



**О.С. МОШИНСКАЯ,**

аспирантка кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского государственного медицинского университета, Москва

**В.В. КИЛИКОВСКИЙ,**

к.б.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского государственного медицинского университета, Москва

**Л.В. ЧЕРВОННАЯ,**

д.м.н., профессор, зав. отделением патоморфологии Института пластической хирургии и косметологии, Москва

**З.И. ТОКАРЕВА,**

к.м.н., врач поликлиники Института клинической онкологии Российского онкологического научного центра РАМН им. Н.Н. Блохина, Москва

**Я.В. ВИШНЕВСКАЯ,**

н.с. отделения патологической анатомии Российского онкологического научного центра РАМН им. Н.Н. Блохина, Москва

**Т.В. ЗАРУБИНА,**

д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики Российского государственного медицинского университета, Москва

## ИНЖЕНЕРИЯ ЗНАНИЙ: СОЗДАНИЕ РЕШАЮЩЕГО ПРАВИЛА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ

**М**еланома кожи относится к числу опухолей наружной локализации, несмотря на это, ее ранняя диагностика находится на недостаточно высоком уровне. При этом известно, что лечение меланомы на ранней стадии развития (I и IIА стадии по TNM) дает 100%-ный эффект выживаемости [1].

Точность визуальной диагностики напрямую зависит от частоты встречаемости пациентов с меланоцитарными образованиями на коже в повседневной практике врача [2, 3]. Необходимость диагностировать такие новообразования у врачей общей практики и хирургов встречается существенно реже, чем у дерматологов и онкологов, и точность дифференциальной диагностики у них ниже. По данным некоторых исследований, после прохождения врачами общей практики обучения алгоритмам дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований их настороженность в отношении меланомы и точность ее диагностики возрастает [2, 4]. Можно ожидать, что постоянную интеллектуальную поддержку врачу в повышении точности диагностики новообразований меланоцитарного ряда, в том числе



Таблица 1

**Значения оценок чувствительности и специфичности в зависимости от величины подвижного порога для тестирования первого варианта ЭО меланомы неуточненного типа**

Величина подвижного порога (%)	Оценка чувствительности (38 случаев) (%)	Оценка специфичности (181 случай) (%)
0	100	0
5	95	65
10	82	95
15	63	99
20	42	100
25	26	100
30	5	100
35	5	100
40	3	100
45–100	0	100

меланомы, непосредственно на рабочем месте сможет оказать компьютерная диагностическая экспертная консультативная система, основанная на данных клинического осмотра.

Нами был разработан прототип экспертной системы (ЭС) для дифференциальной диагностики меланоцитарных образований кожи. Созданный прототип ЭС работает по принципу семантических пороговых иерархических сетей. В процессе его создания одной из задач является разработка решающего правила для диагностики меланомы и его тестирование на реальных историях болезни.

При создании эталонного описания (ЭО) и для его дальнейшего тестирования использовался материал реальных историй болезни. Всего нами проанализировано 219 историй болезни пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи за 2000–2004 годы: 189 из них были из Института пластической хирургии и косметологии (ИПХиК) и 30 — из взрослой поликлиники Российского онкологического научного центра РАМН им. Н.Н. Блохина (РОНЦ РАМН). 38 больных из 219 имели верифицированный диагноз меланома.

В результате изучения различных источников литературы, в которых встречаются описания меланомы: учебные пособия и методические рекомендации для врачей-дерматологов, врачей-онкологов; статьи, монографии и прочее, и проведенных консультаций с экспертами в области онкологии и дерматологии было разработано ЭО меланомы неуточненного типа, в котором были объединены все основные признаки меланомы независимо от ее классификационного типа.

Относительная диагностическая ценность признаков в ЭО оценивается величиной весовых коэффициентов, присвоенных данным признакам. Первоначально весовые коэффициенты всех признаков были равными 1.

После составления ЭО было проведено тестирование созданного прототипа ЭС на реальных историях болезни. Из историй болезни учитывались такие признаки, как пол, возраст пациента, собранные жалобы, данные анамнеза, локализация образования, давность возникновения; признаки клинической картины (цвет, форма, размер, характеристика границ новообразования, поверхно-





сти и др.) и признаки макроскопической картины (размер, форма, характеристика границ, поверхности, цвет). Таким образом, описание новообразований мы получали из двух независимых источников. Все новообразования, использовавшиеся для тестирования, имели предварительный клинический и верифицированный гистологический диагноз.

Диагноз, предлагаемый ЭС, сравнивался с гистологическим диагнозом. Если диагностическое предположение, выдвигаемое ЭС, и диагноз гистолога совпадали, то считалось, что предположение ЭС верное.

После того, как в систему введены данные клинического обследования пациента, ЭС сообщает, что описанная картина состояния пациента соответствует тому или иному диагнозу с определенной степенью соответствия эталону. Степень близости вычисляется как процент, который набирает сумма весовых коэффициентов признаков, имеющихся у данного пациента, по отношению к максимально возможной. Максимальная полнота совпадения с эталоном оценивается в 100%. Пользователь ЭС может управлять необходимой для «узнавания» диагноза степенью приближения эталона, изменяя величину так называемого «подвижного порога». Увеличивая подвижный порог, пользователь может выявить диагноз, наиболее соответствующий клинической картине заболевания пациента; уменьшая его величину, можно выявлять альтернативные диагностические гипотезы.

В ходе тестирования оценивались чувствительность и специфичность системы относительно диагноза меланома. Эти показатели зависят от установленного пользователем подвижного порога (таблица 1).

Из таблицы видно, что при величине подвижного порога от 5 до 15% соотношение оценок чувствительности и специфичности является оптимальным. При этом наилучшей точкой из этого интервала является точка с величиной подвижного порога 10%. С учетом величины выборки и величины доверительного интервала истинное значение чувствительно-

сти находится в интервале от 65,7 до 92,25%, а специфичности — от 90,78 до 97,7% [5]. Попытка уменьшения шага величины подвижного порога с 5 до 1% не изменила оптимального значения подвижного порога.

Дополнительно к сведениям, полученным из литературных источников и консультаций с экспертами было проведено извлечение знаний из историй болезни методом статистического анализа описаний новообразований, содержащихся в историях болезни, с целью выявления признаков, наиболее тесно статистически связанных с наличием или отсутствием меланомы. С помощью Байесовской процедуры классификации [6] была определена информативность всей совокупности признаков, отмечаемых в историях болезни, для диагностики меланомы.

Перед проведением Байесовской процедуры классификации с помощью точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат были отобраны признаки, которые достоверно отличали меланому неуточненного типа от доброкачественных и предзлокачественных меланоцитарных новообразований, и вычислены частоты встречаемости каждого из значений отобранных признаков в каждой из двух групп. Эти частоты были использованы далее для оценки диагностической информативности совокупности отобранных признаков по Байесу с помощью проведения процедуры скользящего экзамена. Результаты классификации приведены в таблице 2.

Из 48 признаков, которые использовались при описании меланоцитарных новообразований на коже и по которым проводился статистический анализ, статистически значимой для различения двух сравниваемых групп оказалась совокупность из 20 признаков (таблица 3).

Часть признаков, приведенных в таблице и характеризующих меланому, была уже включена в ЭО меланомы неуточненного типа на основании извлечения знаний из источников литературы и совместных консультаций с экспертами. К ним относятся: жалобы на зуд в области образования, травматизация пиг-



Таблица 2

### Результаты скользящего экзамена в группах пациентов с доброкачественными и предзлокачественными новообразованиями и меланомой

№ группы	Описание группы	Скользящий экзамен	
		Верная классификация	Ошибочная классификация
1	Доброкачественные и предзлокачественные новообразования (181 случай)	98%	2% гипердиагностика
2	Меланома (38 случаев)	87%	13% гиподиагностика

ментного образования в анамнезе, наличие сопутствующих опухолей, большой размер образования, изъязвленная, кровоточащая поверхность, наличие корочки на поверхности образования, отсутствие кожного рисунка, фестончатые границы, увеличение размеров и усиление пигментации с течением времени, наличие изменений в окружающих тканях (воспалительные явления, сателлиты).

Другие признаки (возраст, время появления новообразования, цвет и равномерность пигментации, консистенция) после проведенного статистического анализа и дополнительного анализа данных из источников литературы были добавлены в эталонное описание.

Время появления пигментного образования является в некоторой степени спорным по своей точности признаком. В разработанной базе знаний он принимает только два значения: появилось в раннем детстве или в течение жизни. Статистический анализ информации, указанной в историях болезни, показал, что пациенты с доброкачественными и предзлокачественными новообразованиями на коже на вопрос: «Когда Вы заметили появление пигментного образования?», не могут назвать точное время, когда они впервые заметили пигментное образование на коже, и отвечают, что оно у них имелось с детства или с рождения, или давно, а пациенты с меланомой с достаточной точностью называют время, когда они обратили внимание на появление новообразования, и говорят, что оно появилось месяц или два, или год тому

назад и т.д. Исходя из вышесказанного, мы включили данный признак в ЭО.

Черный цвет меланомы обусловлен активной пролиферацией меланоцитов и активной продукцией ими пигмента меланина, а пестрая окраска связана с неравномерным распределением пигмента в опухолевом узле и с участками самопроизвольной резорбции (вплоть до полной регрессии меланомы) [7]. Данные признаки характерны для меланомы, поэтому они были включены в ЭО.

В первый вариант ЭО был включен признак «мягкая консистенция», подразумевающий размягчение пигментного образования, которое наблюдается вследствие некроза при уже запущенных стадиях меланомы. На запущенных стадиях развития меланома имеет плотную или плотно-эластичную консистенцию, что и подтвердил проведенный статистический анализ, поэтому этот признак также был добавлен в ЭО.

Часть признаков, приведенных в *таблице 3*, не была включена в ЭО, несмотря на то, что статистический анализ показал их как характерные (пол, локализация и форма образования).

Пол не был включен в ЭО меланомы неуточненного типа, так как данных, однозначно свидетельствующих о том, что мужчины чаще женщин болеют меланомой, в изученных нами источниках литературы нет. Полученный нами результат (*таблица 3*) можно объяснить тем, что большая часть историй болезни получена нами из ИПХиК, в котором женщи-





Таблица 3

**Признаки и их градации, наиболее тесно статистически связанные с наличием меланомы и с наличием доброкачественных или предзлокачественных новообразований**

№	Признак	Доброкачественные и злокачественные новообразования	Меланома
1	Пол	Женский (*)	Мужской (*)
2	Возраст	11–20 лет (**) 21–30 лет (***)	41–50 лет (*) 61–70 лет (**) >71 года (***)
3	Наличие зуда	Отсутствует (***)	Присутствует (***)
4	Наличие травматизации пигментного образования в анамнезе	Не было (***)	Была (***)
5	Наличие сопутствующих опухолей	Отсутствуют (*)	Присутствуют (*)
6	Время появления пигментного образования	С рождения (*)	В течение жизни (*)
7	Локализация пигментного образования		Голень (***) Бедро (*)
8	Цвет пигментного образования	Светло-коричневый (**) Коричневый (*)	Черный (***)
9	Равномерность пигментации	Равномерная (*)	Пестрая (**)
10	Размер пигментного образования	0,4–0,6 см (***) 0,7–0,9 см (***)	1,3–1,5 см (***) 1,6–1,8 см (***) 1,9–2,1 см (***) 2,8–3,0 см (**)
11	Форма	Плоская бляшка (*) Полушар (*)	Пятно (*) Плоский узелок (*)
12	Консистенция		Плотная (*)
13	Наличие изъязвлений на поверхности	Отсутствуют (***)	Присутствуют (***)
14	Наличие корочки на поверхности	Отсутствует (***)	Присутствует (***)
15	Кровоточивость поверхности	Отсутствует (***)	Присутствует (***)
16	Наличие кожного рисунка	Сохранен (**)	Не сохранен (**)
17	Границы образования	Ровные (***)	Фестончатые (***)
18	Изменение размеров образования	Не изменяются (***)	Увеличение (***)
19	Изменения пигментации • усиливается со временем • не изменяется	Не изменяется (***)	Усиление (***)
20	Характеристика окружающих тканей	Ткани не изменены (*)	Ткани изменены (*)

В скобках указана рассчитанная точным методом Фишера достоверность различий для каждой из градаций признака. Уровни значимости различий  $p \leq 0,001$ ;  $0,001 < p \leq 0,01$  и  $0,01 < p < 0,05$  обозначены \*\*\*, \*\*, \*, соответственно.



ны являются преобладающим контингентом. Преобладание женщин в первой группе историй болезни носило неслучайный характер, поэтому пол не был использован в качестве диагностического признака.

При анализе нами признака локализация получилось, что расположение на голени и бедре достоверно отличало меланому от доброкачественных и предзлокачественных новообразований. Однако данный факт не нашел подтверждения в изученных источниках литературы.

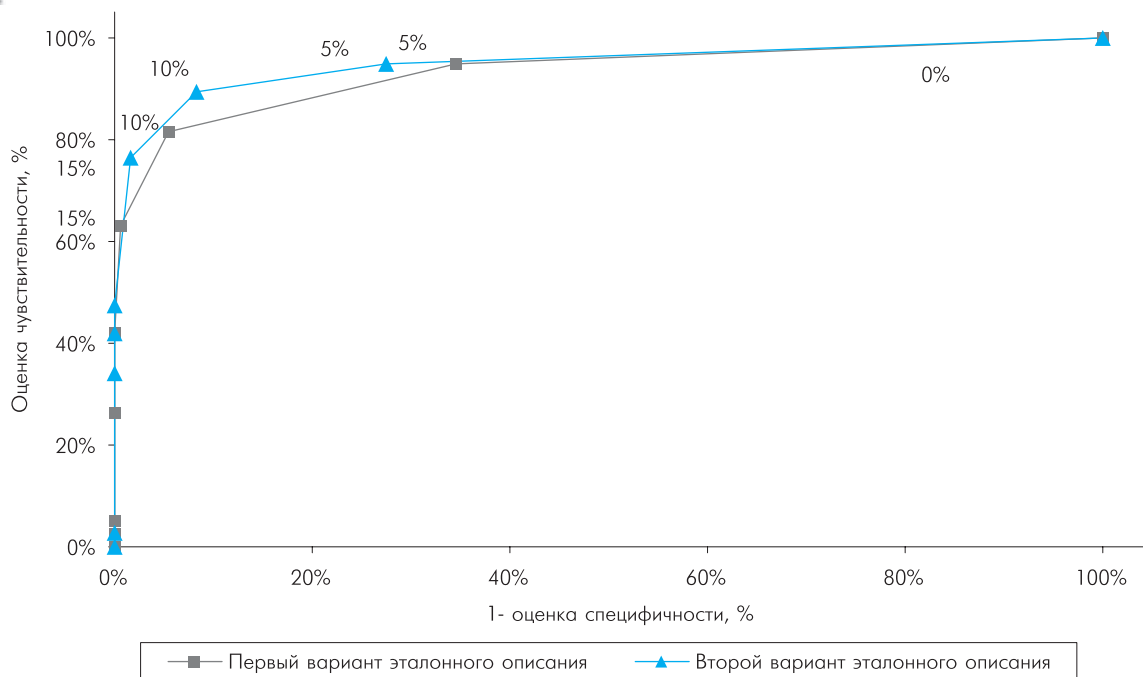
Результаты статистического анализа показали, что меланома достоверно чаще имеет форму пятна или плоского узелка. Для разных типов меланомы (согласно Классификации ВОЗ

(1980)) характерна разная форма: для поверхностно-распространяющейся меланомы — плоская, для узловой меланомы — форма узелка, бляшки. Меланома неуточненного типа является собирательным образом меланомы, нет такой формы, по которой можно было бы однозначно определить меланому, поэтому признак формы не был включен в ЭО.

Кроме увеличения признакового пространства ЭО меланомы неуточненного типа, нами были пересмотрены весовые коэффициенты отдельных характеристик для того, чтобы подчеркнуть их важность в формировании диагностической гипотезы. Второй вариант ЭО меланомы неуточненного типа выглядит следующим образом:

Возраст пациента старше 40 лет	вес 1
Анамнез, характерный для МЕЛАНОМЫ	вес 1
В-К mole-синдром	вес 2
Субъективные ощущения пациента	вес 2
Чувство зуда в области пигментного образования	
Чувство жжения в области пигментного образования	
Ощущение наличия пигментного образования	
Чувство напряжения в области пигментного образования	
Чувство покалывания в области пигментного образования	
Образование появилось в течение жизни	вес 1
Размер > 1 см	вес 1
Объективная характеристика роста пигментного образования	вес 2
Черный цвет	вес 2
Пестрая, неравномерная пигментация	вес 1
Изменения пигментации образования	вес 2
Пигментация усиливается со временем	
Пигментация уменьшается со временем (вплоть до исчезновения)	
Фестончатый (Волнистый) контур	вес 1
Характеристика поверхности МЕЛАНОМЫ	вес 1
Имеет вид туго натянутой кожи	
Гладкая поверхность	
Блестящая, глянцевая поверхность	
Кожный рисунок отсутствует	
Шелушение на поверхности с образованием сухих корочек	вес 1
Неровная поверхность образования (с бляшками, узелками)	вес 1
Волосной покров отсутствует	вес 1
Характерные изменения на поверхности	вес 2
Изъязвления на поверхности	
Влажная, мокнущая поверхность	
Кровоточащая поверхность	
Плотная консистенция	вес 1
Неоднородная консистенция	вес 1
Характерные изменения в окружающих пигментное образование тканях	вес 2
Гиперемия вокруг пигментного образования	
Наличие дочерних пигментных образований в коже вокруг	





**Рис. 1. Сравнение ROC-кривых тестирования первого и второго вариантов ЭО меланомы неуточненного типа**

Новый вариант ЭО меланомы неуточненного типа был протестирован на той же выборке историй болезни. Для оценки диагностической точности теста и сравнения двух ЭО была построена ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic analysis) (рис. 1). ROC-кривая тестирования второго варианта ЭО лежит выше ROC-кривой тестирования первого варианта ЭО, что свидетельствует об улучшении диагностической способности теста. Подвижный порог, при котором диагностическая способность системы наилучшая, для второго ЭО не изменился и по-прежнему составляет 10%, при этом оценка чувствительности для данной точки улучшилась до значения 89% (для первого тестирования она составляла 82%), а оценка специфичности — уменьшилась до значения 92% (для первого тестирования — 95%). Истинное значение чувствительности для тестирования второго варианта ЭО лежит в интервале от 72,2 до 99,3%, а истинное значение специфичности

— в интервале от 87,4 до 95,7%. Несмотря на то, что в точке, в которой подвижный порог равен 10%, оценка специфичности немного уменьшилась, в целом характеристическая кривая на участке значений подвижного порога от 5 до 20% для тестирования второго ЭО меланомы неуточненного типа лежит выше, чем для первого.

Используя сведения, содержащиеся в источниках литературы и сообщенные экспертами в ходе совместных консультаций, разработано ЭО меланомы неуточненного типа, которая является обобщенной формой различных типов меланомы. Применение дополнительно извлечения знаний из сведений, содержащихся в историях болезни, методом статистического анализа позволило улучшить ЭО и повысить диагностическую точность теста.

Разработано решающее правило для диагностики меланомы, которое реализовано в прототипе консультативной диагностической ЭС. Используя его, можно с оценкой



чувствительности 89% и оценкой специфичности 92% провести дифференциальную диагностику меланомы от доброкачественных и предзлокачественных меланоцитарных новообразований по данным клинического осмотра. Можно ожидать, что использование данного решающего правила в разработанном прототипе ЭС поможет врачам общей практики, хирургам, косметологам и молодым специалистам в области дермато-

логии и онкологии в проведении дифференциальной диагностики меланомы от других меланоцитарных новообразований на коже.

По вопросам использования разработанного прототипа консультативной диагностической экспертной системы для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований на коже можно обратиться по адресу [forolga@gmail.com](mailto:forolga@gmail.com).

## ЛИТЕРАТУРА



1. Tron Y.A., Bamyill R.L., Mihm Ir.M.C. Malignant melanoma in situ//Human Pathol., — 1990. — V. 21. — № 12., — p.1202–1205
2. Brochez L., Verhaeghe E., Bleyen L., Naeyaert M. Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions//J.Am.Acad.Dermatol. — 2001. — Jun. — 44(6). — 979–986.
3. McGee R., Elwood M., Adam H., Sneyd M.J., Williams S., Tilyard M. The recognition and management of melanoma and other skin lesions by general practitioners in New Zealand//N Z Med J. — 1994. — Jul. — 27. — 107(982). — 287–290.
4. Cassileth BR., Clark WH Jr., Lusk E.J., Frederick BE., Thompson CJ., Walsh WP. How well do physicians recognize melanoma and other problem lesions?//J.Am.Acad.Dermatol. — 1986. — Apr. — 14(4). — 555–560.
5. Шторм Р. Теория вероятностей. Математическая статистика. Статистический контроль качества. — М., Мир, 1970.
6. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978.
7. Червонная Л.В. Диссертация доктора