intelligence-based diagnostic system for gastric biopsy // Cancer Sci. - 2022. - Vol. 113, №10. - P. 3608–3617.

186 Singh A., Paruthy S.B., Belsariya V., Chandra J.N., Singh S.K., Manivasagam S.S. et al. Revolutionizing Breast Healthcare: Harnessing the Role of Artificial Intelligence // Cureus. - 2023. - №1. - P. 10-18.

187 Бюро национальной Статистики Агентства по Стратегическому развитию и реформам . Демографическая статистика РК. Численность населения РК по полу и отдельным возрастным группам <https://stat.gov.kz/official/industry/61/statistic/5> 14.06.2023.

188 Ahmad O., Boschi-Pinto C., Lopez Christopher A., Murray J., Lozano R., Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. - World Heal Organ, 2001. - 120 p.

189 Сушевич В.В. Расчет и определение репрезентативности показателей заболеваемости. - М., 2004. - 56 с.

190 Celentano D.D., Szklo M. (Moyses), Preceded by: Gordis L. Gordis epidemiology. - 2010. - 410 p.

191 Demographic statistics of the Republic of Kazakhstan. - 2020.

192 Об утверждении Методики расчета показателей смертности - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017555> 15.08.2023.

193 Disability-Adjusted Life Years (per 100,000 population). - 2024 <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/156> 15.09.2023.

194 Murray C.J.L., Lopez A.D., Organization W.H., Bank W., Health H.S. The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez. // World Health Organization. - 1996. - Vol. 4, №11. - P. 1241–1243.

195 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год - КазНИИОиР. - 2024 <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2021-god/> 13.02.2023.

196 Abbafati C., Machado D.B., Cislighi B., Salman O.M., Karanikolos M., McKee M. et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 //Lancet. - 2020. - Vol. 396, №10258. - P. 1160–1203.

197 Roth G.A., Abate D., Abate K.H., Abay S.M., Abbafati C., Abbasi N. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195

countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. - London; England, 2018. - Vol. 392, №10159. - P. 1736–1788.

198 Mathers C., Stevens G.A., Retno Mahanani W., Ma Fat D., Hogan D., Gretchen Stevens M.A. et al. Global Health Estimates Technical Paper. - 2000.

199 VizHub - GBD Results. - 2001.

200 Porst M., Lippe E., Von der, Leddin J., Anton A., Wengler A., Breitkreuz J. et al. The Burden of Disease in Germany at the National and Regional Level: Results in Terms of Disability-adjusted Life Years (DALY) from the BURDEN 2020 Study // *Dtsch Arztebl Int*. - 2022. - Vol. 119, №46. - P. 785.

201 Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. - 2021. - №372. - P. 16-22.

202 Owusu-Adjei M., Hayfron-Acquah J.Ben, Frimpong T., Abdul-Salaam G. Imbalanced class distribution and performance evaluation metrics: A systematic review of prediction accuracy for determining model performance in healthcare systems // *PLOS Digit Heal*. - 2023. - Vol. 2, №11. - P. 290.

203 Cabot J.H., Ross E.G. Evaluating prediction model performance // *Surgery*. - 2023. - Vol. 174, №3. - P. 723–736.

204 Classification: Accuracy. Machine Learning. Google for Developers. - 2024 <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/classification/accuracy> 11.05.2023.

205 Classification: Precision and Recall. Machine Learning. Google for Developers. - 2024 <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/classification/precision-and-recall> 18.06.2023.

206 Šimundić A.M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions // *EJIFCC*. - 2009. - Vol. 19, №4. - P. 203.

207 Sarsembayev A. LinkedIn. - 2024 https://www.linkedin.com/in/aidos-sarsembayev/?locale=ru_RU 12.03.2023.

208 Van der Laak J., Litjens G., Ciompi F. Deep learning in histopathology: the path to the clinic // *Nat Med*. - 2021. - Vol. 27, №5. - P. 775–784.

209 Ker J., Wang L., Rao J., Lim T. Deep Learning Applications in Medical Image Analysis // *IEEE Access*. - 2017. - Vol. 6. - P. 9375–9379.

210 Diab S.G., Elledge R.M., Clark G.M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer // *J Natl Cancer Inst*. - 2000. - Vol. 92, №7. - P. 550–556.

211 Koczkodaj P., Sulkowska U., Gotlib J., Mańczuk M. Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45+) // *Arch Med Sci*. - 2019. - Vol. 16, №1. - P. 146–156.

212 Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F., Dabbs D.J., Decker T., Eusebi V. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade // *Breast Cancer Res*. - 2010. - Vol. 12, №4. - P. 10-33.

213 Howlader N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A.G.

et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status // J Natl Cancer Inst. - 2014. - Vol. 106, №5. - P. 13-36.

214 Noone A.M., Cronin K.A., Altekruze S.F., Howlader N., Lewis D.R., Petkov V.I. et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992-2013 // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2017. - Vol. 26, №4. - P. 632–641.

215 Belachew E.B., Desta A.F., Gebremariam T.Y., Deneke D.B., Ashenafi S., Yeshe M.M. et al. Immunohistochemistry-derived subtypes of breast cancer distribution in four regions of Ethiopia // Front Endocrinol. - Lausanne, 2023. - Vol. 14. - P. 1250189.

216 Cong T.D., Thanh T.N., Phan Q.A.N., Thi A.P.H., Tran B.S.N., Vu Q.H.N. Correlation between HER2 Expression and Clinicopathological Features of Breast Cancer: A Cross- Sectional Study in Vietnam // Asian Pac J Cancer Prev. - 2020. - Vol. 21, №4. - P. 1135.

217 Yue Y., Liang J., Wu Y., Tong W., Li D., Cao X. et al. A Nomogram for Predicting Liver Metastasis of Lymph-Node Positive Luminal B HER2 Negative Subtype Breast Cancer by Analyzing the Clinicopathological Characteristics of Patients with Breast Cancer // Technol Cancer Res Treat. - 2022. - Vol. 21. - P. 11-24.

218 VizHub - GBD Compare. - 2024 <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> 01.02.2023.

219 Kassymbekova F., Glushkova N., Dunenova G., Kaidarova D., Kissimova-Skarbek K., Wengler A, et al. Burden of major cancer types in Almaty, Kazakhstan //Sci Rep. - 2024. - Vol. 14, №1. - P. 2-10.

220 Scottish Burden of Disease. - 2021.

221 Burden 2020 – RKI. - 2020.

222 Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. - 2018.

223 Dunenova G., Kalmataeva Z., Kaidarova D., Dauletbaev N., Semenova Y., Mansurova M. et al. The Performance and Clinical Applicability of HER2 Digital Image Analysis in Breast Cancer: A Systematic Review // Cancers. - Basel, 2024. - Vol. 16, №15. - P. 18-23.

224 Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews // Syst Rev. - 2016. - Vol. 5, №1. - P. 1–10.

225 Che Y., Ren F., Zhang X., Cui L., Wu H., Zhao Z. Immunohistochemical HER2 Recognition and Analysis of Breast Cancer Based on Deep Learning //Diagnostics. - 2023. - Vol. 13, №2. - P. 30-35.

226 Kabir S., Vranic S., Mahmood A., Saady R., Salman Khan M., Sarmun R., Alqahtani A. et al. The utility of a deep learning-based approach in Her-2/neu assessment in breast cancer // Expert Syst Appl. - 2024. - Vol. 238. - P. 957–4174.

227 Mirimoghaddam M.M., Majidpour J., Pashaei F., Arabalibeik H., Samizadeh E., Roshan N.M. et al. HER2GAN: Overcome the Scarcity of HER2 Breast Cancer Dataset Based on Transfer Learning and GAN Model // Clin Breast Cancer. - 2024. -

Vol. 24, №1. - P. 10-16.

228 Tewary S., Mukhopadhyay S. AutoIHCNet: CNN architecture and decision fusion for automated HER2 scoring // Appl Soft Comput. - 2022. - Vol. 119. - P. 108572.

229 Pham M.D., Balezo G., Tilmant C., Petit S., Salmon I., Hadj S. Ben et al. Interpretable HER2 scoring by evaluating clinical guidelines through a weakly supervised, constrained deep learning approach // Comput Med Imaging Graph. - 2023. - №108. - P. 13-24.

230 Yue M., Zhang J., Wang X., Yan K., Cai L., Tian K. et al. Can AI-assisted microscope facilitate breast HER2 interpretation? A multi-institutional ring study // Virchows Arch. - 2021. - Vol. 479, №3. - P. 443–449.

231 Wu S., Yue M., Zhang J., Li X., Li Z., Zhang H. et al. The Role of Artificial Intelligence in Accurate Interpretation of HER2 Immunohistochemical Scores 0 and 1+ in Breast Cancer // Mod Pathol. - 2023. - Vol. 36, №3. - P. 100054.

232 Cordova C., Muñoz R., Olivares R., Minonzio J.G., Lozano C., Gonzalez P. et al. HER2 classification in breast cancer cells: A new explainable machine learning application for immunohistochemistry // Oncol Lett. - 2023. - Vol. 25, №2. - P. 16-24.

233 Mukundan R. Analysis of Image Feature Characteristics for Automated Scoring of HER2 in Histology Slides // J Imaging. - 2019. - Vol. 5, №3. - P. 9–11.

234 Khameneh F.D., Razavi S., Kamasak M. Automated segmentation of cell membranes to evaluate HER2 status in whole slide images using a modified deep learning network // Comput Biol Med. - 2019. - Vol. 110. - P. 164–174.

235 Yim K., Park H.S., Kim D.M., Lee Y.S., Lee A. Image analysis of HER2 immunohistochemical staining of surgical breast cancer specimens // Yonsei Med J. - 2019. - Vol. 60, №2. - P. 158–162.

236 Koopman T., Buikema H.J., Hollema H., de Bock G.H., van der Vegt B. What is the added value of digital image analysis of HER2 immunohistochemistry in breast cancer in clinical practice? A study with multiple platforms // Histopathology. - 2019. - Vol. 74, №6. - P. 917–24.

237 Marcuzzo T., Giudici F., Ober E., Rizzardi C., Bottin C., Zanconati F. Her2 immunohistochemical evaluation by traditional microscopy and by digital analysis, and the consequences for FISH testing // Pathol Res Pract. - 2016. - Vol. 212, №10. - P. 911–918.

238 Yao Q., Hou W., Wu K., Bai Y., Long M., Diao X. et al. Using Whole Slide Gray Value Map to Predict HER2 Expression and FISH Status in Breast Cancer // Cancers. - Basel, 2022. - Vol. 14, №24. - P. 15-24.

239 Bórquez S., Pezoa R., Salinas L., Torres C.E. Uncertainty estimation in the classification of histopathological images with HER2 overexpression using Monte Carlo Dropout // Biomed Signal Process Control. - 2023. - Vol. 85. - P. 104864.

240 Vandenberghe M.E., Scott M.L.J., Scorer P.W., Söderberg M., Balcerzak D., Barker C. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer // Sci Rep. - 2017. - Vol. 7. - P. 1–11.

241 Pedraza A., Gonzalez L., Deniz O., Bueno G. Deep Neural Networks for

HER2 Grading of Whole Slide Images with Subclasses Levels // Algorithms. - 2024. - Vol 17. - P. 97.

242 Shovon M.S.H., Mridha M.F., Hasib K.M., Alfarhood S., Safran M., Che D. Addressing Uncertainty in Imbalanced Histopathology Image Classification of HER2 Breast Cancer: An Interpretable Ensemble Approach With Threshold Filtered Single Instance Evaluation (SIE) // IEEE Access. - 2023. - Vol. 11. - P. 122–151.

243 Clouvel F. Comparison between standard and GAN-based data augmentation to improve chip pick classification. - 2020. - №1. - P. 16-24.

244 Tran N.T., Tran V.H., Nguyen N.B., Nguyen T.K., Cheung N.M. On Data Augmentation for GAN Training // IEEE Trans Image Process. - 2021. - Vol. 30. - P. 1882–1897.

245 Кодекс РК О здоровье народа и системе здравоохранения. - 2024 https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=34464437&show_di=1 15.08.2023.

246 Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021790> 12.08.2023.

247 Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100025167#z356> 11.05.2023.

248 О Здоровье народа и системе здравоохранения - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> 06.05.2023.

249 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 13 сентября 2018 года, №539 «Об утверждении основных направлений развития онкологической службы в Республике Казахстан на 2018-2022 годы и дорожной карты по реализации мероприятий Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы». - 2024 https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=37652504 15.06.2023.

250 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 мая 2010 года, №352 «Об утверждении Правил проведения телемедицинских консультаций, лекций, семинаров с использованием телекоммуникационных средств и проведения сеансов видеоконференцсвязи» (с изменениями и дополнениями от 30.03.2011 г.). - 2024 https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30757172&show_di=1 02.06.2023.

251 Об утверждении Правил проведения телемедицинских консультаций, лекций, семинаров с использованием телекоммуникационных средств и проведения сеансов видеоконференцсвязи - Actualis: Медицина. ВИП-версия. - 2024 <https://medruk.mcfr.kz/#/document/93/12980/> 06.09.2023.

252 Об утверждении требований к электронным информационным ресурсам для дистанционных медицинских услуг - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022751/history> 02.03.2023.

253 Постановление Правительства Республики Казахстан от 20 декабря 2016 года, №832 «Об утверждении единых требований в области информационно-коммуникационных технологий и обеспечения

информационной безопасности» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 25.02.2023 г.). - 2024
https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36091505&show_di=1 03.05.2023.

254 Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения, а также инструкций по их заполнению - ИПС “Әділет”. - 2024
<https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021579> 15.06.2023.

255 Рак молочной железы > Клинические протоколы МЗ РК - 2022 (Казахстан) > MedElement. - 2024 <https://diseases.medelement.com/disease/рак-молочной-железы-кп-рк-2022/17464> 11.05.2023.

256 Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021790> 11.02.2023.

257 Об утверждении минимальных нормативов обеспеченности регионов медицинскими работниками - ИПС “Әділет”. - 2024
<https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021679/history> 02.03.2023.

258 Анализ обеспеченности отрасли человеческими ресурсами, мониторинг кадровых ресурсов здравоохранения. - 2024 <https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-14/tsm> 03.02.2023.

259 Касымова Г., Гринберг В. Состояние патологоанатомической службы и проблемы дальнейшего развития на примере городского патологоанатомического бюро города Алматы // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. - №3. - С. 16-25.

260 Динамические ряды - Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. - 2024
<https://stat.gov.kz/ru/region/sko/dynamic-tables/1461/> 06.09.2023.

261 Об утверждении форм отчетной документации в области здравоохранения - ИПС “Әділет”. - 2024
<https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021879#z1502> 05.09.2023.

262 Об утверждении государственных общеобязательных стандартов и типовых профессиональных учебных программ по медицинским и фармацевтическим специальностям - ИПС “Әділет”. - 2024
<https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012007#z924> 11.08.2023.

263 Послевузовское образование в Республике Казахстан (На начало 2023-2024 учебного года). - 2024 <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/stat-edu-science-inno/publications/6388/#block-anchor-2> 02.03.2023.

264 Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018 – 2022 годы - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000395/links> 01.06.2023.

265 index @ qazhisto.com <https://qazhisto.com/> 01.04.2023.

266 Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023 – 2027 годы - ИПС “Әділет”. - 2024 <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874> 05.02.2023.

267 Закон Республики Казахстан от 21 мая 2013 года, №94-V «О

персональных данных и их защите» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 20.08.2024 г.), Закон Республики Казахстан от 21 мая 2013 года, №94-V «О персональных данных и их защите» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 20.08.2024 г.) - ПАРАГРАФ-WWW. - 2024 https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31396226&doc_id2=31396226#pos=3;-98&pos2=246;-

84&sdoc_params=text%3D%25D0%2597%25D0%2590%25D0%259A%25D0%259E%25D0%259D%2520%25D0%25A0%25D0%2595%25D0%25A1%25D0%259F%25D0%25A3%25D0%2591%25D0%259B%25D0%2598%25D0%259A%25D0%2598%2520%25D0%259A%25D0%2590%25D0%2597%25D0%2590%25D0%25A5%25D0%25A1%25D0%25A2%25D0%2590%25D0%259D%2520%25D0%259E%2520%25D0%25BF%25D0%25B5%25D1%2580%25D1%2581%25D0%25BE%25D0%25BD%25D0%25B0%25D0%25BB%25D1%258C%25D0%25BD%25D1%258B%25D1%2585%2520%25D0%25B4%25D0%25B0%25D0%25BD%25D0%25BD%25D1%258B%25D1%2585%2520%25D0%25B8%2520%25D0%25B8%25D1%2585%2520%25D0%25B7%25D0%25B0%25D1%2589%25D0%25B8%25D1%2582%25D0%25B5%26mode%3Dindoc%26topic_id%3D31396226%26spos%3D1%26tSynonym%3D1%26tShort%3D1%26tSuffix%3D1&sdoc_pos=1 05.01.2023.

268 Willemink M.J., Koszek W.A., Hardell C., Wu J., Fleischmann D., Harvey H. et al. Preparing Medical Imaging Data for Machine Learning // Radiology. - 2020. - Vol. 295, №1. - P. 4–15.

269 Original-ResNet-18-Architecture.png (850×229). - 2024 <https://www.researchgate.net/profile/Sajid-Iqbal-13/publication/336642248/figure/fig1/AS:839151377203201@1577080687133/Original-ResNet-18-Architecture.png> 04.08.2023.

270 He K., Zhang X., Ren S., Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition. - 2024 <http://image-net.org/challenges/LSVRC/2015/> 02.03.2023.

271 Flach R.N., Fransen N.L., Sonnen A.F.P., Nguyen T.Q., Breimer G.E., Veta M. et al. Implementation of Artificial Intelligence in Diagnostic Practice as a Next Step after Going Digital: The UMC Utrecht Perspective // Diagnostics. - 2022. - Vol. 12, №5. - P. 1042.

272 NPIC - National Pathology Imaging Co-operative. - 2024 <https://npic.ac.uk/> 01.05.2023.

273 Hoffman G.E. The Battle Against Quenching and Fading for Fluorescence: A Model of How to Evaluate the Fluorophore's Behavior // J Histochem Cytochem. - 2023. - Vol. 71, №7. - P. 409–410.

274 Community Jameel. - 2024 <https://www.communityjameel.org/innovations/mirai> 06.02.2023.

275 Robust artificial intelligence tools to predict future cancer. MIT News | Massachusetts Institute of Technology. - 2024 <https://news.mit.edu/2021/robust-artificial-intelligence-tools-predict-future-cancer-0128> 05.01.2023.

276 Rashid T.A., Majidpour J., Thinakaran R., Batumalay M., Dewi D.A., Hassan B.A. et al. NSGA-II-DL: Metaheuristic Optimal Feature Selection With Deep

Learning Framework for HER2 Classification in Breast Cancer // IEEE Access. - 2024.
- Vol. 12. - P. 38885–38898.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Авторские свидетельства

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2023 жылғы «30» қаңтар № 32121

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ДУНЕНОВА ГАУХАР АБУЕВНА, Глушкова Наталья Егоровна, Калматаева Жанна Амантаевна,
Сарсембаев Айдос Айдарович, Кайдарова Диляра Радиковна, Сатбаева Эльвира Болатовна

Авторлық құқық объектісі: ғылыми туынды

Объектінің атауы: Архитектура обеспечения цифрового анализа в иммуногистохимической диагностике
рака молочной железы

Объектіні жасаған күні: 25.01.2023

ҚР ҒҰЛПТЫҚ ЗІЯТКЕРЛІК МЕНШІК ИНСТИТУТЫ
Қазақстан Республикасының Ғылым және Инновациялар Агенттігі

Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/rz/saytiny>
"Авторлық құқық" Бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Н. Абулкаиров

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2024 жылғы «1» тамыз № 48772

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):

Дүпенова Гаухар Абуевна, Глушкова Наталья Егоровна, Сарсембаев Айдос Айдарович, Сатбаева Эльмира Болатовна, Калматаева Жанна Амантаевна, Кайдарова Диляра Радиковна

Авторлық құқық объектісі: деректер базасы

Объектінің атауы: HER2 Breast Cancer Digital Image Dataset (ADEL Dataset). (Dataset цифровых изображений HER2 рака молочной железы)

Объектіні жасаған күні: 11.03.2024



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 52072 от «2» декабря 2024 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
КАСЫМБЕКОВА ФАТИМА ДАУТОВНА, Глушкова Наталья Егоровна, Кайдарова Диляра Радиковна,
Жетписбаева Индира Армановна, Люсенов Расул Серикович, Дуненова Гаухар Абиевна

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Адаптированная методология изучения бремени онкологических заболеваний в
Республике Казахстан

Дата создания объекта: 02.05.2023



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения

ӨЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ
САҚТАУ ФАКУЛЬТЕТІ

ФАКУЛЬТЕТ МЕДИЦИНЫ
И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

08040 Алматы қаласы, көп-фариб атындағы 71
Тел: +7 (727) 3775453. Телерай: +7 (727) 3775453.

08040 Алматы қаласы, көп-фариб атындағы 71
Тел: +7 (727) 3775453. Телерай: +7 (727) 3775453.

20 19 жыл 04 - 04
№ 3727

АКТ
внедрения датасета (базы данных):
HER2 Breast Cancer Digital Image Dataset (ADEL Dataset).
Датасет цифровых изображений HER2 рака молочной железы.

Кафедра эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины факультета
медицины и здравоохранения КазНУ имени аль-Фараби
наименование организации

Наименование предложения: маркированный датасет цифровых изображений ИГХ
маркера HER2 рака молочной железы (n=419)

Авторы: Душенова Г.А., MD, MPH, Глушкова Н.Е., MD, PhD, Сарсембаев А.А., PhD,
Сатбаева Эльмира Болатовна, к.м.н., Калматаева Ж.А., д.м.н., профессор, Кайдарова Д.Р.,
д.м.н., профессор, академик.

Форма внедрения: внедрение маркированного датасета для поддержки
исследований в области онкологии, разработки и обучения алгоритмов машинного
обучения для автоматической диагностики и классификации рака молочной железы, а
также для образовательных целей.

Эффективность внедрения: Экспериментальное исследование цифрового анализа
HER2 на созданном датасете «ADEL Dataset», проведенное в рамках диссертационной
работы докторанта Душеновой Г.А., с использованием алгоритма машинного обучения,
продемонстрировало точность модели (Accuracy) в 75% в тестовой части датасета, с
наивысшими показателями точности (Precision 1.0) для класса HER2 «3+»
(полновысказательный статус HER2).

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: датасет
публикован по датасету «ADEL Dataset» в периодических научных изданиях, оформить
авторское свидетельство / патент на изобретение (полную модель).

Срок внедрения: 2024 год.

И. о. декана факультета
медицины и здравоохранения
КазНУ имени аль-Фараби

Исполнитель
Душенова Г.А.
+7 701 766 2680

к.м.н. С.Б. Калмаханов

013071

АКТ
внедрения проведения архитектуры обеспечения цифрового анализа в
иммуногистохимической диагностике рака молочной железы

Центр иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики
Алматынского онкологического центра

наименование организации

Наименование предложения: Архитектура обеспечения цифрового анализа в
иммуногистохимической диагностике рака молочной железы

Авторы метода: Душенова Г.А., Глушкова Н.Е., Калматаева Ж.А., Сарсембаев А.А.,
Кайдарова Д.Р., Сатбаева Э.Б.

Форма внедрения: В настоящее время данная архитектура служит основой для развития
и потенциальной реализации возможностей платформы QazHisto. Предложенная
архитектура обеспечения цифрового анализа в иммуногистохимической диагностике рака
молочной железы позволяет структурировать существующую практику использования
национального портала патоморфологических исследований, обеспечивая развитие
онкологической службы РК. Предложенная архитектура может служить основой для
реализации возможности хранить крупномасштабные библиотеки цифровых слайдов. Эти
библиотеки могут быть полезны для извлечения значимых идей для будущих клинических
исследований и доступным экспертам-патологам независимо от местоположения.
Внедрение сделано в рамках научной работы Душеновой Г.А.

Ответственные за внедрение от ИМИ АОЦ: заведующая центром
иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики АОЦ Сатбаева Э.Б.,
докторант PhD Душенова Г.А.

Эффективность внедрения: Предлагаемую архитектуру обеспечения цифрового анализа
в иммуногистохимической диагностике рака молочной железы и полученные данные
можно использовать на обучающих курсах для интернов, магистрантов и резидентов
медицинских образовательных учреждений, а также на курсах повышения квалификации
для врачей-патологоанатомов. Это обеспечит развитие среды IT-технологической поддержки в
области биомедицинских наук, а также повысит квалификацию специалистов в области
патоморфологии. Таким образом, внедрение данной архитектуры не только улучшит
доступ к данным, но и окажет значительное влияние на образование и подготовку
медицинских кадров.

Срок внедрения: с 2024 года

Ответственные за внедрение:
Заведующая центром иммуногистохимической
и молекулярно-генетической диагностики АОЦ,
Президент Правления
ОО «Сообщество онкопатологов г. Алматы»,
член ESP, ESMO,
Российского Общества Онкопатологов:

Исследователь, докторант PhD

013071

АКТ
внедрения проведения телеконсультаций биообразов опухолей в Казахстане на
примере использования платформы QazHisto

КТГП на ПВХ «Алматынская региональная многопрофильная клиника»
наименование организации

Наименование предложения: Проведение телеконсультаций биообразов опухолей в
Казахстане на примере использования платформы QazHisto

Авторы метода: Кайдарова Д.Р., Сатбаева Э.Б., Жылкайдарова А.Ж., Душенова Г.А.,
Касымбекова Ф.Д., Андросова О.Б., Жетписбаева И.А., Ковчегов И.О., Амарбаев Н.Б.,
Глушкова Н.Е.

Форма внедрения: Проведение телеконсультаций биообразов опухолей в Казахстане
путем использования платформы QazHisto, что позволяет расширить охват
патоморфологических услуг в регионах с дефицитом патоморфологов и предотвратить
прекращение предоставления услуг; получить второе мнение или провести консультацию
дополнительных специалистов в некоторых спорных или сложно диагностируемых
случаях. Телепатология способствует улучшению контроля над качеством исследований
даже на уровне отдельных патоморфологов, повышает компетенцию, повышает
профессиональный потенциал специалистов.

Внедрение сделано в рамках реализации Комплексного плана по борьбе с
онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы,
утвержденный постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023
года № 874, и научной работы Душеновой Г.А.

Ответственные за внедрение от КазНИИОнР: Руководитель отдела стратегического и
инвестиционного развития к.м.н. Жылкайдарова А.Ж., руководитель центра
морфологических исследований Амарбаев Н.Б., докторант PhD Душенова Г.А.

Ответственный за внедрение от КТГП на ПВХ «Алматынская региональная
многопрофильная клиника» Олжас С.И., директор

Эффективность внедрения: Развитие цифровой передачи данных с использованием
системы телепатологии и организация национального портала «QazHisto.com» позволит
сформировать базу данных для образовательных мероприятий по повышению
квалификации специалистов в патологии, цифровой патологии и телемедицине, а также
для экспериментальных работ с алгоритмами искусственного интеллекта, включая цифровой
анализ HER2 на клиническом маркированном датасете «ADEL Dataset».

Срок внедрения: с 2024 года

Ответственные за внедрение:

Руководитель отдела стратегического
и инвестиционного развития КазНИИОнР

Руководитель центра морфологических
исследований КазНИИОнР

Исследователь, докторант PhD

Директор КТГП на ПВХ
«Алматынская региональная
многопрофильная клиника»

013071

АКТ
внедрения проведения телеконсультаций биообразов опухолей в Казахстане на
примере использования платформы QazHisto

КТГП на ПВХ «Атырауский областной онкологический диспансер»
наименование организации

Наименование предложения: Проведение телеконсультаций биообразов опухолей в
Казахстане на примере использования платформы QazHisto

Авторы метода: Кайдарова Д.Р., Сатбаева Э.Б., Жылкайдарова А.Ж., Душенова Г.А.,
Касымбекова Ф.Д., Андросова О.Б., Жетписбаева И.А., Ковчегов И.О., Амарбаев Н.Б.,
Глушкова Н.Е.

Форма внедрения: Проведение телеконсультаций биообразов опухолей в Казахстане
путем использования платформы QazHisto, что позволяет расширить охват
патоморфологических услуг в регионах с дефицитом патоморфологов и предотвратить
прекращение предоставления услуг; получить второе мнение или провести консультацию
дополнительных специалистов в некоторых спорных или сложно диагностируемых
случаях. Телепатология способствует улучшению контроля над качеством исследований
даже на уровне отдельных патоморфологов, повышает компетенцию, повышает
профессиональный потенциал специалистов.

Внедрение сделано в рамках реализации Комплексного плана по борьбе с онкологическими
заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы, утвержденный постановлением
Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874, и научной работы
Душеновой Г.А.

Ответственные за внедрение от КазНИИОнР: Руководитель отдела стратегического и
инвестиционного развития к.м.н. Жылкайдарова А.Ж., руководитель центра
морфологических исследований Амарбаев Н.Б., докторант PhD Душенова Г.А.

Ответственный за внедрение от КТГП на ПВХ «Атырауский областной
онкологический диспансер» Директор Сапарова Эльмира Карифуллаевна.

Эффективность внедрения: Развитие цифровой передачи данных с использованием
системы телепатологии и организация национального портала «QazHisto.com» позволит
сформировать базу данных для образовательных мероприятий по повышению
квалификации специалистов в патологии, цифровой патологии и телемедицине, а также
для экспериментальных работ с алгоритмами искусственного интеллекта, включая цифровой
анализ HER2 на клиническом маркированном датасете «ADEL Dataset».

Срок внедрения: с 2024 года

Ответственные за внедрение:

Руководитель отдела стратегического
и инвестиционного развития КазНИИОнР

Руководитель центра морфологических
исследований КазНИИОнР

Исследователь, докторант PhD

Директор КТГП на ПВХ «Атырауский
областной онкологический диспансер»

013071

АКТ
внедрения проведения телеконсультаций биообразцов опухолей в Казахстане на
примере использования платформы QazHisto

АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»
наименование организации

Наименование предложения: Проведение телеконсультаций биообразцов опухолей в Казахстане на примере использования платформы QazHisto

Авторы метода: Кайдарова Д.Р., Сатбаева Э.Б., Жылкайдарова А.Ж., Душенова Г.А., Касымбекова Ф.Д., Андреева О.Б., Жетписбаева И.А., Ковчегов И.О., Анарбаев Н.Б., Глушкова Н.Е.

Форма внедрения: Проведение телеконсультаций биообразцов опухолей в Казахстане путем использования платформы QazHisto, что позволяет расширить охват патологоанатомических услуг в регионах с дефицитом патологоанатомов и предотвратить прерывание предоставления услуг; получить второе мнение или провести консультацию дополнительных специалистов в некоторых спорных или сложно диагностируемых случаях. Телепатология способствует улучшению контроля над качеством исследований даже на уровне отдельных патологоанатомов, повышать компетенцию, повысить профессиональный потенциал специалистов.

Внедрение сделано в рамках реализации Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы, утвержденный постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874, и научной работы Душеновой Г.А.

Ответственные за внедрение от КазНИИОнР: Руководитель отдела стратегического и инвестиционного развития к.м.н. Жылкайдарова А.Ж., руководитель центра морфологических исследований Анарбаев Н.Б., докторант PhD Душенова Г.А.

Эффективность внедрения: Развитие цифровой передачи данных с использованием системы телепатологии и организации национального портала "QazHisto.com" позволит сформировать базу данных для образовательных мероприятий по повышению квалификации специалистов в патологии, цифровой патологии и телемедицине, а также для экспериментальных работ с алгоритмами искусственного интеллекта, включая цифровой анализ HER2 на клиническом маркированном датасете «ADEL Dataset».

Срок внедрения: с 2024 года

Ответственные за внедрение:

Руководитель отдела стратегического и инвестиционного развития КазНИИОнР  к.м.н. А. Жылкайдарова

Руководитель центра морфологических исследований КазНИИОнР  Н. Анарбаев

Исследователь, докторант PhD  Г. Душенова



АКТ
внедрения проведения телеконсультаций биообразцов опухолей в Казахстане на
примере использования платформы QazHisto

КТП на ПХВ «Павлодарский областной онкологический диспансер»
наименование организации

Наименование предложения: Проведение телеконсультаций биообразцов опухолей в Казахстане на примере использования платформы QazHisto

Авторы метода: Кайдарова Д.Р., Сатбаева Э.Б., Жылкайдарова А.Ж., Душенова Г.А., Касымбекова Ф.Д., Андреева О.Б., Жетписбаева И.А., Ковчегов И.О., Анарбаев Н.Б., Глушкова Н.Е.

Форма внедрения: Проведение телеконсультаций биообразцов опухолей в Казахстане путем использования платформы QazHisto, что позволяет расширить охват патологоанатомических услуг в регионах с дефицитом патологоанатомов и предотвратить прерывание предоставления услуг; получить второе мнение или провести консультацию дополнительных специалистов в некоторых спорных или сложно диагностируемых случаях. Телепатология способствует улучшению контроля над качеством исследований даже на уровне отдельных патологоанатомов, повышать компетенцию, повысить профессиональный потенциал специалистов.

Внедрение сделано в рамках реализации Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы, утвержденный постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874, и научной работы Душеновой Г.А.

Ответственные за внедрение от КазНИИОнР: Руководитель отдела стратегического и инвестиционного развития к.м.н. Жылкайдарова А.Ж., руководитель центра морфологических исследований Анарбаев Н.Б., докторант PhD Душенова Г.А.

Ответственный за внедрение от КТП на ПХВ «Павлодарский областной онкологический диспансер»: Заведующий патоморфологической лабораторией Черныков С.С.

Эффективность внедрения: Развитие цифровой передачи данных с использованием системы телепатологии и организации национального портала "QazHisto.com" позволит сформировать базу данных для образовательных мероприятий по повышению квалификации специалистов в патологии, цифровой патологии и телемедицине, а также для экспериментальных работ с алгоритмами искусственного интеллекта, включая цифровой анализ HER2 на клиническом маркированном датасете «ADEL Dataset».

Срок внедрения: с 2024 года

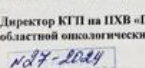
Ответственные за внедрение:

Руководитель отдела стратегического и инвестиционного развития КазНИИОнР  к.м.н. А. Жылкайдарова

Руководитель центра морфологических исследований КазНИИОнР  Н. Анарбаев

Исследователь, докторант PhD  Г. Душенова

Директор КТП на ПХВ «Павлодарский областной онкологический диспансер»  М.К. Сулейменов



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В 1 – Основные характеристики включенных исследований

Автор	Краткое представление автоматического метода классификации HER2	Датасет	Общее количество случаев в датасете /Количество случаев в каждом классе	Характеристики метода ИИ	Критерии точности оценки	Основные находки	Ограничения
1	2	3	4	5	6	7	8
Kabir, 2024 [227]	Три ключевых этапа: классификатор участков (патча) опухоли, классификатор оценок HER2 на уровне патча и классификатор оценок на уровне WSI.	Публичный (Warwick)	86 WSI (77 в финале) /6641 патчей (0) 9 (1) 11 (2) 36 (3) 21	Модели ГО (DenseNet201, GoogleNet, MobileNet, Vision Transformer—ViTs)	Точность (Accuracy): ViTs: 92.6% (классификатор патча опухоли); классификатор оценок HER2 на уровне патча: The RF: 91.15% (4 класса, патчи), 88% (4 класса, WSI); 96% (3 класса, WSI); DenseNet201: 96.17%	Аннотированный (annotated) датасет (50 WSI); Внутренняя валидация; Эталонные данные (Ground truth): оценка 2 патологов	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.
Bórquez, 2023 [240]	Классификация на уровне патчей с различными скоростями выпадения и методами агрегации для классификации	Публичный (Warwick)	52 WSI (0) 13 (1) 13 (2) 13 (3) 13	ГО (Байесовские нейронные сети с отсевом Монте-Карло)	Accuracy (4 класса, на уровне ткани WS): 0.89 в среднем	Ранее маркированный (labeled) датасет; Сбалансированный датасет; Внутренняя валидация (5-	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	(4) 4	5	6	7	8
	объектов ткани. Прогнозы на уровне патчей были объединены для классификации изображений HER2 на уровне объектов ткани.		(5)			кратная кросс-валидация (5 fold CV); Эталонные данные: оценка патолога	
Mukundan, 2019 [234]	Характеристические кривые (Characteristic curves) для представления % окрашивания, инвариантные к вращению однородные локальные бинарные кривые паттернов в качестве дескрипторов текстуры и мера связанности в качестве морфологической характеристики паттернов окрашивания.	Публичный (Warwick)	52 WSI /4019 image patches (0) 13 (1) 13 (2) 13 (3) 13	ГО для обнаружения и классификации областей клеток. МО (логистическая регрессия, SVM) для оценки	Accuracy (4 класса, на уровне патчей): В среднем = 91% логистическая регрессия: 93.86% SVM: 89%	Ранее маркированный датасет; Сбалансированный датасет; Внутренняя валидация (CV - 70%:30%); Эталонные данные: ИГХ оценка патолога	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Tewary, 2022 [229]	2 CNN сети CNN сравнивались с ImmunoMembrane	Публичный (Warwick)	40 WSI 3 классов (из 52 WSI с 13 случаями для 4 классов (0, 1+, 2+, и 3+))	Трансферное обучение (Transfer learning) - (Xception); ГО CNN (AutoIHCNet); ImmunoMembrane	Accuracy (3 класса): Оценка на основе патча: Xception—95% AutoIHCNet—96% Оценка на основе изображения ROI: Xception—97% AutoIHCNet—98% ImmunoMembrane—87%	Ранее маркированный датасет; Эталонные данные: ИГХ оценка патолога; Внутренняя валидация (обучение 30 маркированных изображений для обучения, для тестирования — 10 WSI);	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.
Saha, 2018 [137]	Семантическая сегментация клеточной мембраны и обнаружение ядра, и оценка	Публичный (Warwick) 188 для каждого класса (0, 1+, 2+, 3+)	79 WSI / 752 основных изображений (core images) (0) 188 (1) 188 (2) 188 (3) 188	ГО (Her2net—LSTM - рекуррентная сеть)	Accuracy (4 класса, уровень патчей): 98.33%	Ранее маркированный датасет; Сбалансированный датасет; Внутренняя валидация (51 WSI для обучения, 28 – для тестирования); Эталонные данные: ИГХ оценка патолога.	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Mirim oghad dam, 2024 [228]	Для создания высококачественных изображений HER2 с целью преодоления дефицита изображений HER2 использовалась модель на основе GAN; для классификации HER2 использовались 5 различных типов классификаторов (MobilenetV2, InceptionV3, InceptionResNetV2, ViT и Swin-T).	Смешанный датасет (Warwick, клинический)	Клинический —126 пациентов: (0) 32 (1) 40 (2) 30 (3) 24	Трансферное обучение (HER2GAN)	Assurasy (4 класса, уровень патча, с InceptionResNetV2): 98.8% (Warwick, синтетический датасет для обучения и тестирования); 90.5% (Warwick, оригинальный датасет для обучения и тестирования); 85.71% (клинический датасет, оригинальный для обучения и тестирования) 92.13% (клинический датасет, синтетический для обучения и тестирования)	Маркированный датасет; Эталонные данные для клинического датасета: оценка патологов; Внутренняя валидация (5-fold CV, 80%:20%).	Отсутствие внешней валидации; Наилучшие показатели точности были достигнуты при использовании полностью синтезированного датасета на основе Warwick.
Pham, 2023 [230]	Интерпретируемая, слабо контролируемая ограниченная модель глубокого обучения для оценки HER2.	Смешанный датасет : Warwick, клинический (Erasm	Клинический (270 WSI) / Warwick (50 WSI) (0) 49 / 13 (1) 76 / 12 (2) 109 / 12 (3) 36 / 13	ГО	(4 класса, уровень патча) F1 оценка: 0.78 Точность (Precision) в тестовом наборе (0) 0.822 (1+) 0.841 (2+) 0.909 (3+) 0.845	Клинический набор данных (Erasmе): маркирован ранее, аннотирован; Наборы данных AIDPATH: маркирован ранее,	Нет критерия точности accurasy

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
		е), и AIDP ATH	AIDPATH (50 WSIs) 37 отрицатель ные 6 неоднознач ные 7 положитель ные		Отзыв (Recall) в тестовом наборе (0) 0.839 (1+) 0.905 (2+) 0.937 (3+) 0.938	аннотирован. Эталонные данные, основанные на клинических результатах (отрицательные, неоднозначные, положительные). Erasmе и AIDPATH использовались для обучения модели сегментации всех пикселей опухоли. Участки случайным образом делятся на 80%:10%:10% для обучения, проверки и тестового набора. Warwick: маркирован ранее; как часть обучающего набора для конкурса по оценке HER2.	
Si Wu, 2023 [232]	Авторы провели 2 раунда оценки HER2 0 и 1+. В первом кольцевом исследовании (RS1) участвовали 15 патологов, интерпретировавших 246 срезов HER2 ИГХ с помощью обычного микроскопического исследования. Во втором кольцевом исследовании (RS2): патологи повторно	Клин ическ ий	246 случаев (0) 120 (1) 126 (2) Не входят (3) Не входят	ГО (микрос коп с ИИ)	Ассигасу (2 класса (0, 1+), WSI). RS1 (обзор патологов) 0.80 RS2 (патологи + микроскоп с ИИ) 0.93	Сбалансированный датасет; Аннотация, вероятно, проводилась для обнаружения опухолевых областей; Эталонные данные: ИГХ оценка патолога; Внутренняя валидация (валидация проводилась посредством многоинституционального двухэтапного кольцевого исследования с участием 15 патологов с разным уровнем опыта).	Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
	оценивали изображения с помощью ИИ, используя микроскоп с ИИ (путем встраивания модуля дополненной реальности под окуляр микроскопа). Целью исследования было повышение точности оценки HER2 0 и 1+ и оценка роли ИИ в оценке низкой гетерогенности HER2.		(0) 120, (1+) 126				
Yuxuan Che, 2023 [226]	Бинарная классификация маркированных участков (опухолевый участок/нормальный участок), сегментация WSI, оценка путем комплексного расчета интенсивности окрашивания, картины окрашивания периферической мембраны и доли положительных клеток.	Клинический	95 WSI (0) 14 (1) 25 (2) 36 (3) 20	ГО (ResNet)	Accuracy (4 класса,) 73.49% (сегментация, уровень патча) 97.9% (оценка, WSI)	Аннотация концентрированных опухолевых областей (23 WSI); Эталонные данные: ИГХ оценка патолога; Внутренняя валидация (16 WSI для обучения, 79 для теста).	Отсутствие внешней валидации.
Cordova, 2022 [233]	Классификация микрофотографий HER2 с использованием диагнозов патологов (только ИГХ) по	Клинический	Образцы 131 пациента и 10	Контролируемое МО (Supervi	Accuracy (2 класса (ИГХ модель and ИГХ + FISH	Набор данных, маркированный ранее; Эталонные данные: ИГХ + ISH (предыдущее сообщение о диагнозе	Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
	сравнению с окончательным диагнозом (ИГХ + FISH) в качестве обучающих выходов, с применением алгоритма объяснимости на основе значений Shapley Additive ExPlanations (SHAP) для определения вкладов признаков (только ИГХ по сравнению с ИГХ + FISH).		контролей (423 фотографии) + 30 контрольных образцов (с опухолью и без нее).	sed ML), на основе логистической регрессии	модель), уровень WSI): 0.88 (ИГХ модель) 0.93 (ИГХ + FISH модель)	патолога с помощью ИГХ и ИГХ + FISH) Внутренняя валидация (0,65:0,35 — соотношение обучающих/тестовых наборов.) 0.65:0.35 a ratio of training/testing sets.	
Qian Yao, 2022 [239]	Прогнозирование уровня экспрессии HER2 в ИГХ и статуса гена HER2 в анализе FISH и сравнение двух моделей (GrayMax и ее обновленная модель, GrayMap + CNN)	Клинический	228 случаев биопсии инвазивной карциномы NST с информацией ИГХ и FISH (0) 5 (1) 21 случай (FISH: отрицательный—19, положительный—19)	ГО (GrayMap+ CNN, GrayMax)	Accuracy (3 класса, уровень WSI): 95.20% (GrayMap + CNN) 84.19% (GrayMax)	Маркированный набор данных; Эталонные данные: ИГХ и FISH. Для ИГХ ручная оценка 3 «ослепленных» патологов (2 раза после 4-недельного вымывания), Для FISH 2 патолога независимо оценивали HER2/CEP17 соотношения HER2 20 опухолевых клеток и были ослеплены к результатам ИHC; Внутренняя валидация (5-кратный CV).	Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
			ьный—2) (2) 157 случаев (FISH: отрицательный —104, положительный —53) (3) 45 случаев (FISH положительный —45)				
Meng Yue, 2021 [231]	Исследование 1-го кольца: 33 патолога из 6 больниц считывали 50 WSI HER2 через онлайн-систему. Исследование 2-го кольца: патологи считывали слайды HER2 с помощью обычного микроскопа. Исследование 3-го кольца: патологи использовали наш микроскоп с ИИ (Sunnyoptic ARM50) для вспомогательной интерпретации.	Кли ниче ский	50 случаев WSI: по 25 случаев с отрицательным и положительным статусом HER2. (0) удалено (для повышения эффективности эксперимента) (1) 12 (FISH отрицательные случаи) (2) 30 (FISH: отрицательные - 13, положительные - 17) (3) 8	Микроскоп с искусствен ным интеллект ом Sunnyoptic ARM50: оснащен обычным микроскоп ом и модулем дополненн ой реальности	Для 3 классов, уровень WSI “ИИ”: ассурасу к = 0.86 [95% CI 0.84–0.89] “Оценка патологов” ассурасу к = 0.84 [95% CI 0.82–0.86]	Маркированный и аннотированный набор данных; Эталонные данные: консенсус IHC оценки 2 патологов, +3-й патолог для несогласованных случаев. Аннотированный (идентификация и разграничение областей опухоли как точек на участках изображения), около 500 WSI из обучающего набора данных.	Отсутствие внешней валидации.
Tewar u, 2021	Трансферное обучение с использованием пяти предварительно обученных архитектур	Пуб лич ный	40 случаев (0/1) 14 (2) 13 (3) 13	Трансферн ое обучение; ГО	Ассурасу (3 класса, уровень патча и	Сбалансированный, предварительно маркированный набор данных;	Комбиниро вание классов 0 и 1 HER2;

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
[135]	глубокого обучения (VGG16, VGG19, ResNet50, MobileNetV2 и NASNetMobile) с измененными выходными слоями для трехклассовой классификации. Статистическая схема голосования с использованием оператора режима применяется для объединения оценок на основе патчей и генерации окончательной оценки HER2 на основе изображения.	(Warwick)			изображений, с VGG19) 0.91 в обучении; 0.93 в тестировании (100 эпох) оценка на уровне патча; 0.98 оценка на уровне изображений	Эталонные данные: оценка патолога ИHC; Внутренняя валидация (30 случаев в обучении = 2130 фрагментов изображений; 10 тестовых случаев = 100 изображений)	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.
Tewary, 2021 *[136]	AutoIHC-Analyzer и общедоступное программное обеспечение ImmunoMembrane с открытым исходным кодом сравнивались с оценками эксперта-патологоанатома.	Клинический (информация взята из матрицы путаницы – стр 5 статьи)	180 изображений (0/1) – 60 (2) 70 (3) 50	ГО (AutoIHC-Analyzer); Классификатор: SVM с гауссовым ядром); МО; ImmunoMembrane.	Accuracy (3 класса) 93% - AutoIHC-Analyzer: 78% - ImmunoMembrane	Маркированный набор данных; Эталонные данные: оценка ИГХ, предоставленная клиническими экспертами; Внутренняя валидация (90 изображений для валидации)	Комбинирование классов 0 и 1 HER2; Отсутствие внешней валидации.
Khameneh,	подход, основанный на: 1) SVM на основе суперпикселей	Смешанный:	В общем 127 WSI	Модифицированная	Accuracy (3 класса,	Warwick датасет: маркирован ранее;	Комбинирование

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
2019 **[23 5]	классифицирует эпителиальные/стромальные области. 2) CNN сегментирует области мембраны на эпителиальных областях. 3) Объединенные плитки оценивают оценки слайдов. Экспериментальные результаты сравниваются с современными подходами, использовавшие признаки, построенные вручную (handcraft), и признаки полученные с помощью ГО.	Warwic k и клини ческий.	Warwick – 79 WSI. (0/1) 23 (2) 14 (3) 15 Клиниче ский датасет (из Acibade m) - 48 WSI	U-Net для Классифика ции МО (SVM) для сегментации , классификац ии и количествен ной оценки. ГО (CNN) для сегментации	уровень WSI) 0.87% - точность классификац ии 0.9482% - точность сегментации	Эталонные данные: оценка FISH и ИГХ HER2 патологов; экспертами; Датасет был использован для тестирования. Клинический датасет (от Acibadem): аннотированный (по областям опухоли, образцам окрашивания клеточной мембраны, эпителиальным и стромальным областям); Эталонные данные: оценка патолога; используется для обучения.	классов 0 и 1 HER2
Kwan gil Yim, 2019 [236]	Результаты программного обеспечения для анализа изображений HER2 (Companion Algorithm HER2 (4B5) image analysis software (Roche) в сравнении с методом ручного подсчета и с результатами HER2 SISH (как золотым стандартом). Ранее авторы обнаружили, что необходимо исследовать не менее 1000 опухолевых клеток в наиболее сильно окрашенных	Клини ческий	555 пациент ов в основн ом исследо вании: SISH: (отрицат ельно) 451, (положи	Companion Algorithm HER2 (4B5) image analysis software (Roche).	Accurasy (4 класса, уровень Foci of view) 91.7% - ручная оценка; 90.8% - анализ изображения	Предварительные исследования привели к использованию подхода анализа определенной области (40457,64 мкм2) до тех пор, пока не будут оценены поля зрения с не менее чем 1000 опухолевых клеток. Патологи выбрали области («фокусы зрения» (FOV)) для	Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
	областях (foci of view - FOV).		тельно) 104. (0) 373 (1) 61 (2) 46 (29 SISH-положительно) (3) 75 32 HER2 2+ для предварительного теста.			дальнейшего анализа. FOV были выбраны на основе критериев: интенсивное, толстое и полное окрашивание мембраны в образцах рака молочной железы, окрашенных HER2 ИГХ; Эталонные данные: на основе HER2 SISH	
Vandenberghe, 2017 [241]	Результаты ConvNets для оценки клеток HER2 были оценены и сравнены с классическими методами машинного обучения (созданными вручную признаками + LSVM; созданными вручную признаками + RF).	Приватный датасет: Из AstraZeneca BioBank или приобретен у коммерческого провайдера (Dako Denmark A/S).	71 WSI Отрицательный - 43 Неоднозначный - 17 Положительный - 11	ГО (ConvNets — Custom CNN)	Accuracy (4 класса, уровень WSI) ConvNets 78% общая точность (accuracy)	Аннотированный набор данных (всего 12 200 клеток из подмножества 18 WSI) были вручную аннотированы с извлечением 18 биологически значимых признаков (морфология клеток, цвет ядра, текстура и окрашивание мембраны HER2), обучение классических моделей машинного обучения. Набор данных был аннотирован с помощью Definiens Developer XD для обнаружения клеток и извлечения признаков). Эталонные данные: ручная аннотация признаков клеток и оценка HER2; Внутренняя проверка (10-кратный CV)	Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Palm, 2023 [19]	Результаты групп («патологи» и «патологи + ИИ») сравнивались с результатами ИИ и эталонными данными.	Клинический	Предварительная когорта: 495 впервые диагностированные РМЖ и их 30 метастатических образцов (475 всего): (0) 181 (1) 156 (2) 87 (3) 51 когорта исследования, n = 97 (все 30 метастатических опухолей и их соответствующие первичные опухоли и дальнейший случайный выбор первичных опухолей из предварительной когорты (67 первичных опухолей). ISH на 55/97 образцах всех случаев с ИHC HER2 $\geq 1+$ 26/67 из первичных опухолей с ИHC 1+ или выше были оценены с помощью ISH.	Алгоритм HER2 4B5 в корпоративном программном обеспечении и uPath (Roche Diagnostic International, Rotkreuz, Switzerland)	Чувствительность/специфичность (уровень слайда): 93,8%/96,1 % для алгоритма ИHC 100%/94,7 % для алгоритма ISH	Эталонные данные: консенсус мнений патологов. Для ИHC — ручная оценка консенсуса трех патологов. В случае неоднозначных результатов ISH (при HER2 2+) — пересчет сигналов ISH 20 клеток вторым патологом. В результате тестирования алгоритма AI-ИГХ на предварительной когорте были применены изменения во времени инкубации и контрастного окрашивания автоматического стейнера для слайдов. Скорректированный протокол использовался для заново подготовленной когорты исследования.	Отсутствие критерия точности и accuracy ; Отсутствие внешней валидации.
Cooperman, 2019	Анализ изображений HER2 сравнивался между двумя	Клинический	152 резецированных образцов последовательных первичных инвазивных	Visiopharm; HALO	Чувствительность/специфичность	Эталонные данные: ручная оценка двумя независимыми патологами	Комбинирование

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
[237]	независимыми платформами (Visiopharm Integrator System (Дания) и HALO (США) для межплатформенного согласования, а также с ручной оценкой.		карцином молочной железы. 136 ISH отрицательные 16 ISH положительные (0/1) 114 (2) 23 (3) 12		ость (3 класса, уровень слайда): Visiopharm: 81.3% / 100% HALO: 100% / 100%	и ISH в 2+ случаях	классов 0 и 1 HER2; Отсутствие внешней валидации.
Pedraza, 2024 [242]	Передача цвета для аугментации данных была применена к исходному набору данных (DS1) для создания нового набора данных (DS2) с пятью классами: фон, 0, 1, 2+ и 3+. Кроме того, был создан отдельный набор данных (DS3) с семью классами, включая 1.5+ и 2.5+. Затем результаты из DS3 были объединены обратно в пять классов для сравнения. Несколько CNN были применены для патч-классификации HER2.	AIDPA TH	306 WSI из 153 PMЖ из 3 центров: 172 WSI из NHS (Warwick); 104 WSI из SESCAM; 30 WSI из SAS (0) 78 (1) 74 (2) 76 (3) 78	ГО: 5 различных CNN (AlexNet, GoogleNet, VGG, ResNet-101, DenseNet-201)	Общая точность (accuracy) = 97% DenseNet-201 на DS2 («датасет 2» - 5 классов: «background, 0, 1, 2, 3»; сбалансированный, аугментированный) (0) 0.95 (1) 0.94 (2) 0.96 (3) 0.98 Лучшая точность (accuracy) (4 класса, WSI) - ResNet в DS3	Ранее маркированный датасет; Эталонные данные: оценка не менее 2 патологов; 70%:20%:10% WSI для обучения, проверки и в качестве контрольного набора.	Отсутствие клинического датасета; Отсутствие внешней валидации.

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
					агрегированный в 5 классов (0) 0.955 (1) 0.947 (2) 0.966 (3) 0.987 Back. 0.983 ResNet-101 примененный к DS3 датасету с 7 классами («датасет 3» - 7 классов: «background, 0,1, 1.5, 2, 2.5, 3») (0) 0.968 (1) 0.954 (1.5) 0.975 (2) 0.974 (2.5) 0.986 (3) 0.988		
Kabak çı 2021 [138]	Для оценки HER2 последовательно использовались методы обнаружения гибридных клеток и извлечения гистограммы интенсивности мембран с тестированием на общедоступных и клинических наборах данных, а результаты сравнивались с	Смешан ный (Клинич еский: ITU- MED-1, ITU- MED-2; Warwick)	ITU-MED-1: 13 случаев/191 изображения тканей: (0) 41 (1) 42 (2) 52 (3) 56 ITU-MED-2: 10 случаев	ГО (LSTM); МО (k- Nearest Neighbors (kNN), Decision tree classifiers) для классифика ции	Ассигасу (4 класса, уровень патча) 91.43% ITU-MED-1, Лучшая валидационная точность: 88.01% (LSTM), Лучшая точность оценки на основе тканей: 91.43% (Ensemble Boosted Trees); По сравнению с 74.07% у ImmunoMembrane; ITU-MED-2, Лучшая валидационная точность: 88.88% (LSTM),	Эталонные данные: маркировка экспертами- патологами + FISH; The ITU-MED-1: 105 изображений для обучения, 86 для тестирования; The ITU-MED-2:	

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
	ImmunoMembrane.		/148 изображения тканей: (0) 24 (1) 18 (2) 49 (3) 57 Warwick—79 WSI		Лучшая точность оценки на основе тканей: 90.19% (Ensemble Boosted Trees, Ensemble Bagged Trees. Weighted kNN); По сравнению с 80.39% у ImmunoMembrane	96 изображений для обучения, 52 для тестирования; Warwick: 51 WSI для обучения, 25 для тестирования	
Rashid, 2024 [277]	Сочетание модели трансферного обучения (ResNet50) для извлечения признаков, метаэвристического оптимизатора (NSGA-II) для выбора наиболее релевантных признаков и алгоритма машинного обучения (SVM) для классификации, применен ное и протестированное на двух наборах данных	Смеша нный (Warwick, клини ческий)	Warwick (HER2SC) 79 WSI Клинический - 126 индивидуумов (HER2GAN): (0) 32 (1) 40 (2) 30 (3) 24	Модели трансферно го обучения (МО) - Resnet50; Алгоритм NSGA-II; Классификат ор - SVM	Лучшая точность (четыре класса, уровень патча) (Resnet50 + NSGA-II + SVM): 94.4% в HER2SC; 90.75% в HER2GAN	5-кратная CV, 80%:20%	Отсутствие внешней валидации для обоих датасетов
Roshan, 2020[28]	Анализ цифровых изображений с использованием бесплатного веб-приложения	Клини ческий	(2) 60 образцов/ 307 изображений	ImmunoMem brane	Accuracy (класс “2+”, уровень патча) 86%	Эталонные дан ные:ручная оцен ка ИГХ двумя патологами и ISH	Отсутствие внешней валидации
Marcuzzo, 2016	Хирургические образцы и биопсийные материалы были подготовлены для цифрового	Клини ческий	176 случаев: 132 (75%) хирургических	специальны й пакет программно	Чувствительность /специфичность (3 класса, уровень	Было проведено сравнение результатов	Комбиниро вание классов 0 и

Продолжение таблицы В 1

1	2	3	4	5	6	7	8
[238]	анализа с помощью VISIA Imaging, а результаты были сравнены с результатами FISH.		образца; 44 (25%) биопсии. Отрицательные (1+/0): 23 Неоднозначные (2+): 85 Положительные (3+): 44 Неадекватные: 24	го обеспечения: VISIA Imaging s.r.l. программное обеспечение (версия 2.5.0.1, Сан-Джованни-Вальдарно, Италия) (version 2.5.0.1, San Giovanni Valdarno, Italy)	WSI) 100%/82%	между типами образцов и распределением окраски.	1 HER2; Отсутствие внешней валидации
Shovon, 2023 [243]	Для извлечения и классификации признаков использовались несколько популярных архитектур глубокого обучения. Для достижения лучших результатов использовались различные функции активации. Сравнивались результаты классификации модели, обученной на изображениях H&E и ИГХ	Публичный	Датасет BCI: 4870 пар изображений с разрешением 1024*1024 H&E и ИГХ, равное количество изображений HER2 0, 1+, 2+, 3+.	ГО: DenseNet201-Xception-SIE (single instance evaluation) (с лучшими характеристиками); InceptionResNetV2; VGG16; VGG19; ResNet101; ResNet152V2; EfficientNetB7; InceptionV3	Лучшая точность (accuracy, 4 класса, уровень патча) DenseNet201-Xception-SIE: 97.56% (на данных ИГХ) 97.12% (на данных H&E)	3896/977 изображений H&E и ИГХ для обучения и проверки.	Отсутствие внешней валидации ; Отсутствие клинического датасета
Примечание - *[136] - 180 изображений с разрешением 2240 × 1856 пикселей. Данных об уровне WSI или патча не было **[235] - Упоминались 52 WSI (используемые для обучения) из 79 образцов из набора данных Warwick. Данные по остальным изображениям отсутствовали. Сокращения: HER2, рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2; WSI, изображение всего слайда, ViTs, Vision Transformer; RF, случайный лес; CV, кросс-валидация (перекрестная проверка); ГО, глубокое обучение; МО, машинное обучение; ИГХ, иммуногистохимия; SVM, машина опорных векторов; CNN, сверточная нейронная сеть; ROI, область интереса; LSTM, долговременная кратковременная память; GAN, генеративно-сопоставительная сеть (алгоритм искусственного интеллекта); AIDPATH, сотрудничество академических кругов и промышленности в области цифровой патологии (набор данных); RS1, кольцевое исследование; AI, искусственный интеллект; FISH, флуоресцентная гибридизация in situ; IBC-NST, инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа; SISH, гибридизация in situ с усилением серебром							

