

## Система дифференциальной диагностики злокачественных опухолей придатков матки на основе нейронной сети

### Аннотация

Приведены результаты разработки комплексного метода дифференциальной диагностики злокачественных опухолей придатков матки, на основе чего создана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2». Представлены показатели чувствительности и специфичности разработанной методики и возможности ее использования.

В Красноярском крае ежегодно выявляют порядка 200...250 женщин со злокачественными образованиями придатков матки (ЗОПМ), что составляет 2...6 % от всех выявленных со злокачественными новообразованиями женщин. При такой сравнительно небольшой, по сравнению с другими онкологическими патологиями, частоте ЗОПМ данная патология находится на первом месте по летальности от онкологических заболеваний. Проблема дифференциальной диагностики опухолей придатков матки сложна и чрезвычайно актуальна в связи с тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной и других систем организма [1]-[3]. Необходимо отметить, что в лечебно-диагностическом процессе образований придатков матки определение факта наличия образования, как правило, не вызывает каких-либо проблем. Данный факт устанавливается по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). Основные затруднения вызывает определение дальнейшей лечебной тактики, которая напрямую зависит от того, доброкачественное ли это образование или злокачественное.

Алгоритм диагностики опухолей придатков матки, принятый в 1988 году Society of Gynecologic Oncology и Американской коллегией акушеров и гинекологов, включает в себя клинический осмотр, лучевые методы визуализации и иммунологический анализ крови [4], [5]. В данный алгоритм в последнее время также включают определение онкомаркеров (ОМ), таких как *CA125* и *HE4* [6]-[9]. Однако изолированное использование этих методов диагностики ЗОПМ обладает низкими показателями чувствительности и специфичности, особенно на ранних стадиях злокачественного опухолевого процесса [6], [7], [10]. Одним из наиболее достоверных методов дифференциальной диагностики ЗОПМ и доброкачественных опухолей придатков матки (ДОПМ) является гистологическое исследование удаленных во время операции образований. Однако для определения адекватной маршрутизации пациентки в соответствующее лечебное учреждение (онкологическое или гинекологическое), правильности выбора объема оперативного лечения (экстирпация матки с придатками или удаление только опухолевого образования придатка матки), а также для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентки необходимо до операции провести дифференциальную диагностику между доброкачественным и злокачественным процессами придатков матки.

Таким образом, на сегодняшний день не найден высокочувствительный и высокоспецифичный метод или алгоритм дифференциальной диагностики ЗОПМ, позволяющий определить правильную маршрутизацию и дальнейшую лечебную тактику для женщин, имеющих образования в придатках матки, до применения хоть и достоверных, но радикальных операционных вмешательств, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Целью рассматриваемого исследования явилась разработка комплексного метода дифференциальной диагностики ЗОПМ и разработка на основе данного метода компьютерной системы.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на основе данных о 79 пациентках с заранее установленным по результатам УЗИ наличием образований в придатках матки и гистологически верифицированным ДОПМ или ЗОПМ. Пациентки с ДОПМ составили 57,0 % (45 женщин), с ЗОПМ – 43,0 % (34 женщины). У обследуемых женщин оценивали 46 параметров, характеризующих их возрастной период жизни (пременопауза или постменопауза), прием гормональных препаратов, наличие сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний, в том числе онкологической патологии различной локализации, а также данных, характеризующих гинекологический анамнез и симптомы настоящего заболевания. Также оценивали возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), длительность менопаузы, число беременностей, родов и аборт, данные биохимического анализа крови, данные УЗИ и результаты диагностики на ОМ (*CA124*, *HE4*, *ROMA*). Данные УЗИ оценивали по методике М.Н. Буланова [11], согласно которой каждому ультразвуковому критерию присваиваются баллы.

Помимо оценки концентрации ОМ в крови, использовалась методика *ROMA* [12], согласно которой рассчитывается прогностический индекс (ПИ):

- для женщин, находящихся в пременопаузе:

$$ПИ = -12,0 + 2,38 \cdot \ln HE4 + 0,0626 \cdot \ln CA125;$$

- для женщин, находящихся в постменопаузе:

$$ПИ = -8,09 + 1,04 \cdot \ln HE4 + 0,732 \cdot \ln CA125.$$

Непосредственно показатель *ROMA* рассчитывается согласно формуле

$$ROMA = [\exp ПИ / (1 + \exp ПИ)] \cdot 100.$$

Согласно приведенной методике, под возрастом менопаузы подразумевается возраст женщины от возникновения первого менструального кровотечения (менархе) до наступления менопаузы, включая репродуктивный возраст. Для разработки метода дифференциальной диагностики ЗОПМ все пациентки были разделены на обучающую и тестовую выборки. В обучающую выборку вошли 56 женщин, из которых имела ДОПМ 31 (55,4 %) пациентка и имели ЗОПМ – 25 (44,6 %) пациенток. Тестовую выборку составили 23 женщины, из которых 14 (60,9 %) пациенток с ДОПМ и 9 (39,1 %) пациенток с ЗОПМ.

За математическую основу разрабатываемой методики была взята математическая модель искусственной многослойной нейронной сети прямого распространения. Построение нейронной сети производилось с использованием статистического пакета StatSoft Statistica v.6 путем проведения 37 итераций ее обучения методом обратного распространения ошибки. На первой итерации в качестве входных параметров использовались все 46 параметров. В качестве параметра, характеризующего качество работы нейронной сети, оценивалась доля совпадений результатов прогноза нейронной сетью и

фактического наличия ЗОПМ и ДОПМ у женщин. После каждой итерации проводился анализ важности входных параметров, по результатам которого наименее важный параметр исключался из обучения на следующей итерации. Анализ важности входных параметров производился путем анализа чувствительности, входящего в стандартный набор методов в системе Statistica v.6. Анализ чувствительности осуществлялся автоматически, путем поочередного удаления каждого входного параметра и определения качества работы нейросети без него. Если нейронная сеть при удалении параметра давала лучшие результаты, то удаленному входному параметру присваивалась низкая ( $< 1$ ) важность (чем лучше нейронная сеть давала результат, тем меньшая присваивалась важность). Если нейронная сеть при удалении параметра давала худшие результаты, то удаленному входному параметру присваивалась высокая ( $> 1$ ) важность (чем худший результат давала нейронная сеть, тем большая присваивалась важность). Таким образом, каждая итерация обучения включала в себя обучение нейронной сети, проведение анализа чувствительности и удаление из набора входных параметров тех, которые имели низкую ( $< 1$ ) важность, а каждая последующая итерация производилась без удаленных на предыдущей итерации параметров. Обучение и удаление входных параметров производили до момента, когда все входные параметры имели высокую важность ( $> 1$ ).

Для определения референтных границ вероятности наличия у пациентки ЗОПМ, получаемой по результатам работы нейронной сети, использовался ROC-анализ с определением показателей чувствительности ( $Se$ ), специфичности ( $Sp$ ) и 95 % доверительных интервалов для данных показателей.

Выбор топологии (структуры) нейронной сети осуществлялся также автоматически, стандартными средствами системы Statistica v.6, следующим образом. На каждом этапе обучения нейронной сети производилось построение моделей с различной комбинацией числа нейронов скрытого слоя, функций активации нейронов скрытого и выходного слоев. Число нейронов входного слоя равнялось числу входных параметров, а число выходных нейронов – двум, по числу возможных вариантов прогноза (ЗОПМ или ДОПМ). Из всех построенных нейронных сетей выбиралась модель с наилучшим качеством прогноза.

Валидация разработанной компьютерной системы осуществлялась с использованием данных о 40 женщинах, не входивших в первоначальную выборку. Так как результаты, получаемые с использованием разработанной компьютерной системы, могут быть получены непосредственно на приеме пациентки (при условии, что имеются результаты всех необходимых исследований), а результаты гистологического обследования могут быть получены только после оперативного лечения, на момент использования разработанной системы результаты гистологического исследования были неизвестны. Все

женщины были направлены на дообследование, по результатам которого им было оказано хирургическое лечение с гистологическим исследованием. По результатам гистологического исследования у 30 (75,0 %) женщин подтверждено наличие ДОПМ, у 10 (25,0 %) – наличие ЗОПМ.

## Результаты

После 37 итераций обучения нейронной сети и исключения всех параметров пациенток, имеющих важность менее 1, важными остались только 9. К данным параметрам относились: длительность постменопаузы, ИМТ, количество родов в анамнезе, концентрация креатинина и глюкозы крови, число баллов при УЗИ, концентрация  $CA125$  и  $HE4$  и  $ROMA$ . Примечательно, что  $ROMA$  является показателем, агрегирующим значения концентрации  $CA125$  и  $HE4$ , но при этом для работы нейронной сети он является важным наряду с показателями концентрации онкомаркеров. Вероятно, это связано с тем, что несмотря на его информативность, при такой агрегации теряется диагностическая информация, которую несут непосредственно значения концентрации онкомаркеров  $CA125$  и  $HE4$ .

Наилучшие результаты работы нейронной сети были получены с использованием следующей ее топологии: входной слой – 9 нейронов, скрытый и выходной слой – по 2 нейрона, функция активации нейронов скрытого слоя – гиперболический тангенс, функция активации нейронов выходного слоя – Softmax. Значение каждого нейрона выходного слоя позволяет судить о прогнозируемом состоянии пациента: если большее значение определяется у первого выходного нейрона, то более вероятно наличие ЗОПМ, если у второго выходного нейрона – наличие ДОПМ. Преобразование сигналов нейронов выходного слоя функцией Softmax производится таким образом, что сумма значений нейронов выходного слоя составляет 1, что позволяет значение первого нейрона выходного слоя, умноженное на 100, интерпретировать как вероятность наличия ЗОПМ.

Результаты работы построенной нейронной сети на обучающей и тестовой выборках приведены в *табл. 1*. Из данных, приведенных в *табл. 1*, следует, что общая ошибка прогноза наличия у пациентки ДОПМ или ЗОПМ на обучающей и тестовой выборках составила 6,3 %. На основе полученной математической модели нами была разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015619866 от 15.09.2015 г.).

Данная система позволяет оценить вероятность наличия у пациенток ДОПМ и ЗОПМ на основании параметров, которые являются важными по результатам обучения нейронной сети. Рабочее окно программы позволяет вводить необходимые данные о пациентке. Такие параметры, как ИМТ и  $ROMA$ , рассчитываются автоматически. Введение данных о пациент-

Рис. 1. Рабочее окно программы с рассчитанной вероятностью наличия у пациентки ЗОПМ

ке может происходить непосредственно на приеме у врача самим врачом или медицинской сестрой. После ввода необходимых данных и нажатия на кнопку «Рассчитать вероятность» производится расчет вероятности наличия у пациентки ЗОПМ (рис. 1).

Таблица 1

**Результаты работы построенной математической модели нейронной сети**

Выборка	Установленный гистологический диагноз	Прогнозируемый моделью нейронной сети диагноз		Доля правильного прогноза, %
		ДОПМ	ЗОПМ	
Обучающая	ДОПМ	30	1	96,8
	ЗОПМ	4	21	84,0
Тестовая	ДОПМ	14	0	100,0
	ЗОПМ	0	9	100,0

Помимо расчета вероятности наличия у пациентки ЗОПМ, также производится интерпретация полученной вероятности в виде очень низкой вероятности, низкой вероятности, высокой вероятности и очень высокой вероятности. Граничные значения вероятности наличия ЗОПМ данных категорий устанавливаются в окне «Настройки», которое открывается при нажатии на кнопку «Настройки». В данном окне указываются 3 граничных значения вероятности наличия ЗОПМ, на основании которых весь диапазон вероятностей от 0 до 100 разбивается на 4 категории. Каждый пользователь программы может изменить данные граничные значения.

На основе данных о 79 пациентках с заранее подтвержденным гистологически диагнозом и предсказанных значениях вероятности наличия у данных пациенток ЗОПМ, рассчитанных с использованием разработанной компьютерной системы, установлено, что наибольшие показатели  $Se$  и  $Sp$  система дает при граничных значениях 6,85; 42,71 и 89,95 ( $Se - 0,94$  [0,98; 0,80],  $Sp - 0,80$  [0,89; 0,67]). Группы женщин и заранее известное наличие ЗОПМ и ДОПМ у изучаемых пациенток приведены в табл. 2.

Данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что из всех пациенток, отнесенных с использованием разработанной компьютерной системы в группу очень низкой вероятности наличия ЗОПМ (15 женщин), все 15 (100,0 %) имели ДОПМ. Из всех пациенток, отнесенных в группу очень высокой вероятности наличия ЗОПМ (11 женщин), все 11 (100,0 %) имели ЗОПМ. При отнесении женщин в группы низкой и высокой вероятности наличия ЗОПМ определяли соответственно 8,7 и 30,0 % ошибочного прогноза.

Таблица 2

**Группы пациенток и заранее известное наличие ЗОПМ и ДОПМ**

Группа	Диапазон значений вероятности	Число женщин с ЗОПМ	Число женщин с ДОПМ
Очень низкая вероятность ( $n = 15$ )	0,0...6,84	0	15 (100,0 %)
Низкая вероятность ( $n = 23$ )	6,85...42,71	2 (8,7 %)	21 (91,3 %)
Высокая вероятность ( $n = 30$ )	42,72...88,95	21 (70,0 %)	9 (30,0 %)
Очень высокая вероятность ( $n = 11$ )	88,96...100,0	11 (100,0)	0
Всего:		34	45

Результаты валидации (табл. 3) показали, что компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» дала ошибочный прогноз лишь в 2 случаях из 40 (5,0 %). Так, из всех пациенток, которым была присвоена низкая вероятность наличия ЗОПМ (13 женщин), у 1 женщины (7,7 %) гистологически было установлено ЗОПМ, а из всех пациенток, которым была присвоена

на высокая вероятность наличия ЗОПМ (4 женщины) у 1 женщины (25,0 %) было установлено ДОПМ. В случаях установления очень низкой и очень высокой вероятности наличия ЗОПМ результаты гистологического обследования удаленного образования подтвердили наличие ЗОПМ и ДОПМ. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения разработанной компьютерной системы для дифференциальной диагностики ЗОПМ у женщин с образованиями придатков матки с целью определения дальнейшей органосохраняющей или радикальной лечебной тактики.

Таблица 3

**Результаты валидации разработанной компьютерной системы**

Группа	Диапазон значений вероятности	Число женщин с ЗОПМ	Число женщин с ДОПМ
Очень низкая вероятность ( $n = 17$ )	0,0...6,84	0	17 (100,0 %)
Низкая вероятность ( $n = 13$ )	6,85...42,71	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)
Высокая вероятность ( $n = 4$ )	42,72...88,95	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)
Очень высокая вероятность ( $n = 6$ )	88,96...100,0	6 (100,0 %)	0
Всего:		10	30

**Заключение**

Таким образом, нами были разработаны комплексный метод дифференциальной диагностики ЗОПМ и компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2», математической основой которой явился данный метод. Данная компьютерная система может быть использована в качестве системы помощи в принятии решения при дифференциальной диагностике ДОПМ и ЗОПМ у женщин с образованиями придатков матки в учреждениях здравоохранения общей лечебной сети. При этом в случае наличия высокой или очень высокой вероятности наличия ЗОПМ у пациентки требуется ее направление в учреждение специализированной онкологической службы для дальнейшего обследования и радикального хирургического лечения. При наличии низкой вероятности наличия ЗОПМ принимается решение о дальнейшем наблюдении за пациенткой с периодическим ее обследованием и определением вероятности наличия ЗОПМ с использованием компьютерной системы «Risk Ovarian Cancer v.2.2» либо о направлении ее для органосохраняющего оперативного лечения в учреждение общей лечебной сети.

*Список литературы:*

1. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинко-диагностического использования (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2005. № 3. С. 65-79.
2. Борисова Е.А., Паиов А.И., Буланов М.Н. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 6. С. 14-19.
3. Жордания К.И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? / Онкогинекология. 2012. № 3. С. 4-9.
4. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников // Онкогематология. 2014. № 3. С. 49-54.
5. Lu K.H., Skates S., Hernandez M.A., Bedi D., Bevers T., Leeds L., Moore R., Granai C., Harris S., Newland W., Adeyinka O., Geffen J., Deavers M.T., Sun C.C., Horick N., Fritsche H., Bast R.C. Jr. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-

- stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value // *Cancer*. 2013. Vol. 119. № 19. PP. 3454-3461.
6. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // *Практическая онкология*. 2010. Т. 11. № 2. С. 110-119.
  7. *Старинский В.В., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Корнеева И.А.* Проблемы ранней диагностики и скрининга рака яичников: реальность и перспективы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013. № 1. С. 56-62.
  8. *Braga F., Ferraro S., Mozzi R., Panteghini M.* The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014. Vol. 52. № 11. PP. 1625-1631.
  9. *Park Y., Kim Y., Young Lee E., Jong-Han Lee, Hyon-Suk Kim.* Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer // *International Journal of Cancer*. 2012. Vol. 130. № 5. PP. 1136-1144.
  10. *Anastasi E., Granato T., Falzarano R., Storelli P., Ticino A., Frati L., Porpora M.G.* The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer // *Journal of Ovarian Research*. 2013. № 6. P. 44.
  11. *Буланов М.Н.* Ультразвуковая гинекология / Курс лекций в 3-х томах. Т. II. – М.: Видар-М, 2010. 312 с.
  12. *Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W.J., Gajewski W., Kurman R., Bast R.C.Jr., Skates S.J.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecologic Oncology*. 2008. Vol. 112. № 1. PP. 40-46.

*Артем Николаевич Наркевич,*  
канд. мед. наук, руководитель,  
научно-исследовательская лаборатория  
медицинской кибернетики и управления  
в здравоохранении,  
ФГБОУ ВО КрасГМУ  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
Елена Анатольевна Борисова,  
акушер-гинеколог,  
врач ультразвуковой диагностики,  
ООО «Медико Профи»,  
Татьяна Александровна Макаренко,  
д-р мед. наук, доцент,  
зав. кафедрой оперативной гинекологии  
института последипломного образования,  
ФГБОУ ВО КрасГМУ  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
г. Красноярск,  
e-mail: narkevichart@gmail.com

**Ю.Л. Рыбаков, В.М. Гукасов, А.Г. Гудков, С.В. Агасиева, Е.Н. Горлачева, В.Д. Шашурин**

## **Низкоэнергетическая комплексная магнитотерапия в онкологии**

### **Аннотация**

В последние годы, главным образом в России, на базе серийно выпускаемых отечественных магнитотерапевтических установок типа «Магнитотурботрон» стало развиваться новое направление магнитотерапии, при котором на весь организм человека оказывается воздействие слабым низкочастотным вихревым магнитным полем (ВМП). Одним из направлений общесистемной ВМП-магнитотерапии стало применение этого воздействия в схемах радикального и восстановительного лечения онкологических больных. В этом плане эффективное применение общего воздействия слабого низкочастотного ВМП на организм больного ставит задачу углубленного изучения как локальных эффектов воздействия на опухоль, так и системных реакций всего организма в целом.

### **Введение**

Несмотря на отсутствие однозначных представлений о возможных механизмах действия слабых низкочастотных электромагнитных полей (ЭМП) на живой организм и, в частности, на опухолевый процесс, интерес к этим полям со стороны экспериментальной и клинической онкологии неуклонно возрастает. Особый интерес в этом плане представляет изучение эффектов и механизмов биологического действия на весь организм человека слабого низкочастотного вихревого магнитного поля (ВМП), отличающегося наиболее высоким уровнем биотропности [1]. Особенностью этого воздействия является сочетание комплекса статических (частота, однородность) и динамических (индукция, градиент, модуляция) параметров ВМП с общим характером воздействия на весь организм. В этом случае каждая клетка организма подвергается одинаковому по величине и направлению ВМП-воздействию, которое в следующий момент времени также одинаково для них меняется. В результате в формировании биологических реакций вносят вклад процессы, происходящие на разных уровнях организации живого организма, начиная от молеку-

лярно-клеточных процессов и заканчивая физиологическими изменениями состояния организма в целом, вызывая при этом адаптивные и другие реакции его регуляторных систем. Эти уровни взаимодействуют, и различить вклад каждого в ответную реакцию организма сложно, поскольку она зависит не только от характера раздражения, но и от физиологического состояния организма. Поэтому большинство экспериментальных и клинических работ в магнитологии слабых низкочастотных полей применительно к практике лечения онкологических заболеваний сосредоточено на исследовании влияния данного воздействия непосредственно на опухолевый процесс или влияния общего воздействия на состояние всего организма в целом. В настоящей статье делается обзор наиболее интересных научно-практических результатов по каждому из этих направлений.

### **Биологические эффекты и механизмы противоопухолевого действия слабого низкочастотного ВМП**

Появившиеся в конце прошлого века экспериментальные данные о том, что воздействие слабого низкочастотного ВМП