

учебник / под ред. Г. Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 496 с.)

11. Vitebskij JaD, Kuvyrzin VV. Radiologic diagnostics of chronic duodenal obstruction: Methodological recommendations. Kurgan: Sovetskoe zaural'e, 1985; 24 p. Russian (Витебский Я.Д., Кувырзин В.В. Рентгенологическая диагностика хронических нарушений дуоденальной проходимости: методические рекомендации. Курган: Советское зауралье, 1985. 24 с.)

12. Matjashin IM, Gluzman AM. Reference book of surgical interventions. Kiev: Zdorov'e, 1979; 312 p. Russian

(Матяшин И.М., Глузман А.М. Справочник хирургических операций. Киев: Здоровье, 1979. 312 с.)

13. Stupin VA, Smirnova GO, Baglaenko MV, et al. Peripheral electrogastrogram in the diagnosis of motor-evacuation function of the gastrointestinal tract. *Lechaschiy vrach* 2005; 2: 60–62. Russian (Ступин В.А., Смирнова Г.О., Баглаенко М.В. и др. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач* 2005; 2: 60–62.)

УДК 616.65–006.66:51–76

Оригинальная статья.

### ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДООПЕРАЦИОННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ РАКА ПРОСТАТЫ

**Т. В. Шатылко** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра урологии, аспирант; **В. М. Попков** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра урологии, заведующий кафедрой, доктор медицинских наук; **Р. Н. Фомкин** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра урологии, доцент, кандидат медицинских наук.

### INTEGRATIVE APPROACH TO PRE-OPERATIVE DETERMINATION OF CLINICALLY SIGNIFICANT PROSTATE CANCER

**T. V. Shatylo** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant; **V. M. Popkov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **R. N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 25.05.2015 г.

Дата принятия в печать — 28.08.15 г.

**Шатылко Т. В., Попков В. М., Фомкин Р. Н.** Интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015; 11 (3): 345–348.

**Цель:** совершенствование ранней диагностики рака простаты (РПЖ) с помощью создания инструмента, способного прогнозировать его клиническую значимость на амбулаторном этапе. **Материал и методы.** На основе информации из историй болезни 398 пациентов, которым в период 2012–2014 гг. выполнялась трансректальная биопсия простаты (ТРБ) в онкологическом отделении КБ СГМУ, построена искусственная нейронная сеть (ИНС), набор выходных данных которой позволял прогнозировать соответствие РПЖ критериям Эпштейна и принадлежность его к определённой группе онкологического риска по Д'Амико. Внутренняя валидация производилась на основании данных 80 пациентов. Определены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предиктивная ценность ИНС. **Результаты.** Точность прогнозирования наличия РПЖ в биоптате при валидации составила 93,75%; точность соответствия РПЖ критериям активного наблюдения составила 90%. Точность прогнозирования стадии Т (Т1с, Т2а, Т2б, Т2с) составила 57,1%. Соответствие прогнозируемой и реальной группы риска по Д'Амико наблюдалось в 70% случаев; для группы низкого онкологического риска точность составила 81,2%. **Заключение.** ИНС могут быть способны стратифицировать РПЖ по группе риска и клинической значимости ещё до биопсии.

**Ключевые слова:** рак простаты, клинически значимый, стратификация риска, критерии Эпштейна, искусственные нейронные сети.

**Shatylo TV, Popkov VM, Fomkin RN.** Integrative approach to pre-operative determination of clinically significant prostate cancer. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (3): 345–348.

**Aim:** improvement of early diagnostics of prostate cancer by developing a technique, which makes possible to predict its clinical significance in outpatient setting before initiation of invasive procedures. **Material and Methods.** Clinical data of 398 patients who underwent transrectal prostate biopsy in 2012–2014 in SSMU S. R. Mirovtortsev Clinical Hospital, was used to build an artificial neural network, while its output allowed to determine whether the tumour corresponds to Epstein criteria and which D'Amico risk group it belongs to. Internal validation was performed on 80 patients, who underwent prostate biopsy in September 2014 — December 2014. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of artificial neural network were calculated. **Results.** Accuracy of predicting adenocarcinoma presence in biopsy specimen was 93,75%; accuracy of predicting whether the cancer meets active surveillance criteria was 90%. Accuracy of predicting T stage (T1c, T2a, T2b, T2c) was 57,1%. Prediction of D'Amico risk group was accurate in 70% of cases; for low-risk cancer accuracy was 81,2%. **Conclusion.** Artificial neural networks may be responsible for prostate cancer risk stratification and determination of its clinical significance prior to biopsy.

**Key words:** prostate cancer, clinically significant, risk stratification, Epstein criteria, artificial neural networks.

**Введение.** Золотым стандартом для лечения локализованного рака простаты является радикальная простатэктомия. К сожалению, у 40–50% пациентов с изначально диагностированным клинически локали-

зованным раком простаты при морфологическом исследовании препарата констатируется экстрапростатическое распространение опухоли, что требует назначения адъювантной терапии. Точное стадирование процесса является фактором крайне важным для определения метода лечения рака простаты.

Тем не менее ранняя диагностика рака простаты, как таковая, является в значительной степени ре-

Ответственный автор — Шатылко Тарас Валерьевич  
Тел. +79276204925  
E-mail: shatylo@sar-urology.ru

шённным вопросом, хотя это утверждение и является спорным. По крайней мере, проблема раннего выявления рака простаты стоит не настолько остро, как проблема выявления других онкологических заболеваний. Клиницисты обязаны этим существованию эффективного биохимического маркера — простатспецифического антигена (PSA), внедрение которого в практику произвело революцию в онкологической урологии. PSA-базируанный скрининг имеет свои недостатки и неясные аспекты (например, феномен «серой зоны»), но отрицать его роль в снижении смертности от рака простаты, отмечающемся за последние десятилетия, нельзя.

Заметной проблемой является гипердиагностика и избыточное лечение («гиперлечение») рака простаты. В современную онкоурологию введены термины «клинически значимый рак простаты» и «клинически незначимый рак простаты», хотя общепризнанного определения этих понятий ещё не существует. Согласно классическому онкологическому правилу, пациентам со злокачественными опухолями на ранних стадиях, которые ещё являются потенциально излечимыми, показано применение агрессивных радикальных методов лечения. PSA-скрининг сделал возможным выявление большого количества случаев рака простаты на столь ранних этапах, что ранее они были практически невыявляемыми. Однако было замечено, что радикальное лечение в этой группе пациентов зачастую не приводит к увеличению продолжительности и качества их жизни, что привело к мысли о том, что иногда следует поступать вопреки вышеупомянутой онкологической парадигме [1].

Считается, что пациенты с клинически незначимым раком простаты являются кандидатами для применения выжидательной тактики — так называемого протокола «активного наблюдения». Одним из вариантов подхода к отбору пациентов для активного наблюдения являются критерии Эпштейна, существующие в различных модификациях:

- сумма баллов Глисона не более 3+3;
- 2 или меньше биопсийных столбиков с аденокарциномой;
- отсутствие столбиков, более 50 % материала в которых занимает рак [2].

Перечисленные признаки можно условно считать критериями клинически незначимого рака простаты. Для этой же роли предлагались такие параметры, как уровень PSA до 10 нг/мл, стадия T1-T2a, возраст пациента, PSA-плотность, показатели PSA-кинетики и т.д. Если во время активного наблюдения рак переходит в категорию «клинического значимого рака», приступают непосредственно к его активному лечению [3].

Таким образом, в настоящее время на смену проблеме ранней диагностики рака простаты пришла проблема «своевременной диагностики» этого заболевания, что, на наш взгляд, не является тождественным понятием. Учитывая то, что протокол активного наблюдения сам по себе является психологически неприемлемым для множества пациентов (а иногда и для лечащих врачей), эта проблема должна решаться на этапе отбора пациентов для выполнения биопсии простаты [4].

Очевидно, что одного лишь уровня PSA и вторичных от него параметров (PSA-кинетика и PSA-плотность) мало для всесторонней оценки потенциально имеющегося злокачественного новообразования простаты. Биохимические параметры должны быть дополнены простейшим физикальным

исследованием и инструментальными данными (ультразвуковое исследование простаты, а в идеале — магнитно-резонансная томография малого таза) [1]. Вопрос заключается в том, с помощью какого инструмента можно эффективно синтезировать эти разнородные данные.

В последнее время некоторые исследователи сообщают об эффективности интегральной оценки уровня PSA, клинической стадии и суммы баллов Глисона в биоптате для прогнозирования исхода заболевания. Одним из самых популярных способов комбинированной оценки биохимических, гистологических и других параметров являются предиктивные номограммы, полученные с помощью метода линейной регрессии. Хотя номограмма может быть валидна в популяции пациентов, на данных которых она была разработана, польза от экстраполяции номограмм на другие популяции может быть ограниченной [5].

Становится острой необходимостью в разработке нового предиктивного метода для нашей популяции. В данном исследовании нами использовались искусственные нейронные сети в качестве нового диагностического инструмента для прогнозирования не только наличия рака простаты у пациента, но и для предварительной оценки его агрессивности.

**Материал и методы.** В качестве основного инструмента для прогнозирования агрессивности рака простаты в нашем исследовании служила искусственная нейронная сеть, смоделированная в формате трёхслойного персептрона в программной среде JustNN v.4.0.

Входными переменными для искусственной нейронной сети являлись:

- возраст пациента;
- уровень PSA крови и его свободной фракции;
- объём простаты и PSA-плотность;
- параметры PSA-кинетики (скорость прироста и время удвоения PSA);
- изменения при пальцевом ректальном исследовании;

— наличие характерных для рака изменений при трансректальной ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии.

В качестве выходных данных искусственная нейронная сеть прогнозировала наличие или отсутствие рака; при прогнозируемом раке она представляла следующие переменные, характеризующие опухоль:

- первичное и вторичное числа Глисона;
- количество поражённых долей;
- количество биопсийных столбиков, поражённых аденокарциномой.

В итоге на основании предсуществующих и прогнозируемых данных определялось соответствие или несоответствие опухоли критериям Эпштейна, стадия первичной опухоли (T2a, T2b или T2c) и группа онкологического риска по Д'Амико (2003).

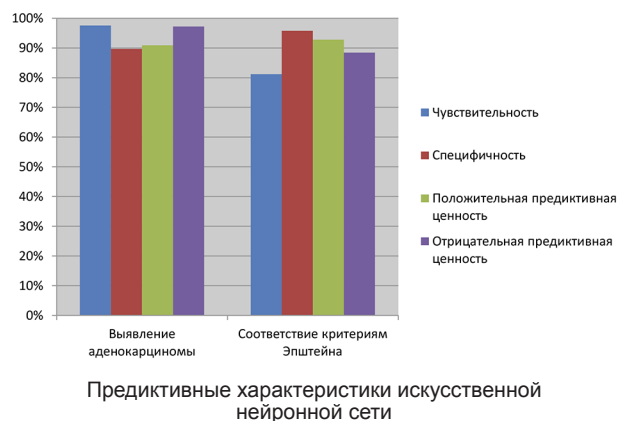
Для обучения искусственных нейронных сетей использовалась информация из историй болезни 398 пациентов, которым в период 2012–2014 г. выполнялась трансректальная биопсия простаты в онкологическом отделении КБ им. С. Р. Миротворцева СГМУ. Обучение производилось на протяжении не менее 2000000 циклов.

Валидация искусственных нейронных сетей производилась на основании данных 80 пациентов, которым производилась трансректальная биопсия в сентябре — декабре 2014 г. Биопсия выполнялась одним исследователем на аппарате B-K Medical Pro

Focus с использованием проводниковой анестезии. По результатам валидации были подсчитаны чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предиктивная ценность для прогнозирования гистологической картины биоптата и, при выявлении аденокарциномы, соответствия опухоли критериям для активного наблюдения. Оценивалось соответствие прогнозируемой и реальной стадии T и группы риска по Д'Амико.

**Результаты.** Точность прогнозирования наличия аденокарциномы в биоптате при валидации составила 93,75%; при этом чувствительность и специфичность составили 97,56 и 89,7% соответственно; положительная и отрицательная предиктивная ценность составили 90,9 и 97,2% соответственно.

Вычислялись также предиктивные характеристики искусственной нейронной сети в отношении того, насколько точно прогнозируется факт соответствия или несоответствия злокачественной опухоли простаты критериям активного наблюдения Эпштейна. При этом анализе точность составила 90%, чувствительность — 81,2%, специфичность — 95,8%, положительная предиктивная ценность — 93%, отрицательная предиктивная ценность — 88,4% (рисунок).



В силу специфики классификации TNM для рака простаты при сравнении прогнозируемой и реальной стадии в расчёт брались стадии T2a-T2c, так

как именно для их различения необходима оценка гистологических находок при биопсии (обширность поражения ткани простаты). Для того чтобы различить стадии T1 и T2, достаточно стандартного набора инструментальных и физикальных исследований, поэтому попытки прогноза здесь заведомо нецелесообразны. Однако невозможно достоверно дифференцировать подстадии T2a, T2b и T2c, отличающиеся по степени онкологического риска, до биопсии. Поэтому нами проведена попытка прогнозирования стадии, общая точность которого составила 57,1%; точность прогнозирования стадии T2a составила 80%, T2b — 40%, T2c — 33,3% (табл. 1).

На основании уже известной концентрации PSA в сыворотке крови, предполагаемой суммы баллов Глисона и стадии первичной опухоли удалось прогнозировать принадлежность опухоли к той или иной группе онкологического риска по Д'Амико. Точность прогноза составила 70%; для низкого риска — 81,2%, для промежуточного — 53,8%, для высокого риска — 72,7%.

**Обсуждение.** Сегодня, когда скрининг на рак простаты окружён спорами и противоречиями, а активное наблюдение стало реалистичным вариантом ведения пациентов, следует разрабатывать инструменты, которые не просто помогают выявлять контингент, у которого велика вероятность наличия аденокарциномы, но и могут прогнозировать её клиническую значимость. При консультировании пациентов такая предиктивная модель может подсказать, стоит ли вообще выполнять биопсию простаты и будет ли пациент подходить для активного наблюдения в случае выявления рака. Искусственные нейронные сети применяются в диагностике рака простаты с 1994 г. (Snow et al.) и с тех пор продолжают оказывать влияние на разработку предиктивных моделей [6]. Традиционные компьютерные программы работают на основе строгих алгоритмов и процедур. Программы на основе искусственных нейронных сетей функционируют нелинейно, самостоятельно разрабатывая алгоритм для поиска взаимосвязей в заданном наборе данных. Процесс обучения на массиве информации отличает работу искусственной нейронной сети от регрессионного анализа, в основе которого лежит получение математической формулы. Вопрос о том, какой метод превосходит остальные при прогнозировании

Таблица 1

Точность прогноза для стадии первичной опухоли

Стадия	Количество пациентов	Совпадение с прогнозом	Точность прогноза
T2a	10	8	80%
T2b	5	2	40%
T2c	6	2	33,3%
T2 (всего)	21	-	57,1%

Таблица 2

Точность прогноза для группы онкологического риска по Д'Амико

Онкологический риск	Количество пациентов	Совпадение с прогнозом	Точность прогноза
Низкий риск	16	13	81,2%
Промежуточный риск	13	7	53,8%
Высокий риск	11	8	72,7%
Общая точность	40	28	70%

вания результатов биопсии, остаётся предметом дискуссий [7].

Результаты исследований, касающихся использования искусственных нейронных сетей при скрининге на рак простаты, остаются неоднозначными. Некоторые из них демонстрируют хорошие результаты, а в некоторых демонстрируется их недостаточная эффективность, иногда в сравнении с регрессионными математическими методами.

Неудовлетворительные результаты могут объясняться тем, что при прогнозировании результата биопсии взаимосвязь между предикторными и результативными переменными является относительно простой, тогда как искусственные нейронные сети наиболее эффективны при выявлении сложных нелинейных взаимодействий. Увеличение количества предикторов повышает сложность модели и может привести к большей результативности искусственных нейронных сетей, что подтверждает их успех в наших собственных исследованиях, где количество входящих переменных было достаточно велико (возраст пациента, уровень PSA крови и его свободной фракции, объём простаты, PSA-плотность, параметры PSA-кинетики, данные пальцевого ректального исследования, анамнестические сведения и т.д.) [8, 9].

В настоящем исследовании представлены попытки не просто прогнозировать результат биопсии простаты, но и охарактеризовать клиническую значимость потенциально обнаруживаемого при ней рака. Такая формулировка задачи делает предиктивную модель ещё более сложной, а потому наиболее целесообразно здесь применение искусственной нейронной сети. Количество подобных исследований невелико, но их результаты не говорят о высокой эффективности этого метода для данных целей [7].

Высокая предиктивная ценность искусственных нейронных сетей, продемонстрированная нами, может объясняться относительной гомогенностью выборки пациентов, вошедших в группы обучения и валидации [10, 11]. Анализ крови на PSA у них выполнялся в одной лаборатории с использованием одних и тех же тест-систем, ультразвуковое исследование проводилось на одном и том же аппарате, биопсия выполнялась одним оператором и т.д. Теоретически это может негативно повлиять на результаты внешней валидации предиктивной модели, которая должна стать следующим этапом настоящего исследования.

**Заключение.** Искусственные нейронные сети являются потенциально мощным методом интегральной оценки добиопсийных биохимических и инструментальных данных при подозрении на рак простаты, заслуживающим дальнейшего изучения и последующего внедрения в практику. Как минимум, этот метод позволяет прогнозировать наличие рака простаты в биоптате. Согласно результатам нашего исследования, искусственные нейронные сети могут быть полезны и для решения актуальной на сегодня

проблемы гипердиагностики рака простаты: они могут быть способны стратифицировать рак по группе риска и клинической значимости ещё до биопсии, что позволит обоснованно отказаться от её выполнения у некоторых категорий пациентов.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Санкт-Петербургскому общественному фонду содействия развитию здравоохранения «Лига М8» за техническую и материальную поддержку.

#### References (Литература)

- Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ, et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2014 Feb; 113 (2): 186–8.
- Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, et al. Pathologic prostate cancer characteristics in patients eligible for active surveillance: a head-to-head comparison of contemporary protocols. *Eur Urol* 2012 Sep; 62 (3): 462–8.
- Kryvenko ON, Carter HB, Trock BJ. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era. *Urology* 2014 Apr; 83 (4): 869–74.
- Nguyen CT, Kattan MW. Formalized prediction of clinically significant prostate cancer: is it possible? *Asian J Androl* 2012 May; 14 (3): 349–54.
- Ecke TH, Hallmann S, Koch S, et al. External validation of an artificial neural network and two nomograms for prostate cancer detection. *ISRN Urol* 2012; 2012: 643181.
- Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol* 152: 1923–26.
- Lawrentschuk N, Lockwood G, Davies P, et al. Predicting prostate biopsy outcome: artificial neural networks and polychotomous regression are equivalent models. *Int Urol Nephrol* 2011 Mar; 43 (1): 23–30.
- Popkov VM, Shatylo TV, Fomkin RN. Prognosis of prostate gland morphology study using artificial neural network. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014. 10 (2): 328–32. Russian (Попков В. М., Шатылко Т. В., Фомкин Р. Н. Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети. Саратовский научно-медицинский журнал 2014. 10 (2): 328–32.)
- Shatylo TV, Sedov DS. PSA gray zone: statistical mathematical analysis using artificial neural networks. *Bulletin of Medical Internet conferences* 2014; 4 (4): 417. Russian (Шатылко Т. В., Седов Д. С. Серая зона PSA: статистико-математический анализ с применением метода искусственных нейронных сетей. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2014; 4 (4): 417.)
- Popkov VM, Shatylo TV, Korolev AYU, et al. Optimization of PSA-screening using artificial intellect. *Bashkortostan Medical Journal* 2015; 10 (3): 232–5. Russian (Попков ВМ, Шатылко ТВ, Королёв АЮ. и др. Оптимизация PSA-скрининга с помощью искусственного интеллекта. Медицинский вестник Башкортостана 2015; 10 (3): 232–5.)
- Popkov VM, Fomkin RN, Blumberg BI. Possibilities of prognosis of prostate cancer relapse after HIFU ablation by mathematical modeling. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2013; 9 (2): 314–320 (Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И. Возможности прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-абляции с помощью математического моделирования. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9 (2): 314–320.)