

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GP = 4 + 3) НА ОСНОВЕ МРТ-РАДИОМИКИ (ПАРАМЕТРИЧЕСКИХ КАРТ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ)

О.В. Крючкова<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Щепкина<sup>3,4</sup>, А.И. Кузнецов<sup>5</sup>, С.В. Епифанова<sup>1,4</sup>, Е.В. Заря<sup>1</sup>, А.Э. Талышинский<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ» (РАНХиГС), Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», Москва

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», Москва

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

## A PROGNOSTIC MODEL FOR DETECTING HIGH-GRADE PROSTATE CANCER (GP = 4 + 3) BASED ON MRI RADIOMICS (PARAMETRIC MAPS OF MEASURED DIFFUSION COEFFICIENT)

O.V. Kryuchkova<sup>1,2\*</sup>, E.V. Schepkina<sup>3,4</sup>, A.I. Kuznetsov<sup>5</sup>, S.V. Epifanova<sup>1,4</sup>, E.V. Zarya<sup>1</sup>, A.E. Talyshinskiy<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technologies, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Moscow Aviation Institute, Moscow, Russia

<sup>6</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

\*E-mail: ovk16@bk.ru

### Аннотация

Повышение эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ) является приоритетной задачей современной онкологии. Наряду с этим существует потребность в создании инновационных, неинвазивных и более точных диагностических методик, позволяющих дифференцировать РПЖ по степени злокачественности и прогнозу течения. Особую актуальность это приобретает для самой неоднозначной, гетерогенной группы с суммой баллов по шкале Глисона 7 – GS7 (GP 3 + 4 и GP 4 + 3). От точности диагностики варианта опухолевого процесса у этих пациентов зависит стратификация на группы риска и выбор индивидуального подхода к лечению, а также возможность повысить выживаемость и качество жизни. **Цель исследования** – разработка прогностической модели, построенной с использованием машинного обучения, для выявления РПЖ высокой степени злокачественности GP 4 + 3 в группе GS7 с применением МРТ-радиомики на основе только данных бипараметрической магнитно-резонансной томографии (бпМРТ) с использованием параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование данных 71 мужчины. Выбор переменных основывался на использовании методов сравнительной статистики, корреляционного анализа и метода RFE (Recursive Feature Elimination). Для построения модели прогнозирования использовали множественную логистическую регрессию, дерево решений и смешанное моделирование. **Результаты.** Скрининг 96 потенциальных факторов риска выявил 13 наиболее значимых показателей, которые были включены в данную прогностическую модель на основе данных МРТ-радиомики: DISCRETIZED\_AUC\_CSH; GLCM\_Energy[=AngularSecondMoment]; GLCM\_Correlation; GLRLM\_LRE; GLRLM\_LGRE; GLRLM\_SRHGE; GLZLM\_LZE; GLZLM\_LZLGE; GLZLM\_LZHGE; GLZLM\_ZLNU; SHAPE\_Compacity[onlyFor3DROI]; INFO\_ActualFrameDuration и PARAMS\_BoundsRangeOfValueAfterDiscretisation\_1. В ходе исследования была разработана прогностическая модель отличного качества, которая показала точность 91.5% [86.8; 95.3], чувствительность – 90.6% [83.6; 96.6], специфичность – 92.5% [85.5; 98.0], ROC-AUC – 95.6% [91.5; 98.9]. Модель описывает 66.0% [46.2; 81.1] дисперсии. Кроме того, на основе модели была создана программа-калькулятор (номер свидетельства 2024691778 от 22.11.2024). **Заключение.** Разработана прогностическая модель на основе МРТ-радиомики, основанная только на данных бпМРТ с использованием параметрических карт ИКД, которая с высокой точностью выявляет РПЖ высокой степени злокачественности GP 4 + 3 в группе GS7.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, МРТ, параметрические карты измеряемого коэффициента диффузии, радиомика, прогностическая модель, диагностика, искусственный интеллект, машинное обучение, логистическая регрессия, дерево решений, ROC-AUC.

**Abstract**

Improving the effectiveness of prostate cancer treatment is a priority trend in modern oncology. Along with this, there is a need to create innovative, non-invasive and more accurate diagnostic methods that allow to differentiate prostate cancer by the degree of malignancy and prognosis. This is especially relevant for the most ambiguous, heterogeneous group with Gleason score 7 – GS7 (GP 3 + 4 and GP 4 + 3). Stratification into risk groups of these patients and the choice of personalized approach to the treatment, as well as the increase of survival rate and the quality of life, depend on the accuracy of diagnostics of tumor progression. **Purpose.** To develop a prediction model, using machine learning, to detect high-grade prostate cancer GP 4+3 in GS7 group using MRI radiomics, based only on bioparametric magnetic resonance imaging (bpMRT) and parametric maps of measured diffusion coefficient. **Materials and methods.** A single-center retrospective cohort study was conducted. 71 male was included into it. In the selection of variables, comparative statistics, correlation analysis and RFE (Recursive Feature Elimination) techniques were used. To create a prediction model, multiple logistic regression, decision tree and mixed modeling were used. **Results.** While screening 96 potential risk factors, thirteen the most significant indicators were revealed. They were included in the developing prediction model using MRI radiomics findings: DISCRETIZED\_AUC\_CSH; GLCM\_Energy[=Angular Second Moment]; GLCM\_Correlation; GLRLM\_LRE; GLRLM\_LGRE; GLRLM\_SRHGE; GLZLM\_LZE; GLZLM\_LZLGE; GLZLM\_LZHGE; GLZLM\_ZLNU; SHAPE\_Compacity [only For 3 DROI]; INFO\_Actua IFrame Duration and PARAMS\_Bounds Range Of Value After Discretisation\_1. As the result, a high-quality prediction model was created with accuracy 91.5% [86.8; 95.3], sensitivity 90.6% [83.6; 96.6], specificity 92.5% [85.5; 98.0], ROC-AUC 95.6% [91.5; 98.9]. The model describes 66.0% [46.2; 81.1] of variance. Besides, a calculator program was developed on the base of this model (certificate number 2024691778 dated 11/22/2024). **Conclusion.** A prediction model based on MRI radiomics findings, based only on bpMRI findings using parametric measured diffusion coefficient maps, was developed. It accurately identifies high-grade prostate cancer GP 4 + 3 in GS7 group.

**Keywords:** prostate cancer, MRI, parametric maps, measured diffusion coefficient, radiomics, prognostic model, diagnostics, artificial intelligence, machine learning, logistic regression, decision tree, ROC-AUC.

*Ссылка для цитирования: Крюкова О.В., Щепкина Е.В., Кузнецов А.И., Епифанова С.В., Заря Е.В., Талышинский А.Э. Прогностическая модель выявления рака предстательной железы высокой степени злокачественности (GP = 4 + 3) на основе МРТ-радиомики (параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 3: 12–19.*

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование эпителиальной или мезенхимальной структуры, развивающееся из клеток предстательной железы.

По опубликованным за 2022 г. данным, РПЖ является причиной 15.3% всех новых случаев рака в мире, обнаруженных у мужчин. При этом ежегодно регистрируется примерно 1.4 млн новых случаев [1]. В России в 2022 г. зарегистрировано 48 025 новых случаев рака предстательной железы (17%), заболевание занимает первое место в структуре злокачественных новообразований мужского населения России, опережая рак легких [2]. РПЖ представляет собой гетерогенное заболевание с пятилетней выживаемостью в диапазоне от 100% при локализованном РПЖ до 29% при метастатическом РПЖ [3].

Приоритетной задачей современной онкологии является повышение эффективности лечения РПЖ. Это требует разработки новых, инновационных, неинвазивных и более точных диагностических методик, способных идентифицировать РПЖ с высокой степенью злокачественности, и на более ранних этапах проводить адекватное лечение.

Наиболее часто встречающимся морфологическим вариантом РПЖ является аденокарцинома (95%). Степень дифференцировки и агрессивности опухоли простаты выражается в морфологических характеристиках, основанных на разнице в архитектонике железистых структур, которые оцениваются по шкале Глисона, предложенной канадским патоморфологом Дональдом Глисоном (Gleason Score – GS).

Шкала Глисона, введенная в 1974 г., служила надежным предиктором исхода локализованного РПЖ [4–8]. Тем не менее для РПЖ с GS = 7 после радикальной простатэктомии (РПЭ) частота рецидивов значительно варьирует, в т.ч. в зависимости от первичного паттерна Глисона (Gleason Pattern – GP). Пятилетняя безрецидивная биохимическая выживаемость для GP 3 + 4 составляет 88% и только 63% для GP 4 + 3 [9]. Также сообщалось о трехкратном увеличении смертности при GP 4 + 3 по сравнению с GP 3 + 4 [10, 11].

По данным российских исследований, безрецидивная биохимическая выживаемость в течение пяти лет с GP 3 + 4 составляет 93.1% [95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 92.4; 93.8], а при GP 4 + 3 – 78.1% [76.0; 80.1] [12].

С целью отражения этих важных различий в 2014 г., по результатам Консенсусной конференции Международного общества урологической патологии, предложена новая гистологическая система классификации РПЖ (ISUP) [13]: с разделением РПЖ GS = 7 на две градирующие группы с низкой и высокой степенью злокачественности – Grade 2 (GP 3 + 4) и Grade 3 (GP 4 + 3) соответственно [14]. Оценка ISUP позволяет выбрать наиболее эффективные стратегии лечения, адаптированные под конкретного пациента. Градирующие группы 2 и 3 принято считать соответственно благоприятной и неблагоприятной вследствие различной выживаемости и смертности.

Неоднородность группы GS = 7 по ISUP подтверждают и другие исследователи. Так, T.Y. Chan и соавт. [15] в своем проспективном когортном исследовании 570 мужчин показали, что опухоли с РПЖ GS = 7 неоднородны по своему биологическому поведению: различия в прогнозе для пациентов с опухолями с GP 3 + 4 и GP 4 + 3 статистически значимы по частоте экстрапростатического распространения (38.2 и 52.7% соответственно,  $p = 0.008$ ). Оценка GP 4 + 3 против GP 3 + 4 была предиктором метастатического поражения ( $p = 0.002$ ).

J.L. Wright и соавт. [16] в своем исследовании 753 мужчин выяснили, что, по сравнению с пациентами с GP 3 + 4, пациенты с GP 4 + 3 имели повышенный риск смерти от рака (отношение рисков (ОР) 2.80 [95% ДИ 1.26–6.18]). У мужчин с GP 4 + 3 после РПЭ или курса лучевой терапии наблюдался повышенный риск рецидива/прогрессирования (ОР 2.1 [95% ДИ 1.1–4.0]) и смерти от рака (ОР 3.2 [95% ДИ 1.0–9.7]) по сравнению с пациентами с GP 3 + 4 опухолями.

Важно отметить, что при Grade 3 (GP 4 + 3) основными методами лечения являются радикальная простатэктомия

и лучевая терапия, тогда как при Grade 2 (GP 3 + 4) показано активное наблюдение.

Так как переход пациента из группы риска Grade 2 в группу риска Grade 3 существенно влияет на выбор лечения и прогноз выживаемости, то становится очень важным обеспечить точную диагностику для дифференцировки этих двух групп. Четкая дифференцировка пациентов с GS=7 на группы Grade 2 и Grade 3 по ISUP также потенциально может снизить долю пациентов с GP 3 + 4, подвергающихся радикальному лечению.

Результаты GP получают с помощью биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Эти результаты могут отличаться от результатов GP, полученных с помощью РПЭ. Исследования показывают, что для опухолей с GS=7 точность результатов биопсии составляет 85.7% в сравнении с результатами гистологического исследования после радикальной простатэктомии. Полностью избежать подобных ошибок невозможно из-за ограничения количества и объема биопсийного материала, а также невозможности оценки общего объема опухолевой массы. При этом биопсия является инвазивной процедурой с необходимостью специальной подготовки и высокой квалификации врача, но по-прежнему сопряжена с риском осложнений для пациента. Таким образом, существующий способ выявления РПЖ с высокой степенью злокачественности далеко не идеален.

Ведущим методом инструментальной диагностики РПЖ является мультипараметрическая МРТ (мпМРТ). Использование последней версии системы отчетности PI-RADS v2.1 от 2019 г., предложенной Европейским обществом урогенитальной радиологии, повысило точность оценки вероятности наличия РПЖ. Эта система помогает стандартизировать сбор, интерпретацию и отчетность мпМРТ [17, 18]. В системе отчетности PI-RADS v2.1 используется пятибалльная шкала для определения вероятности клинически значимого РПЖ [17]. Дизайн исследования мпМРТ сочетает в себе как анатомические последовательности (T2-взвешенные (T2WI) и T1-взвешенные (T1WI)), так и функциональные, включая диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI) и динамическое контрастное усиление (DCE).

Обновленная система отчетности PI-RADS до v2.1 стала прародителем бпМРТ. В PI-RADS v2.1 подчеркивается, что, хотя визуализация DCE важна, ее роль в определении категории PI-RADS вторична по сравнению с T2WI и DWI [19].

T2-взвешенные изображения являются доминирующими последовательностями, используемыми для оценки вероятности наличия РПЖ в транзиторной зоне. Диффузионно-взвешенное изображение (DWI) с построением параметрической карты измеряемого коэффициента диффузии (ADC-Apparent diffusion coefficient) являются доминирующими последовательностями, используемыми для оценки вероятности наличия РПЖ в периферической зоне [17, 20, 21].

Более высокая оценка по шкале PI-RADS указывает на большую вероятность рака с высокой степенью злокачественности. Но этих знаний становится недостаточно для перехода к персонифицированной медицине, когда врачу надо максимально точно оценить структуру выявленного РПЖ – GP 3 + 4 или GP 4 + 3.

Было показано, что в гетерогенной группе РПЖ GS=7 показатели параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) могут быть полезны при дифференцировке GP 3 + 4 от GP 4 + 3, при этом среднее значение

ИКД и энтропия ИКД (текстурная мера изменения значений ИКД в очаге поражения) помогают дифференцировать эти два паттерна [22, 23].

Отмечено, что PI-RADS v2.1 улучшает предоперационное выявление клинически значимого РПЖ, но имеется мало публикаций относительно его прогностической роли в дифференцировке РПЖ GS=7 на GP 3 + 4 и GP 4 + 3 [17, 24, 25].

За последние десятилетия технологии медицинской визуализации в области диагностики шагнули далеко вперед благодаря использованию радиомики, которая позволяет извлекать большой объем количественной информации из медицинских изображений [26, 27]. Гетерогенность опухоли показала значительную корреляцию с особенностями ее радиомической структуры у онкологических пациентов. Недавние исследования продемонстрировали эффективность использования радиомики на основе МРТ для прогнозирования течения агрессивного РПЖ [28–31].

Переходя от качественных оценок к количественному анализу, врачи получили доступ к огромному объему информации, который может способствовать значительному повышению точности диагностики. Применение машинного обучения на основе данных радиомики при построении прогностических моделей для диагностики в онкологии представляет перспективный подход для улучшения точности выбора варианта лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. В этом случае использование радиомического анализа данных МРТ в качестве неинвазивного метода может помочь идентифицировать пациентов с РПЖ низкой степени злокачественности, потенциально устраняя необходимость инвазивных биопсий или агрессивных методов лечения.

**Цель исследования** – разработка прогностической модели, построенной с использованием машинного обучения, для выявления вероятности рака предстательной железы высокой степени злокачественности (GP 4 + 3) в группе GS7 на основе МРТ-радиомики, основанная только на данных бпМРТ с использованием параметрических карт ИКД пациентов, перенесших РПЭ.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование в период с 2018 по 2023 г. Исследование было проведено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (GCP), по всем требованиям, касающимся конфиденциальности персональной информации пациента, и этическим принципам, описанным в Хельсинской декларации. При описании этого исследования мы придерживались шаблона TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis – прозрачная отчетность о многофакторной предсказательной модели для индивидуального прогнозирования или диагностики) для отчетности [32, 33].

**Критерии включения:**

- 1) пациенты, которым проведена радикальная простатэктомия с 2018 по 2023 г.;
- 2) пациенты, прошедшие МРТ в течение не более шести месяцев до операции;
- 3) пациенты с GS 7 (GP 3 + 4 и GP 4 + 3);
- 4) возраст 18 лет и более.

**Критерии не включения:**

- 1) пациенты с GS ≤ 6 или ≥ 8 и те, у кого не было идентифицируемого поражения на мпМРТ;
- 2) предшествующее лечение опухоли РПЖ до проведения МРТ;

- 3) сопутствующие другие злокачественные опухоли;
- 4) наличие металлических протезов бедра;
- 5) плохое качество МРТ-изображения.

Для проведения исследования использовали следующее оборудование:

1. МР-томограф GE Signa HDxt (GE Healthcare) с напряженностью магнитного поля 3 Тесла, градиентной системой с характеристиками 33 мТ/м амплитуды и 120 Т/м/с скорости нарастания, 12-канальной катушкой для тела и 8-канальной спинальной катушкой. Диаметр апертуры – 70 см, FOV (поле обзора) – 50 см, диапазон движения стола – 205 см.
2. МР-томограф GE Signa Pioneer (GE Healthcare, Waukesha, WI) с напряженностью магнитного поля 3 Тесла, градиентной системой с характеристиками 36 мТ/м амплитуды и 150 Т/м/с скорости нарастания, 30-канальной катушкой для тела и 32-канальной спинальной катушкой. Диаметр апертуры – 70 см, FOV (поле обзора) – 50 см, диапазон движения стола – 205 см.
3. МР-томограф Siemens MAGNETOM Aera с напряженностью магнитного поля 1.5 Тесла, градиентной системой XQ с характеристиками 45 мТ/м амплитуды и 200 Т/м/с скорости нарастания, 18-канальной гибкой катушкой для тела и 32-канальной спинальной катушкой. Диаметр апертуры – 70 см, FOV (поле обзора) во всех направлениях – 50 × 50 × 45 см, диапазон движения стола – 205 см.
4. Для внутривенного контрастного усиления применяли бесколбовый МРТ-совместимый инжектор Ulrich XD 2053 tennessee (Германия) с держателем для физиологического раствора. Скорость введения – 3.5–4 мл/сек.
5. Для внутривенного введения контрастных агентов применяли канюли для периферического внутривенного доступа Vas06x Certo размером G20 (1.1 × 33 мм).
6. Для внутривенного контрастного усиления использовали растворы неионных парамагнитных контрастных средств на основе производных гадолиния: Омнискан (Nycomed Pharma, Норвегия, GE Healthcare, Ирландия), Магневист (Bayer, Германия), Гадовист (Bayer, Германия или ООО «Полисан НТФФ», Россия), Гадобускан (Гадобутрол) (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия). Форма выпуска – шприцы или флаконы.

Все изображения были стандартизированы по параметрам сканирования и экспортированы в DICOM-формате для последующего анализа. Дополнительно для обработки изображений использовали: персональный intel-совместимый компьютер HP 250 G7 Notebook PC (Intel(R) Core(TM) i5-8265U CPU 1.60GHz 1.80 GHz, 16 Гб) с установленным программным обеспечением Windows 10; профессиональные мультимодальные рабочие станции врача для работы с медицинскими изображениями SingoVia (Siemens) и AW (GE). Средняя продолжительность исследования составляла 35–40 минут.

### Анализ

Результатом работы модели является прогнозирование вероятности выявления рака предстательной железы высокой степени злокачественности, определяемой как GP 4 + 3, в гетерогенной группе GS7. Полученные данные предоперационного прогноза были подтверждены результатами гистологического исследования после радикальной простатэктомии.

**Факторы риска / Предикторы.** К числу факторов риска были отнесены количественные переменные, получен-

ные по результатам МРТ-исследования с применением радиомики.

**Сбор данных МРТ и выделение области интереса (ROI).** Всем участникам исследования было проведено мпМРТ-исследование предстательной железы с получением диффузионно-взвешенных изображений (DWI) и построением параметрических карт ИКД (ADC). Далее на них врачами-экспертами вручную были отмечены области интереса на каждом срезе (3D ROI – Region of Interest).

**Извлечение признаков и предобработка признаков.** Количественные радиомические признаки были извлечены с использованием программы LIFEx. Статистический анализ проводили с использованием свободной программной среды вычислений Python (v.3.11).

Из исследования были исключены переменные, доля пропусков в которых превышала 30%, в остальных признаках пропущенные значения были заполнены с использованием осторожной стратегии интерполяции недостающих значений: алгоритм регрессии KNN (K-nearest Neighbors). Это было сделано по причине того, что отсутствие данных может привести к потере полезной информации, а также к нестабильной работе построенной прогностической модели.

Кроме того, мы построили коробчатые диаграммы для непрерывных переменных и использовали критерии IQR (Inter Quartile Range) для выявления выбросов.

**Выбор переменных и статистический анализ.** Не все полученные признаки могут быть полезны для диагностики. Для отбора необходимых признаков была применена серия методов, позволяющая уменьшить размерность до оптимального набора значимых параметров с отсечением неинформативных данных. Затем имеющиеся переменные проанализировали на влияние их на исход и выбрали статистически значимо влияющие.

Статистически значимые признаки были отобраны для проведения дальнейшего корреляционного анализа. Был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs). По одной переменной из каждой пары сильно (Rs > 0.7) коррелирующих между собой переменных были удалены из дальнейшего анализа.

В дальнейшем был применен метод RFE (Recursive Feature Elimination) [34] для отбора наиболее статистически значимых признаков, совместно влияющих на исход.

Для балансировки базы данных в части обучающей выборки в целях получения более стабильной модели прогнозирования был использован метод SMOTE (Synthetic Minority Over – sampling Technique) [35, 36].

**Построение и тестирование моделей.** В данном исследовании для построения прогностической модели были применены алгоритмы машинного обучения, позволяющие построить легко интерпретируемые модели: многофакторная логистическая регрессия (MLP, MLR – Multiple Logistic Regression), дерево решений (DP, DT – DecisionTree) [37] и смешанные модели (Stacking) [38]. Для оптимизации модели был применен метод трехкратной перекрестной проверки (3-fold cross-validation).

Эффективность построенных моделей оценивали с помощью метрик ROC-AUC, точности, чувствительности и специфичности, а также расчета 95% ДИ по каждой метрике, который рассчитывали по методу Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров.

Для оценки клинической полезности модели был проведен анализ кривой принятия решений DCA (Decision Curve Analysis) [39] с помощью расчета чистых преимуществ модели.

## Результаты

В исследовании принял участие 71 пациент (мужчины в возрасте 64.0 [59.0; 67.0] года), из них 56 (79%) пациентов имели GP 3 + 4 (Grade 2 – «благоприятная» группа по ISUP), и 15 (21%) пациентов – GP 4 + 3 (Grade 3 – «неблагоприятная» группа по ISUP: высокая степень злокачественности РПЖ).

В ходе применения алгоритма машинного обучения «МЛР» была построена прогностическая модель и выявлено, что предикторами рака предстательной железы высокой степени злокачественности являются 10 переменных: GLRLM\_LGRE, INFO\_ActualFrameDuration, GLCM\_Energy[=AngularSecondMoment], PARAMS\_Bounds RangeOfValueAfterDiscretisation\_1, GLZLM\_ZLNU, GLRLM\_SRHGE, GLZLM\_LZE, DISCRETIZED\_AUC\_CSH, SHAPE\_Compacity[onlyFor3DROI] и GLRLM\_LRE. Затем в ходе использования алгоритма машинного обучения «дерево решений» была построена вторая прогностическая модель и выявлено, что предикторами рака предстательной железы высокой степени злокачественности являются четыре переменные: одна выявлена также в модели МЛР – SHAPE\_Compacity[onlyFor3DROI] и 3 новых GLCM\_Correlation, GLZLM\_LZLGE и GLZLM\_LZHGE.

Далее была построена модель Stacking, в которой используют среднее значение от результатов прогнозирования двух моделей прогнозирования, построенных с помощью алгоритмов МЛР и дерева решений:

$$\text{Stacking} = \frac{\text{МЛР} + \text{дерево решений}}{2}$$

По результатам оценки качества моделей выявлено, что модель, построенная с помощью метода Stacking, превосходит по прогностической ценности (по чувствительности и по метрике ROC-AUC) другие модели (табл. 1).

Однако при сравнении моделей было выявлено, что качество модели, построенной с помощью метода Stacking, статистически значимо отличается только от модели, построенной на основе алгоритма «дерево решений» ( $p=0.012$ ), и сопоставимо с моделью, построенной с помощью МЛР ( $p=0.156$ ) (табл. 2).

Однако следует учесть, что модель Stacking учитывает как линейные, так и нелинейные зависимости, а МЛР – только линейные зависимости, поэтому модель Stacking наиболее полно и точно отражает существующие закономерности и превосходит модель МЛР.

**Таблица 1**

**Метрики оценки качества прогностической модели, %**

| Мера оценки      | МЛР               | Дерево решений    | Stacking          |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                  | Cut-off> 0.52     | Cut-off> 0.82     | Cut-off> 0.48     |
| ROC-AUC          | 95.6 [91.5; 98.9] | 93.5 [89.6; 97.1] | 98.3 [96.3; 99.7] |
| Точность         | 91.5 [86.8; 95.3] | 91.5 [86.8; 95.3] | 92.5 [87.7; 96.2] |
| Чувствительность | 90.6 [83.6; 96.6] | 90.6 [83.3; 96.5] | 92.5 [86.0; 98.1] |
| Специфичность    | 92.5 [85.5; 98.0] | 92.5 [85.7; 98.0] | 92.5 [85.7; 98.0] |

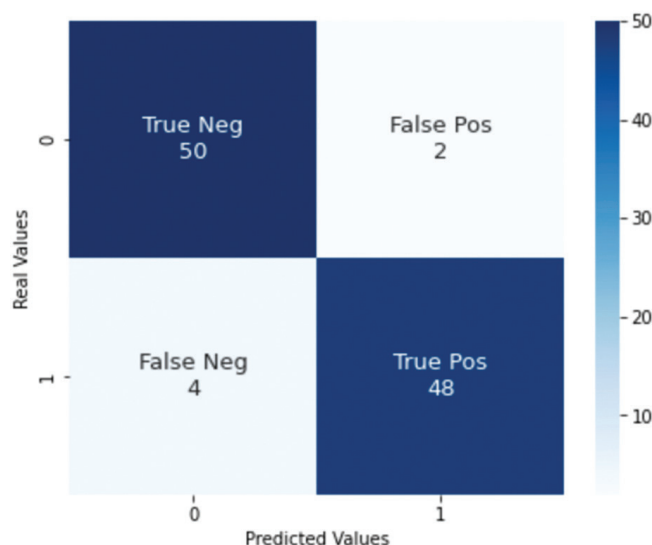
Примечание. Cut-off – это точки отсечения для каждой модели.

**Таблица 2**

**Сравнение качества построенных моделей**

| Модель         | МЛР       | Дерево решений | Stacking    |
|----------------|-----------|----------------|-------------|
| МЛР            | –         | $p=0.508$      | $p=0.156$   |
| Дерево решений | $p=0.508$ | –              | $p=0.012^*$ |
| Stacking       | $p=0.156$ | $p=0.012^*$    | –           |

\* Статистически значимые различия,  $p < 0.05$ .



**Рис. 1. Матрица сопряженности (confusion Matrix)**

**Спецификация модели.** В ходе разработки диагностического теста была получена модель для прогнозирования вероятности выявления рака предстательной железы высокой степени злокачественности, основанная на 13 факторах риска (предикторах), где 0 – GP 4 + 3, 1 – GP 3 + 4 [40]: GLRLM\_LGRE, INFO\_ActualFrameDuration, GLCM\_Energy[=AngularSecondMoment], PARAMS\_Bounds RangeOfValueAfterDiscretisation\_1, GLZLM\_ZLNU, GLRLM\_SRHGE, GLZLM\_LZE, DISCRETIZED\_AUC\_CSH, SHAPE\_Compacity[onlyFor3DROI], GLRLM\_LRE, GLCM\_Correlation, GLZLM\_LZLGE и GLZLM\_LZHGE. Значение вероятности меньше 0.48 прогнозирует высокую вероятность выявления высокой степени злокачественности рака предстательной железы у мужчин (GP 4 + 3).

Автоматическое использование предложенной формулы возможно в предложенной авторами программе для электронных вычислительных машин [41].

**Таблицы сопряженности.** Результатом разработки модели прогнозирования является таблица сопряженности, представленная на рис. 1.

**Производительность модели.** Была получена математическая модель, позволяющая прогнозировать высокую степень злокачественности РПЖ (GP 4 + 3). Данная модель прогнозирует с точностью 92.5% [87.7; 96.2], чувствительностью 92.5% [86.0; 98.1], специфичностью 92.5% [85.7; 98.0], ROC-AUC = 98.3% [96.3; 99.7] и описывает 69.8% [50.9; 84.9] дисперсии. Полученная модель отличного качества (> 90%), так как ROC-AUC составляет на обучающей выборке 0.98. Результаты информативности модели представлены в табл. 3.

**Таблица 3**

**Информативность модели прогнозирования высокой степени злокачественности РПЖ (GP 4 + 3), %**

| Критерии качества модели | Cut-off = 0.48    |
|--------------------------|-------------------|
| ROC-AUC                  | 98.3 [96.3; 99.7] |
| Точность                 | 92.5 [87.7; 96.2] |
| Чувствительность         | 92.5 [86.0; 98.1] |
| Специфичность            | 92.5 [85.7; 98.0] |
| R <sup>2</sup>           | 69.8 [50.9; 84.9] |

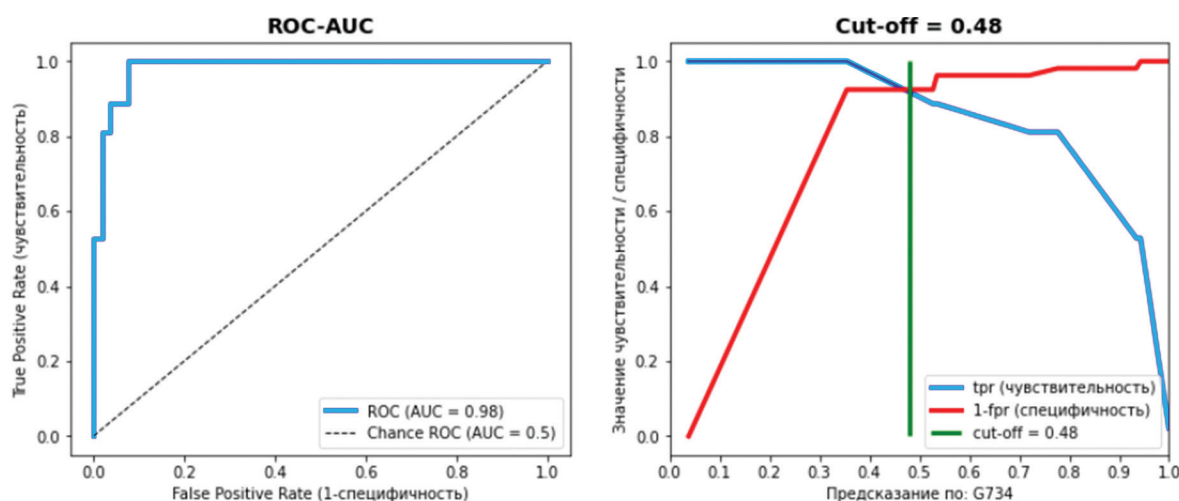


Рис. 2. ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0.48 (рис. 2): если вероятность  $\leq 0.48$ , то GP 4 + 3; если вероятность  $> 0.48$ , то GP 3 + 4.

### Обсуждение

РПЖ по шкале Глисона 7 является гетерогенной группой с различной частотой рецидивов, прогнозом и лечением [10]. В представленном исследовании показано, что на основе радиомических данных МРТ с использованием параметрических карт ИКД возможно построить прогностическую модель, которая сможет дифференцировать РПЖ GP 3 + 4 и GP 4 + 3.

Роль показателей ИКД в дифференциации РПЖ GP 3 + 4 и GP 4 + 3 рассматривалась в нескольких исследованиях [22, 23, 42]. Однако в этих работах рассматривали МРТ-изображения без использования радиомики, что повышает субъективизм оценок.

G. Nketiah и соавт. построили прогностическую модель на основе радиомических данных мпМРТ 23 пациентов, точность классификации составила 91% [43]. Однако следует отметить, что авторы построили свою модель на основе изображений мпМРТ, то есть протоколов T2WI, DWI и DCE. Для использования этой модели пациенту следует инвазивно вводить контрастное вещество.

S.G. Gugliandolo и соавт. построили прогностическую модель на основе радиомических данных МРТ по протоколу T2WI 65 пациентов, точность классификации составила ROC-AUC = 0.8 [0.68; 0.93] [44]. С. Han и соавт. построили прогностическую модель на основе радиомических данных МРТ с использованием параметрических карт ИКД 176 пациентов, точность классификации составила ROC-AUC = 0.731 [0.592; 0.844] [45]. Рассмотренные модели имеют достаточно низкую точность. Возможно, это связано с тем, что авторы учитывали только линейные зависимости, так как обе модели были построены с использованием алгоритма машинного обучения МЛР. Других прогностических моделей для выявления РПЖ высокой степени злокачественности, в том числе с использованием других алгоритмов машинного обучения, в доступной литературе не найдено.

Нами была построена смешанная модель Stacking с ROC-AUC = 98.3% [96.3; 99.7]. Дополнительным преимуществом построенной модели является возможность учесть в модели как линейные, так и нелинейные зависимости.

Использование в клинической практике заявляемого способа дифференцировки степени злокачественности

РПЖ GS7 позволит выбрать оптимальный персонализированный вариант ведения больных РПЖ и, с одной стороны, избежать развития ситуаций, связанных с несвоевременной диагностикой и началом активного лечения заболевания, а с другой – снизить частоту осложнений, неблагоприятных исходов и больших материальных затрат, связанных с лечением.

Клиническая роль изучаемого теста может быть связана с его ожидаемой позицией относительно других диагностических процедур в клиническом протоколе обследования. Например, предлагаемый тест основывается на данных бпМРТ с применением радиомики и может использоваться перед проведением биопсии или вместо нее, потому что является неинвазивным, без необходимости введения контрастного вещества, характеризуется меньшей продолжительностью исследования, но прежде всего – более высокой точностью диагностики. Также немаловажным является экономическая обоснованность предлагаемого теста, так как он не увеличивает стоимость исследования, включенного в стандартные протоколы обследования больных раком простаты по программе ОМС.

Ограничения данного исследования связаны с его одноцентровым и ретроспективным характером.

### Заключение

Результатом исследования стала разработка прогностической модели выявления рака предстательной железы GS7 высокой степени злокачественности (GP 4 + 3) с использованием параметрических карт ИКД при бпМРТ с применением радиомики. Были определены следующие предикторы: GLRLM (LGRE, SRHGE, LRE), GLZLM (ZLNU, LZE, LZHGЕ, LZLGE), GLCM\_Correlation, INFO\_ActualFrameDuration, GLCM\_Energy [=AngularSecondMoment], PARAMS\_BoundsRangeOfValueAfterDiscretisation\_1 и DISCRETIZED\_AUC\_CSH, SHAPE\_Compacity. Представленный способ может повысить точность диагностики и выбора индивидуальной стратегии ведения пациентов (активное наблюдение/радикальное лечение) с возможностью повысить выживаемость и улучшить качество жизни.

Результаты тестирования построенной модели показали, что предлагаемая модель существенно повышает точность выявления рака предстательной железы высокой степени злокачественности (до 93%), что является пригодным для клинического внедрения.

Повышение точности диагностики позволит провести отбор больных РПЖ GS7 высокой степени злокачественности для обоснованного расширенного обследования и выбора правильной тактики лечения.

Предлагаемый способ диагностики позволяет проводить клиническую оценку наличия РПЖ GS7 с высокой степенью злокачественности в условиях отказа от инвазивной процедуры, а также не требует обязательного введения контрастного препарата при проведении МРТ. Данное МРТ-исследование входит в стандартные протоколы обследования больных РПЖ и значимо не повысит существующую стоимость обследования, что экономически выгодно и доступно населению, т.к. не выходит за рамки программы ОМС.

## Литература

1. Bergengren O. et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors – a systematic review // Eur. Urol. – 2023. – V. 84. – No 2. – P. 191–206. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.021.
2. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2023. – С. 275. [Kaprin A.D. et al. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (incidence and mortality). – Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the FSBI “NMRR” of the Ministry of Health of Russian Federation. – 2023. – P. 275. In Russian].
3. Siegel R.L. et al. Cancerstatistics // CA Cancer J. Clin. – 2017. – V. 67. – No 1. – P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
4. Andrén O. et al. How Well Does the Gleason Score Predict Prostate Cancer Death? A 20-Year Followup of a Population Based Cohort in Sweden // Journal of Urology. – 2006. – V. 175. – No 4. – P. 1337–1340. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00734-2.
5. Gleason D.F. et al. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging // Journal of Urology. – 1974. – V. 111. – No 1. – P. 58–64. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59889-4.
6. Quinn D.I. et al. Prognostic significance of pathologic features in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy: implications for staging systems and predictive models // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – V. 19. – No 16. – P. 3692–3705. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3692.
7. Epstein J.I. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system // Modern Pathology. – 2018. – V. 31. – P. 47–63. DOI: 10.1038/modpathol.2017.133.
8. Kweldam C.F. et al. Grading of prostate cancer: a work in progress // Histopathology. – 2019. – V. 74. – No 1. – P. 146–160. DOI: 10.1111/his.13767.
9. Stark J.R. et al. Gleason Score and Lethal Prostate Cancer: Does 3 + 4 = 4 + 3? // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – V. 27. – No 21. – P. 3459–3464. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4669.
10. Kane C.J. et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review // Eur. Urol. Focus. – 2017. – V. 3. – No 4–5. – P. 487–497. DOI: 10.1016/j.euf.2016.10.010.
11. Epstein J.I. et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score // Eur. Urol. – 2016. – V. 69. – No 3. – P. 428–435. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.
12. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. – 2021 – 2022 – 2023 (20.01.2023). – Утверждены Минздравом РФ; 2023. [Clinical guidelines – Prostate cancer – 2021-2022-2023 (01/20/2023) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. In Russian]. URL: [https://http://disuria.ru/\\_id/12/1277\\_kr21C61MZ.pdf](https://http://disuria.ru/_id/12/1277_kr21C61MZ.pdf).
13. Epstein J.I. Urology journals recommend new prostate cancer grade groups // Nat. Rev. Urol. – 2016. – V. 13. – No 7. – P. 374–375. DOI: 10.1038/nrurol.2016.96.
14. Epstein J.I. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma // American Journal of Surgical Pathology. – 2016. – V. 40. – No 2. – P. 244–252. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.
15. Chan T.Y. et al. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy // Urology. – 2000. – V. 56. – No 5. – P. 823–827. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00753-6.
16. Wright J.L. et al. Prostate Cancer Specific Mortality and Gleason 7 Disease Differences in Prostate Cancer Outcomes Between Cases With Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 Tumors in a Population Based Cohort // Journal of Urology. – 2009. – V. 182. – No 6. – P. 2702–2707. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.026.
17. Weinreb J.C. et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2 // Eur. Urol. – 2016. – V. 69. – No 1. – P. 16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
18. Barentsz J.O. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012 // Eur. Radiol. – 2012. – V. 22. – No 4. – P. 746–757. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y.
19. Ma X.Z. et al. Application evaluation of DCE-MRI combined with quantitative analysis of DWI for the diagnosis of prostate cancer // Oncol. Lett. – 2019. – V. 17. – No 3. – P. 3077–3084. DOI: 10.3892/ol.2019.9988.
20. Turkbey B. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 // Eur. Urol. – 2019. – V. 76. – No 3. – P. 340–351. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
21. Wu L.-M. et al. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Roentgenology. – 2012. – V. 199. – No 1. – P. 103–110. DOI: 10.2214/AJR.11.7634.
22. Itou Y. et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: Can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2011. – V. 33. – No 1. – P. 167–172. DOI: 10.1002/jmri.22317.
23. Rosenkrantz A.B. et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within Gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2015. – V. 41. – No 3. – P. 708–714. DOI: 10.1002/jmri.24598.
24. Park S.Y. et al. Prostate Cancer: PI-RADS Version 2 Helps Preoperatively Predict Clinically Significant Cancers //

- Radiology. – 2016. – V. 280. – No 1. – P. 108–116. DOI: 10.1148/radiol.16151133.
25. Alessandrino F. et al. Predictive role of PI-RADSV2 and ADC parameters in differentiating Gleason pattern 3+4 and 4+3 prostate cancer // *Abdominal Radiology*. – 2019. – V. 44. – No 1. – P. 279–285. DOI: 10.1007/s00261-018-1718-6.
  26. Kocak B. et al. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2019. – V. 25. – No 6. – P. 485–495. DOI: 10.5152/dir.2019.19321.
  27. Gillies R.J. et al. Radiomics: images are more than pictures, they are data // *Radiology*. – 2016. – V. 278. – No 2. – P. 563–577. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
  28. Wibmer A. et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores // *Eur. Radiol.* – 2015. – V. 25. – No 10. – P. 2840–2850. DOI: 10.1007/s00330-015-3701-8.
  29. Zhang G. et al. Radiomics based on MRI as a biomarker to guide therapy by predicting upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – V. 52. – No 4. – P. 1239–1248. DOI: 10.1002/jmri.27138.
  30. Liu B. et al. Prediction of prostate cancer aggressiveness with a combination of radiomics and machine learning-based analysis of dynamic contrast-enhanced MRI // *Clin. Radiol.* – 2019. – V. 74. – No 11. – P. 896.e1–896.e8. DOI: 10.1016/j.crad.2019.07.011.
  31. Chen T. et al. Prostate Cancer Differentiation and Aggressiveness: Assessment With a Radiomic-Based Model vs. PI-RADS v2 // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2019. – V. 49. – No 3. – P. 875–884. DOI: 10.1002/jmri.26243.
  32. Щепкина Е.В. и др. STARD и TRIPOD: рекомендации по предоставлению результатов диагностических и прогностических исследований. Практические советы для оформления статей в журналы // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 236–249. [Schepkina E.V. et al. STARD and TRIPOD: recommendations for the provision of diagnostic and prognostic research results. practical advice for submitting articles to journals // *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. – 2022. – V. 101. – No 1. – P. 236–249. In Russian]. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-236-249.
  33. Moons K.G.M. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – V. 162. – No 1. – P. W1–W73. DOI: 10.7326/M14-0698.
  34. Senan E.M. et al. Diagnosis of Chronic Kidney Disease Using Effective Classification Algorithms and Recursive Feature Elimination Techniques // *J. Healthc. Eng.* – 2021. – V. 2021. – P. 1–10. DOI: 10.1155/2021/1004767.
  35. Swana E.F. et al. Tomek link and SMOTE approaches for machine fault classification with an imbalanced dataset // *Sensors*. – 2022. – V. 22. – No 9. – P. 3246. DOI: 10.3390/s22093246.
  36. Blagus R. et al. SMOTE for high-dimensional class-imbalanced data // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – V. 14. – No 1. – P. 106. DOI: 10.1186/1471-2105-14-106.
  37. Barnholtz-Sloan J.S. et al. Decision Tree–Based Modeling of Androgen Pathway Genes and Prostate Cancer Risk // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2011. – V. 20. – No 6. – P. 1146–1155. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0996.
  38. Smyth P. et al. Linearly combining density estimators via stacking // *Machine Learning Journal*. – 1999. – V. 36. – No 1. – P. 59–83. DOI: 10.1023/A:1007511322260.
  39. Van Calster B. et al. Reporting and interpreting decision curve analysis: a guide for investigators // *Eur. Urol.* – 2018. – V. 74. – No 6. – P. 796–804. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.038.
  40. Патент на изобретение 2825524, 26.08.2024. Заявка от 02.10.2023. Крючкова О.В., Щепкина Е.В., Кузнецов А.И. Способ прогнозирования вероятности степени злокачественности ацинарной аденокарциномы предстательной железы у мужчин по шкале Глисона 7 = 3 + 4 и 7 = 4 + 3 на основе бпМРТ-радиомики, 2024. [Patent for invention 2825524, 26.08.2024. Application dated 02.10.2023. Kryuchkova O.V., Schepkina E.V., Kuznetsov A.I. Method for predicting the probability of the degree of malignancy of acinar adenocarcinoma of the prostate gland in men according to the Gleason scale 7 = 3 + 4 and 7 = 4 + 3 based on bpMRI radiomics, 2024. In Russian]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=69725278>.
  41. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2024691778 от 22.11.2024. Крючкова О.В., Щепкина Е.В., Кузнецов А.И. Программное обеспечение для прогнозирования вероятности степени злокачественности ацинарной аденокарциномы предстательной железы у мужчин по шкале Глисона 7 = 3 + 4 и 7 = 4 + 3 на основе бпМРТ-радиомики, 2024. [Certificate of registration of computer program 2024691778 dated 11/22/2024. Kryuchkova O.V., Schepkina E.V., Kuznetsov A.I. Software for predicting the probability of the degree of malignancy of acinar adenocarcinoma of the prostate gland in men according to the Gleason scale 7 = 3 + 4 and 7 = 4 + 3 based on bpMRI radiomics, 2024. In Russian]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=80276166>.
  42. Nowak J. et al. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer // *Acta radiol.* – 2016. – V. 57. – No 1. – P. 107–114. DOI: 10.1177/0284185114561915.
  43. Nketiah G. et al. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results // *Eur. Radiol.* – 2017. – V. 27. – No 7. – P. 3050–3059. DOI: 10.1007/s00330-016-4663-1.
  44. Gugliandolo S.G. et al. MRI-based radiomics signature for localized prostate cancer: a new clinical tool for cancer aggressiveness prediction? Sub-study of prospective phase II trial on ultra-hypofractionated radiotherapy (AIRC IG-13218) // *Eur. Radiol.* – 2021. – V. 31. – No 2. – P. 716–728. DOI: 10.1007/s00330-020-07105-z.
  45. Han C. et al. Radiomics models based on apparent diffusion coefficient maps for the prediction of high-grade prostate cancer at radical prostatectomy: comparison with preoperative biopsy // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2021. – V. 54. – No 6. – P. 1892–1901. DOI: 10.1002/jmri.27565.