



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102357** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G06N 3/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 04197	(72) Винахідник(и): Крижанівська Анна Євстахіївна (UA), Карпаш Максим Олегович (UA)
(22) Дата подання заявки: 29.04.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.10.2015	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.10.2015, Бюл.№ 20	

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ІІВ СТАДІЇ

(57) Реферат:

Спосіб вибору оптимального методу лікування раку шийки матки ІІВ стадії полягає в тому, що значення ймовірності виживання розраховуються за допомогою штучних нейронних мереж на підставі відомостей про вік, рівень гемоглобіну до початку лікування та результати гістологічних досліджень. Додатково аналізуються кількість вагітностей, наявність чи відсутність болю, тип пухлини, локалізація, наявність чи відсутність супутніх захворювань, вага та ріст пацієнток, а розраховане значення найвищої ймовірності їх виживання підтверджує правильність вибору найоптимальнішого методу лікування серед хірургічного втручання, променевої терапії та хіміотерапії.

UA 102357 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до онкології, і може бути використана при визначенні ймовірності виживання хворих на рак шийки матки IIВ стадії.

Рак шийки матки (РШМ) займає одне з провідних місць в структурі захворюваності злویкісними новоутвореннями жінок в Україні. Так, за даними Національного канцер-реєстру України у 2011 р. виявлено 5344 первинних хворих на РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 на 100 тис. жіночого населення, смертність 8,9 на 100 тис. жіночого населення. Встановлено, що найбільшу частину хворих складають жінки з 1-ю стадією (35,9 %) і II-ю стадією хвороби (40,3 %), 16,9 % хворих з III-ю стадією і лише 5 % - це хворі з IV-ю стадією процесу [1].

Лікування РШМ здійснюється різними методами - хірургічне втручання, хіміотерапія чи променева терапія. Вибір методу лікування хворих на РШМ IIВ стадії складає предмет багаторічних дискусій між онкологами-гінекологами, променевими терапевтами і хірургами.

Відомим є спосіб прогнозування ефективності лікування з інвазивними формами плоскоклітинного раку шийки матки [2], який здійснюють шляхом проведення морфологічного дослідження клітин пухлини, визначають показник апоптозного індексу тощо. Проте, використання цього способу передбачене тільки в разі застосування хіміотерапії та не враховує ряд інших фізіологічних показників хворих (вік, вага, рівень гемоглобіну до початку лікування і т.п.).

Відомий також спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на рак шийки матки [3], який характеризується тим, що у пацієток з різними гістологічними типами пухлин I-IV стадій захворювання додатково визначають експресію фактора росту ендотелію судин і при рівні цих показників нижче 11 % прогнозують 5-річну безрецидивну виживаність, а при 80 % і більше - виникнення рецидивів та метастазів протягом двох років. Недоліком цього способу є необхідність проведення додаткових складних лабораторних досліджень для визначення експресії фактора росту ендотелію судин та відсутність досвіду застосування цього способу на хворих, що пройшли лікування хіміотерапією та променевою терапією.

За прототип вибрано спосіб застосування алгоритмів штучних нейронних мереж для прогнозування ймовірності виживання пацієнтів на підставі аналізування відомостей про вік, рівень гемоглобіну та типу гістології онкологічних клітин [4]. Позитивним у прототипі є використання алгоритмів штучних нейронних мереж, що дозволяють врахувати кілька параметрів хворих. Основним недоліком способу є неможливість вибору методу лікування, що забезпечив би найкращу виживаність пацієток на підставі відомостей про ймовірність виживання.

В основу корисної моделі поставлено задачу вибору методу лікування (хірургічне втручання, променева чи хіміотерапія) для забезпечення найвищої ймовірності виживання.

Поставлена задача вирішується у наступний спосіб.

На підставі виконаного аналізу досвіду та можливостей алгоритмів штучних нейронних мереж було розроблено методологію відбору оптимального комплексу інформативних параметрів, що дала б змогу розробити нову методологію вибору найбільш прийняттого способу лікування за значеннями ймовірності виживання у разі застосування того чи іншого способу. Розглянемо порядок та особливості реалізації вище описаних кроків у нашому випадку.

Крок 1. Відбір множини інформативних параметрів, керуючись цільовими параметрами.

Основний вплив на відбір множини інформативних параметрів контролю має досвід дослідника, розуміння суті проблеми, впливових чинників, способи та джерела отримання результатів спостережень.

Цільовими значеннями у даному випадку було вибрано: +1 - у випадку виживання пацієнта після лікування та за відсутності рецидивів; 0 - у випадку смерті пацієнта.

Крок 2. Кореляційно-регресійний аналіз.

Кореляційно-регресійний аналіз є методом оброблення статистичних даних, за допомогою якого вимірюється тісність зв'язку між двома або більше змінними. Кореляційний аналіз використовується для визначення необхідності включення тих чи інших чинників до рівнянь регресії, а також оцінюють отримане рівняння регресії на відповідність виявленим зв'язкам.

При цьому, як правило, будують розраховують таблицю коефіцієнтів кореляції, а за ними визначають наявність та ступінь зв'язку між елементами відібраної множини інформативних параметрів та цільовим параметром. Додатні значення коефіцієнтів кореляції вказують на прямо пропорційний зв'язок, тоді як від'ємні - на обернений. Слід зазначити, що в більшості випадків на практиці коефіцієнти кореляції не досягають значень, близьких до 1. Як правило, значення, що перебувають в межах від 0,4 до 0,8 вказують не на відсутність зв'язку між досліджуваними характеристиками, а на його нелінійний характер. Рекомендується у таких

випадках або поділити чи звузити діапазон значень інформативних параметрів, або виконати графоаналітичний аналіз.

Крок 3. Формування та підготовка наборів комплексів інформативних параметрів.

На цьому етапі особливу увагу слід звернути на формування наборів даних якнайбільшої розмірності, забезпечивши при цьому дотримання наступних обмежень:

- 1) розмірності груп інформативних та цільових параметрів повинні бути рівними;
- 2) статистичний розкид значень всіх параметрів повинен бути максимальним;
- 3) розподіл значень параметрів, особливо цільових, повинен бути максимально наближеним до однорідного.

Кожна окрема сукупність значень комплексу інформативних параметрів та відповідного їм цільового параметра називається навчальною парою.

З метою полегшення виконання наступного кроку доцільно привести значення інформативних та цільових параметрів до значень в межах від 0 до 1. Для цього було використано функцію нормалізації згідно з наступною формулою (1):

$$aa = (AA - \min AA) / (\max AA - \min AA), \quad (1)$$

де: AA - дійсне значення параметра; aa - наведене до діапазону [0; 1] значення параметра; minAA - "мінімальне" значення, яке слід вибирати як найменше значення з набору значень параметра мінус 5-7 % цього значення; maxAA - "максимальне" значення, яке слід вибирати як найбільше значення з набору значень параметра плюс 5-7 % цього значення.

Інформативними параметрами було загалом відібрано: вік, кількість вагітностей, наявність чи відсутність болю, тип пухлини (екзофітна, ендофітна чи змішана), результати гістологічних досліджень (наявність чи відсутність ороговілості), локалізація (передня чи задня губа, тотальна), наявність чи відсутність супутніх захворювань, рівень гемоглобіну до початку лікування, вага та ріст пацієнтів.

Далі підготовлені набори даних розділено на 2 частини:

- тренувальний набір - набори інформативних та цільових параметрів, що використовуватимуться для тренування нейронних мереж;
- тестовий набір - використовуватиметься для перевірки правильності тренування нейронних мереж. Розмірність цього набору повинна становити від 10 до 30 % розмірності початкового набору. Крім того, з метою забезпечення достовірності результатів тестування, особливу увагу слід звернути на те, щоб навчальні пари, що входять до тестового набору ні в якому разі не використовувались для тренування.

Для всіх баз даних з кількістю хворих до 100 у тестові набори було відібрано по 7 пар - 4 пацієнтів, що успішно пройшли лікування (вижили), а 3 - померлі.

Крок 4. Моделювання за допомогою штучних нейронних мереж.

Найбільш прийнятним для переважної більшості задач підбору комплексів параметрів в галузі медицини є багатoshарові нейронні мережі, що тренуються за алгоритмом зворотного поширення помилок Левенберга-Марквардта [5].

Для реалізації описаної послідовності операцій з тренування штучних нейронних мереж рекомендується використовувати спеціалізований програмний додаток Neural Network Toolbox в середовищі Matlab R14.

Похибку тренування під час встановлення налаштувань в додатку Neural Network Toolbox вибрано 5 %. Це пояснюється тим, що як правило, сумарний рівень похибок вимірювань цільових та інформативних параметрів, а також стохастичних складових не перевищує 5 %.

Для кожного випадку вибраних комплексів інформативних параметрів виконується тренування 5-7 мереж однакової архітектури. Така кількість мереж є довільною, проте вона дозволяє уникнути випадків сходження алгоритму тренування в локальний мінімум та ефекту "перенавчання", що супроводжуватиметься запам'ятовуванням цільових значень, що відповідають інформативним, а не встановленню залежності між ними.

Як правило, для більшості випадків найбільш прийнятною є класична архітектура багатoshарової нейронної мережі. Вибраною структурою нейронної мережі, що була прийнята за базову є багатoshарова мережа з трьома прихованими шарами за схемою $8 \times 40 \times 20 \times 1$.

Крок 5. Визначення комплексу параметрів, що є оптимальним з точки зору точності визначення їх та цільових параметрів та можливості їх вимірювання.

Після завершення процесу тренування усіх нейронних мереж для всіх можливих комбінацій проводять тестування за допомогою попередньо підібраних тестових наборів даних, що не використовувались під час тренування.

Отримані для результати розрахунку значень цільових параметрів порівнюють з дійсними (з тестового набору) шляхом розрахунку абсолютної та за потреби відносної похибки та розрахунку їх середнього значення.

Серед отриманих результатів виходів нейронних мереж вибирають найменший. Надзвичайно низькі (близькі до нуля) значення похибок для всіх значень слід відкинути як такі, що свідчать про явище "перенавчання".

Далі такий же вибір слід виконати для кожного набору комплексу інформативних параметрів.

Як критерії оптимальності, в даному випадку, вибрано наступні:

1) мінімально можливий комплекс інформативних параметрів;

2) найвища точність визначення цільового параметра (у абсолютному чи відсотковому вираженні).

Вибраний за вказаними вище критеріями комплекс інформативних параметрів слід вважати оптимальним та прийнятним.

Для доведення спроможності реалізації запропонованого способу було проаналізовано результати лікування 227 хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримали радикальне лікування в Івано-Франківському ОКОД з 1998 по 2012 роки. Критерієм відбору хворих був плоскоклітинний РШМ ІІВ стадії, який було верифіковано у всіх хворих при морфологічному дослідженні пухлини шийки матки. Діагноз РШМ встановлювали, враховуючи клінічну картину, гінекологічний огляд (розміри первинної пухлини, стан склепін та параметрів), дані цитологічного і гістологічного досліджень прицільної біопсії пухлини та результати додаткових методів обстеження (цистоскопія, ректороманоскопія, рентгенографія ОГК, УЗД та МРТ органів черевної порожнини і малого таза).

Розподіл хворих за схемами лікування:

85 хворих (І група) - неоад'ювантну системну поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою FP (цисплатин 75 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м² з 1-го по 4-й день) 2-3 курси кожні 3 тижні, оперативне втручання в об'ємі пангістеректомії ІІІ типу, при необхідності післяопераційний курс ПТ;

68 хворих (ІІ група) отримали передопераційний курс дистанційної ПТ по 2 Гр до сумарної дози 30 Гр з потенціюванням цисплатиною 40 мг/м² щотижня, оперативне втручання в об'ємі пангістеректомії ІІІ типу, післяопераційний курс ПТ при необхідності;

74 хворих (ІІІ група) - повний курс поєднано-променевої терапії до сумарної вогнищевої дози 80-100 Гр з потенціюванням цисплатиною 40 мг/м² щотижня (6 тижнів).

Реалізувавши запроповану послідовність на представлених даних було отримано наступні результати тестування (таблиці 1-3).

Таблиця 1

Результати тестування щодо визначення ймовірності виживання пацієнтів (використовувалась нейронна мережа, натренована щодо І-ої групи)

Цільові значення	1	1	1	1	0	0	0	Похибка
Тест 1 групи	0,98	0,99	0,96	0,99	0,91	0,85	0,99	2,82
Тест 2 групи	0,71	0,99	0,84	0,80	0,89	0,79	0,96	3,29
Тест 3 групи	0,99	0,81	0,96	0,88	0,95	0,90	0,94	3,13

Таблиця 2

Результати тестування щодо визначення ймовірності виживання пацієнтів (використовувалась нейронна мережа, натренована щодо 2-ої групи)

Цільові значення	1	1	1	1	0	0	0	Похибка
Тест 1 групи	0,28	0,67	0,92	0,70	0,92	0,69	0,92	3,96
Тест 2 групи	0,73	0,91	0,96	0,93	0,84	0,77	0,86	2,94
Тест 3 групи	0,56	0,77	0,92	0,53	0,93	0,44	0,67	3,26

Таблиця 3

Результати тестування щодо визначення ймовірності виживання пацієнтів (використовувалась нейронна мережа, натренована щодо 3-ої групи)

Цільові значення	1	1	1	1	0	0	0	Похибка
Тест 1 групи	0,20	0,32	0,79	0,32	0,64	0,57	0,33	3,93
Тест 2 групи	0,58	0,37	0,71	0,14	0,59	0,68	0,61	4,08
Тест 3 групи	0,50	0,39	0,34	0,72	0,74	0,04	0,34	3,16

Результати, представлені в таблицях 1-3 вказують, на те завдяки використанню штучних нейронних мереж за значеннями ймовірності виживання загалом підтверджується правильність вибраного способу лікування, що забезпечує найкращу виживаність для кожного з випадків. Тобто, при тестуванні, наприклад, нейронної мережі, що натренована на відомостях про третю групу, найменшою є похибка визначення ймовірності виживання саме для хворих 3-ої групи і так далі для всіх груп.

Таким чином, за заявленим способом, штучні нейронні мережі можуть використовуватись для вибору методу лікування РШМ ІІВ стадії на підставі значень ймовірності виживання, розрахованих на підставі аналізування відомостей про вік, кількість вагітностей, наявність чи відсутність болю, тип пухлини (екзофітна, ендофітна чи змішана), результати гістологічних досліджень (наявність чи відсутність ороговілості), локалізація (передня чи задня губа, тотальна), наявність чи відсутність супутніх захворювань, рівень гемоглобіну до початку лікування, вага та ріст пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби (2011) Бюл. Нац. Канцер-реєстру України, № 12: 57-58.

2. Деклараційний патент на корисну модель UA 5758 U. Спосіб прогнозування ефективності лікування хворих з інвазивними формами плоско клітинного раку шийки матки. Опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3, 2005 р. Карташов С.М., Удербасєва Г.Ж., Белодід О.О.

3. Патент на корисну модель UA 46889 U. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на рак шийки матки. Опубл. 11.01.2010, Бюл. № 1, 2010 р. Воробйова Л.І., Гончарук І.В., Лук'янова Н.Ю., Чехун В.Ф.

4. Ochi T, Murase K, Fujii T, Kawamura M, Ikezoe J. Survival prediction using artificial neural networks in patients with uterine cervical cancer treated by radiation therapy alone. Int J Clin Oncol. 2002 Oct;7(5):294-300

5. Хайкин С. Нейронные сети: полный курс, 2-е издание.: Пер. с англ. / С. Хайкин. - М.: ИД "Вильямс", 2006. - 1104 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб вибору оптимального методу лікування раку шийки матки ІІВ стадії, який полягає в тому, що значення ймовірності виживання розраховуються за допомогою штучних нейронних мереж на підставі відомостей про вік, рівень гемоглобіну до початку лікування та результати гістологічних досліджень, який **відрізняється** тим, що додатково аналізуються кількість вагітностей, наявність чи відсутність болю, тип пухлини, локалізація, наявність чи відсутність супутніх захворювань, вага та ріст пацієнток, а розраховане значення найвищої ймовірності їх виживання підтверджує правильність вибору найоптимальнішого методу лікування серед хірургічного втручання, променевої терапії та хіміотерапії.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601