



Применение искусственного интеллекта в молекулярной и генетической диагностике рака простаты

© Андрей О. Морозов¹, Андрей К. Базаркин¹, Станислав В. Вовденко¹,
Марк С. Тараткин¹, Мария С. Балашова¹, Дмитрий В. Еникеев^{1, 2, 3, 4}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) [Москва, Россия]

² Венский медицинский университет [Вена, Австрия]

³ Университет здравоохранения им. Карла Ландштейнера — Институт урологии и андрологии [Вена, Австрия]

⁴ Медицинский центр им. Рабина [Петех Тиква, Израиль]

Аннотация

Введение. Для прогнозирования течения рака предстательной железы (РПЖ) предложено множество молекулярно-генетических анализов. Их потенциал способны развить алгоритмы искусственного интеллекта (ИИ) за счёт обработки большого объёма данных и установления связей между ними.

Цель исследования. Оценить возможности применения искусственного интеллекта в ранней диагностике и прогнозировании течения рака предстательной железы.

Материалы и методы. Проведён систематический обзор литературы по базе данных цитирования Medline. Отобраны статьи, представляющие данные о применении систем ИИ in vitro, in vivo и in silico для определения биологических, генетических маркеров и / или их связи с клиническими данными больных РПЖ во временном промежутке с 2020 по 2023 годы. В качественный синтез включены 16 статей.

Результаты. ИИ способен определять метаболический и генетический «почерк» РПЖ, ключевые элементы сигнальных путей, выполняя таким образом сложные задачи в области биоинформатики. ИИ анализирует различный биоматериал: ткань простаты, кровь и мочу. При оценке ткани простаты на предмет аберраций ИИ может помочь врачу-патологоанатому: по гистологическому изображению ИИ может, например, предугадать экспрессионный статус генов, что устраняет необходимость в ИГХ или секвенировании ткани, значительно снижая экономические затраты для прогнозирования тяжести заболевания. В большинстве случаев секвенирование ткани простаты предоставляет соответствующую информацию для лечащего врача, позволяя начать оптимальное лечение, приняв во внимание молекулярный или генетический «почерк» РПЖ. ИИ может быть применён в качестве альтернативы существующим инструментам скрининга населения, а также выявить предикторы кастрационно-резистентной формы РПЖ. Применение возможностей ИИ целесообразнее для анализа крови и мочи — процедур, не требующих дополнительных экономических затрат на забор биоматериала. В теории это может быть экономически более доступно для пациента и медицинского учреждения. Стоит отметить, что ряд исследований проведено in silico (на основании анализа молекулярно-генетических баз данных без валидации на клеточных линиях или на реальных пациентах) и полезны скорее, как справочная информация. Тем не менее полученные результаты могут служить надёжной базой для дальнейших исследований в области молекулярной диагностики и геномики.

Заключение. При диагностике РПЖ возможно применение ИИ при поиске ключевых метаболитов и генов элементов сигнальных путей, а также определение потенциала метастазирования, поскольку молекулярный или генетический «почерк» рака простаты позволяет врачу начать оптимальное лечение.

Ключевые слова: искусственный интеллект; машинное обучение; рак простаты; молекулярная диагностика; генетическая диагностика; обзор литературы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: А.О. Морозов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, критический обзор; А.К. Базаркин — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; С.В. Вовденко — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование; М.С. Тараткин — анализ данных, научное редактирование, критический обзор; М.С. Балашова — анализ данных, научное редактирование, критический обзор; Д.В. Еникеев — анализ данных, научное редактирование, критический обзор, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Андрей Константинович Базаркин; ak.bazarkin@yandex.ru

Поступила в редакцию: 09.06.2023. **Принята к публикации:** 10.10.2023. **Опубликована:** 26.02.2024.

Для цитирования: Морозов А.О., Базаркин А.К., Вовденко С.В., Тараткин М.С., Балашова М.С., Еникеев Д.В. Применение искусственного интеллекта в молекулярной и генетической диагностике рака простаты. *Вестник урологии*. 2024;12(2):117-130. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-1-117-130.

Artificial intelligence in molecular and genomic prostate cancer diagnostics

© Andrey O. Morozov¹, Andrey K. Bazarkin¹, Stanislav V. Vovdenko¹,
Mark S. Taratkin¹, Maria S. Balashova¹, Dmitry V. Enikeev^{1, 2, 3, 4}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Moscow, Russian Federation]

² Medical University of Vienna (MedUni Vienna) [Vienna, Austria]

³ Karl Landsteiner University of Health Sciences — Institute of Urology and Andrology [Vienna, Austria]

⁴ Rabin Medical Center [Petah Tikva, Israel]

Abstract

Introduction. Many molecular genetic analyses have been proposed to predict the course of prostate cancer (PCa). They have the potential to develop artificial intelligence (AI) algorithms by processing large amounts of data and define connections between them.

Objective. To evaluate the possibilities of using artificial intelligence in early diagnosis and prognosis of prostate cancer.

Materials & methods. We conducted a systematic review of the literature on the Medline citation database. We have selected papers that provide data on the use of AI in vitro, in vivo and in silico systems to determine biological and genetic markers and/or their relationship to clinical data of PCa-patients from 2020 to 2023. The quantitative synthesis includes 16 articles.

Results. AI can identify metabolic and genetic «signature» of PCa, the key elements of signal pathways, thus fulfilling complex tasks in the field of bioinformatics. AI analyses various biomaterials: prostate tissue, blood, and urine. When evaluating prostate tissue for aberrations, AI can help a pathologist. For example, AI can predict the histological status of genes, eliminating the need for IHC or tissue sequencing, significantly reducing the economic cost of predicting the severity of the disease. In most cases, prostate tissue sequencing provides information to the attending physician, allowing the start of optimal treatment, considering the molecular or genetic «signature» of PCa. AI can be used as an alternative to existing population screening tools and a predictive castration-resistant PCa. The use of AI capabilities is more appropriate for blood and urine analysis, procedures that do not require additional economic costs for biomaterial sampling. In theory, this may be more affordable for the patient and the medical institution. It is worth noting that a few studies were conducted in silico (based on the analysis of molecular genetic databases without validation on cell lines or on real patients) and are useful as background information. However, the results can serve as a robust basis for further research in molecular diagnostics and genomics.

Conclusion. It is possible to use AI in the search for key metabolites and genes of the elements of signalling pathways, as well as the determination of metastasis potential, because molecular or genetic «signature» of PCa allows the physician to start optimal treatment.

Keywords: artificial intelligence; machine learning; prostate cancer; molecular diagnostics; genetical diagnostics; review

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** A.O. Morozov — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript, critical review; A.K. Bazarkin — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; S.V. Vovdenko — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, scientific edition; M.S. Taratkin, M.S. Balashova — data analysis, scientific edition, critical review; D.V. Enikeev — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, supervision.

✉ **Corresponding author:** Andrey K. Bazarkin; ak.bazarkin@yandex.ru

Received: 06/09/2023. **Accepted:** 10/10/2023. **Published:** 02/26/2024.

For citation: Morozov A.O., Bazarkin A.K., Vovdenko S.V., Taratkin M.S., Balashova M.S., Enikeev D.V. Artificial intelligence in molecular and genomic prostate cancer diagnostics. *Urology Herald*. 2024;12(1):117-130. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-1-117-130.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остаётся одной из актуальных проблем здравоохранения в области урологии, в том числе из-за отсутствия надёжных прогностических биомаркеров и терапевтических целей на раннем этапе развития заболевания [1]. Кроме того, избыточная диагностика

и лечение пациентов с клинически незначимым раком существенно и долгосрочно влияет на их качество жизни [2], поэтому задача разработки простых и доступных методов ранней диагностики (что, естественно, позволит улучшить результаты лечения) — необходима и актуальна.

Возможным инструментом решения

этой проблемы может стать искусственный интеллект (ИИ) — быстро развивающаяся область технологий, использующая мощности компьютера для моделирования мыслительного процесса человека [3]. Одним из отличий искусственного интеллекта от интеллекта человека является способность сканировать неструктурированные данные, и, извлекая необходимую информацию, с возрастающей вероятностью распознавать сложные закономерности [4]. Программисты постоянно усложняют и совершенствуют архитектуру ИИ, что стимулирует изучение возможностей его применения. ИИ в медицине может выступать в качестве инструмента принятия врачебных решений, то есть в качестве эксперта, способного предоставить второе мнение. Тем не менее ИИ редко используют в повседневной клинической практике несмотря на то, что к этому есть все предпосылки, — исследования демонстрируют применение практически в любом аспекте клинической работы огромный потенциал ИИ [5]. Как правило, он используется для обработки изображений (КТ, МРТ и УЗИ, микроскопических изображений патологически изменённых тканей, электрокардиограмм и др.) или клинических данных пациентов для ускорения анализа, определения рисков и, что наиболее важно, повышения точности диагностики заболеваний [6 – 9]. ИИ уверенно зарекомендовал себя в области радиологии и патологической анатомии при диагностике и стадировании РПЖ. Постепенно появляются данные об интраоперационном применении ИИ в качестве 3D-дополненной реальности [10].

Предложено множество решений для прогнозирования течения РПЖ: индекс системного иммуновоспалительного ответа (нейтрофилы х тромбоциты/ лимфоциты) [11], высокий уровень *щелочной фосфатазы* и *лактатдегидрогеназы* [12], *циркулирующие опухолевые клетки* [13], анализ экспрессии *BRCA1/2* [14] и другие. Однако использование возможностей ИИ (анализ большого объёма данных и установления связей между ними) раскрывает широкий потенциал в области лабораторной диагностики и медицинской генетики. Применение ИИ в этих областях может помочь выявить надёжные прогностические биомаркеры, а также нарушения экспрессии генов, связанных с агрессивными формами

РПЖ, что в перспективе поможет лучше понимать биологические закономерности развития РПЖ и канцерогенеза в целом, персонализировать тактику ведения пациента и заранее прогнозировать эффективность терапии.

Число исследований, посвящённых роли ИИ в транскриптомике и геномике РПЖ, растёт, однако систематический анализ этих данных пока не проводился.

Целью нашего систематического обзора является оценка возможности применения ИИ в ранней диагностике и прогнозировании течения РПЖ.

Материалы и методы

Проведён систематический обзор литературы по базе данных цитирования Medline с использованием следующего поискового запроса: (((cancer of prostate [MeSH Terms]) OR (prostate cancer [MeSH Terms])) AND (ai artificial intelligence [MeSH Terms])) AND (diagnostics OR treatment OR patholog* OR radiolog*). Отобраны статьи во временном промежутке с 2020 по 2023 годы, проанализированы наиболее современные данные, поскольку применение ИИ — динамично развивающаяся область медицины. Поисковый запрос сформулирован максимально широко, что даёт понимание всех сфер использования ИИ применительно к РПЖ (в том числе в области цифровой патологии и радиологии, прогнозирования эффективности лечения и помощи в выборе его тактики). Отобраны статьи (посвящённые транскриптомике и геномике), представляющие данные применения систем ИИ *in vitro*, *in vivo* и *in silico* для определения биологических, генетических маркеров и/или их связи с клиническими данными больных РПЖ. В анализ статей включены любые оригинальные исследования (проспективные и ретроспективные), посвящённые диагностическим возможностям ИИ. В анализ не включены обзоры литературы, редакционные материалы, книги и комментарии, а также статьи, посвященные анализу алгоритмами ИИ других онкологических заболеваний (рис.).

При отборе статей:

1. исключены явно неподходящие работы на основании заголовков;
2. проведена независимая оценка (двумя авторами) аннотаций статей в соответ-

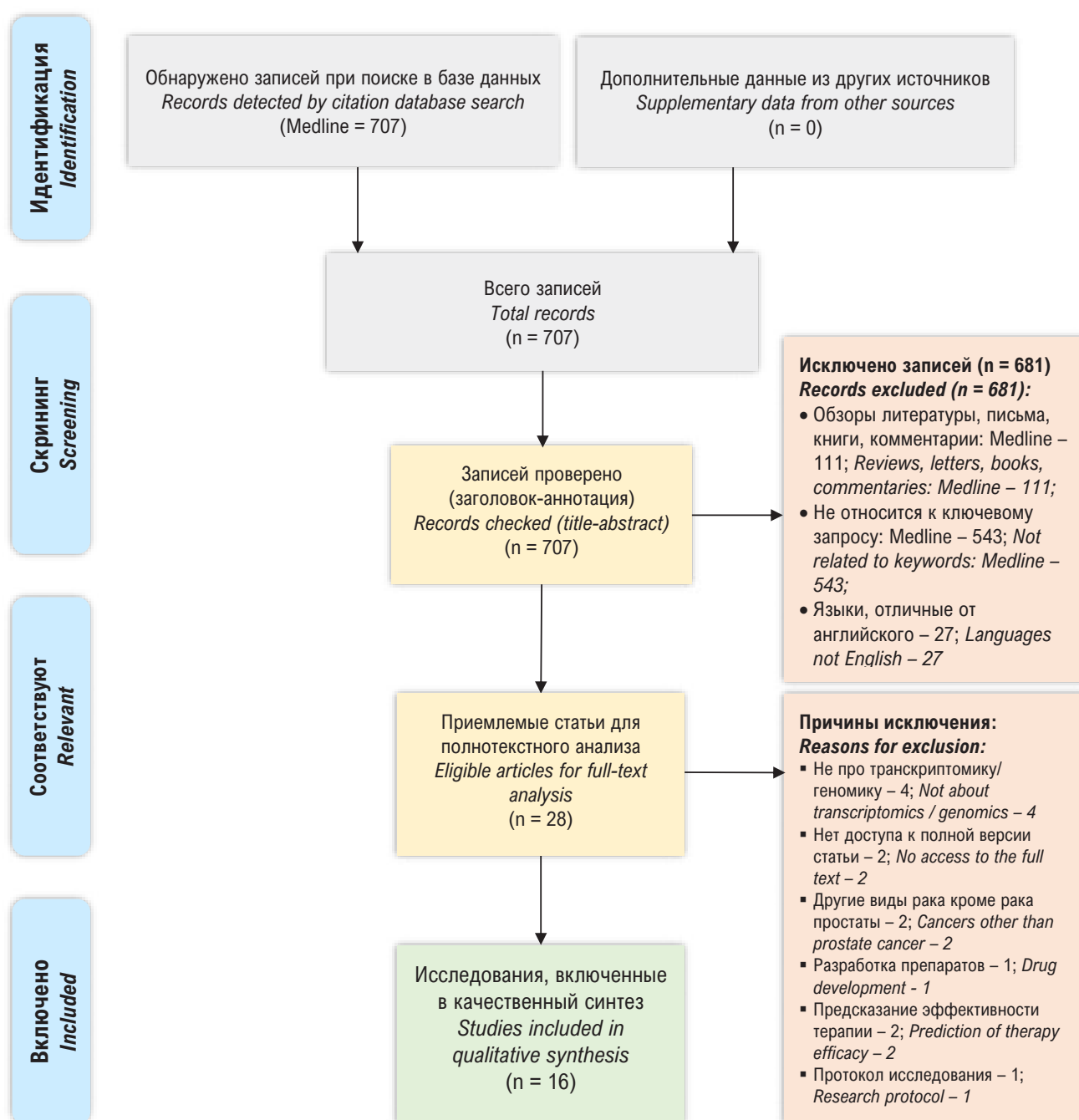


Рисунок. Поиск и исключение статей согласно PRISMA statement
Figure. Flow-chart for search and exclusion articles according to PRISMA

ствии с перечисленными критериями включения и исключения; в случае разногласий — оценка полного текста статей;

3. исключены статьи в случае отсутствия данных по сравнению точности ИИ с референсными диагностическими методами (при несовпадении мнений авторов окончательное решение принимается третьим, наиболее опытным автором).

Результаты

Оценка статей по первичной диагностике рака простаты. Анализ генома и биомаркеров не может заменить биопсию (наличие мутации, ассоциированной с раком или повышенный уровень того или иного маркера, ещё не говорит о наличии рака). Однако эти анализы могут использоваться в комплексных моделях для прогнозирования

ния необходимости биопсии. Как правило, для этого применяются модели, работающие по принципу машинного обучения (ML — machine learning).

M. Perera et al. (2020) демонстрируют высокую точность обнаружения РПЖ при первичной диагностике при помощи ИИ [15]. С использованием набора данных 4548 пациентов с РПЖ (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial database и внутренняя база данных) разработана комплексная модель ML, включающая оценку возраста пациента на момент взятия ПСА, уровня *общего ПСА*, *свободного ПСА*, % *свободного ПСА*. Проведено сравнение данных с результатами биопсии, полученными в течение 12 месяцев. Из анализа исключены пациенты с неполным набором данных и ПСА > 10 нг/мл. Благодаря комплексной модели, объединяющей все параметры, значительно улучшен прогноз рака простаты (AUC = 0,72) по сравнению с уровнем ПСА (AUC = 0,63), возрастом (AUC = 0,52), *свободным ПСА* (AUC = 0,50) и % *свободного ПСА* (AUC = 0,65) в отдельности. При чувствительности модели ML равной 80%, специфичность её — 45,3%.

Перспективный оригинальный метод обнаружения генетических маркеров предложен V.C. Rodrigues et al. (2021): проведена попытка обнаружить *антиген рака простаты 3* (PSA-3 — специфичный маркер для рака простаты, обычно оцениваемым по анализу мочи, собранном после трижды проведённого пальцевого ректального исследования / массажа простаты) с помощью модели ML, обрабатывающей изображения электронной микроскопии. Изображения получены с помощью специальных гено-сенсоров, использующих метод электрохимического импеданса (определение плотности микроструктур за счёт их электрического сопротивления) [16]. В отличие от других анализов биогенетических маркеров, при использовании данного метода изображение доступно только после обработки со считывающего устройства. Точность распознавания всех концентраций PSA-3, использованных в экспериментах, — 88,3% для «обучения» алгоритма ML с супервизией (мечеными данными с помощью весов для упрощения «обучения»).

Одно из главных достоинств ИИ — способность построения связей между генами, экспрессируемыми этими генами белками

и сигнальными путями, в которых участвуют те или иные протеины.

C.L. Cario et al. (2020) применена комбинация моделей ML для определения ключевых сигнальных путей у больных с локализованным РПЖ [17]. Модель предварительно «обучена» на данных полногеномного секвенирования 550 образцов опухолей простаты для обнаружения точечных мутаций, а также инсерций и делеций ДНК. С помощью комбинации в рамках *in silico*-анализа определены драйверные мутации (мутации, запускающие и поддерживающие развитие рака) в топ-5 генов: *FES*, *TNFSF15*, *MSRB1*, *HRAS* и *SLC1A7*. Кроме того, обнаружено, что выявленные драйверные мутации достоверно связаны с регулированием клеточного ответа на факторы роста ($p = 2,68 \times 10^{-4}$) с *MAP-киназной* активностью ($p = 8,66 \times 10^{-8}$) и интегринавого сигнального пути ($p = 1,74 \times 10^{-13}$). Модель ML валидирована на 18 пациентах с локализованным РПЖ, подвергшихся радикальной простатэктомии (РПЭ). У пациентов взята кровь для поиска генетических вариантов во внеклеточной циркулирующей ДНК и гистологические изображения ткани простаты после радикальной простатэктомии. В результате секвенирования циркулирующей ДНК драйверные мутации обнаружены у всех 18 пациентов, у 15 пациентов при этом обнаружены мультифокальные раковые очаги. В перспективе секвенирование крови на предмет вариантов генов циркулирующей опухолевой ДНК можно использовать как в рамках скрининга, так и при наблюдении пациентов после проведенного лечения.

В работе A. Gumaiei et al. (2021) проведён эксперимент на базе общедоступного набора данных по экспрессии генов рака простаты, Genome Technology Core, состоящего из 102 образцов тканей (52 образца с опухолевыми очагами и 50 образцов нормальной ткани простаты), при анализе которых определена экспрессия суммарно 2135 генов [18]. Алгоритмом ML (после анализа образцов с данными о РПЖ с помощью ДНК-микрочипов) отобрано 38 из 2135 генов в качестве экспрессионного «почерка» рака простаты. Затем алгоритм ИИ «обучался» и тестировался на наборе данных с этими выбранными особенностями для классификации нормальной ткани и опухоли простаты. После «обучения» система правильно классифицирует 49 нормальных

образцов из 50 и 48 образцов рака простаты из 52. Таким образом, точность алгоритма составляет 95,1%. При этом способность обнаруживать нормальную ткань составляет 98%, а ткань опухоли простаты — 92%. Кроме того, частота ложноположительного результата составляет 7% для нормальной ткани и 2% для опухолевой ткани простаты.

В рамках скрининга модели ИИ, работающие по принципу глубокого обучения (DL — deep learning, система «обучается» самостоятельно), могут быть более эффективными. А.М. Alshareef et al. (2022) разработан высокоточный алгоритм DL, самостоятельно определяющий на основе набора генетических вариантов наличие у пациента РПЖ. Для «обучения» модели DL использована открытая база данных, включающая 102 образца ткани (52 — с опухолевыми очагами и 50 — с нормальной тканью) и 2135 генов [19]. В результате чувствительность модели DL — 96%, специфичность — 96%, точность — 96%, а AUC — 0,99. Представленная модель может эффективно использоваться при скрининге популяции.

Оценка статей по определению клинических характеристик пациентов с РПЖ. Другим достоинством ИИ является способность выделить из большого массива данных специфичные для того или иного заболевания признаки.

K.L. Penney (2021) поставлена задача определения так называемого метаболического «почерка» (по аналогии с генетическим — связь биомолекул или их совокупности с конкретным заболеванием) РПЖ, а также связь «почерка» со степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона при помощи модели ML [20]. В такой модели специалист самостоятельно устанавливает признаки, которые должен обнаружить алгоритм. Для этого выполнено нетаргентное метаболомическое профилирование ткани простаты (214 биомолекул) с помощью базы данных Dana-Farber Cancer Institute / Harvard Cancer Center SPORC, включающей клиническую информацию, образцы крови и ткани простаты более чем 6000 пациентов. Модель ML позволяет определить связь 135 биомолекул с РПЖ ($p < 0,05$). Выявлены метаболические профили, определяющие наличие опухоли при сравнении с нормальной тканью простаты (AUC = 0,82). Определены 5 наиболее важных метаболитов для дифференциров-

ки нормальной и опухолевой ткани: 3-фосфолипиды, N-ацетилпутресцин, аденозин 5'-трифосфат (АТФ), глутатион и никотинамид. В опухолевой ткани 25 биомолекул связаны с показателем степени злокачественности по Глисону ($p < 0,05$), при этом показатели только 6 метаболитов (цитрат, спермин, альфа-кетоглутарат, др.) повышаются у пациентов с РПЖ высокого риска. Несмотря на это, не обнаружено связи между уровнем метаболитов в сыворотке крови и степенью злокачественности по Глисону. Таким образом, авторами определены лабораторные показатели метаболического «почерка» рака простаты как такового, но не в отношении градации по шкале Глисона.

R.K. Pachynski et al. (2021) предполагают наличие у клинически значимого РПЖ, пропущенного при МРТ, конкретных клеточных, молекулярных и генетических причин [21]. Авторами исследованы оцифрованные гистологические изображения ткани простаты после РПЭ у пациентов с клинически значимым РПЖ, пропущенным при МРТ (8 пациентов), и клинически значимым раком, выявленным при МРТ (8 пациентов) (авторами определён клинически значимый рак как ISUP ≥ 2). Далее выполнена мультиплексная иммунофлуоресценция для определения экспрессии генов тканей простаты. В качестве референса использованы данные TCGA (атласа опухолевого генома, включающего более 20 000 образцов генетического материала от 11 000 пациентов с 33 видами онкологических заболеваний¹): 502 образца с раком простаты и 54 образца нормальной ткани простаты. В рамках исследования применена сверточная нейронная сеть для построения связей между гистологической картиной и соответствующим ей транскриптомом. В результате анализа у пациентов с клинически значимым раком, выявленным при МРТ (62% видимых на МРТ опухолей), определена более сложная и компактная архитектура опухоли. В свою очередь замечена схожесть стромальных паттернов у пациентов с пропущенным при МРТ клинически значимым раком и нормаль-

1 The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) – NCI. (accessed Mar. 23, 2023).
<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>

ной тканью (когорты TCGA). Также определен генетический «почерк» из 24 генов, характерный для клинически значимого РПЖ, пропущенного при МРТ (диапазон изменения экспрессии мутантных генов ≥ 2 или ≤ -2 ; $p < 0,05$). В отношении клинически значимого рака, выявленного при МРТ, идентифицирована гораздо более выраженная экспрессия FLNC (FDR (частота ложного обнаружения) = 0,018) и других генов, связанных с клеточной адгезией, включая интегрин-кодирующие гены ITGA9 (FDR = 0,19) и ITGA7 (FDR = 0,2), в том числе и ген DES (десмин) (FDR = 0,2). Отмечена гораздо менее выраженная экспрессия гена DNAJB5 (FDR = 0,03) в группе клинически значимого рака, выявленного при МРТ. Стоит отметить, что у 5 из 8 пациентов с клинически значимым раком, выявленным при МРТ, отмечен рецидив, а в группе клинически значимого РПЖ, пропущенного при МРТ, рецидивов не отмечено (5-летний период наблюдения после РПЭ) ($p = 0,03$).

G. Cosma et al. (2021) сделано предположение о возможности предсказания (при наличии фенотипических особенностей Т и В лимфоцитов) РПЖ у бессимптомных мужчин с уровнем ПСА < 20 нг/мл и предсказания наличия РПЖ высокого риска [22]. Проведено полноэкзомное секвенирование периферической крови 130 пациентов с выделением фенотипических профилей: (CD8+CD45RA-CD27-CD28- (CD8+ эффекторные клетки памяти), CD4+CD45RA-CD27-CD28- (CD4+ эффекторные клетки памяти), CD4+CD45RA+CD27-CD28- (CD4+ эффекторные клетки памяти с экспрессией CD45RA), CD3-CD19+ (В-лимфоциты), CD3+CD56+CD8+CD4+ (Т-киллеры). У 42 пациентов впоследствии диагностирована доброкачественная гиперплазия простаты, у 88 — РПЖ. Авторами применена рекуррентная нейронная сеть DL для обнаружения РПЖ и оценена её диагностическая точность в отношении 42 пациентов с доброкачественной гиперплазией и 88 пациентов с РПЖ. Точность модели для обнаружения рака простаты по иммунофенотипическим профилям — 86%, чувствительность — 82%, AUC — 0,89. Точность модели для предсказания РПЖ высокого риска (по шкале риска D'Amico) — 94%, чувствительность — 92%, специфичность — 96%, AUC — 0,94. Сама по себе эта модель (по мнению авторов) непригодна для обнаружения

РПЖ, но она может быть использована для построения других моделей ML, предсказывающих онкологический риск пациентов с РПЖ в клинических условиях.

V. Dadhania et al. (2022) создан алгоритм ИИ, способный предсказывать наличие мутации гена TMPRSS2-ERG (ассоциированного как с локализованным, так и метастатическим РПЖ) по оцифрованным гистологическим изображениям [23]. Исследователями проанализированы данные цельных изображений предметных стекол гистологических препаратов после РПЭ и база данных TCGA. Предварительно «обученная» свёрточная нейронная сеть MobileNetV2 успешно предсказывает слияние химерного гена ERG в ткани аденокарциномы простаты при 20-кратном увеличении. При этом AUC составляет 0,84, а чувствительность и специфичность — 75,0% и 83,1% соответственно. Предложенный алгоритм помогает обнаружить неочевидные морфологические различия у пациентов с химерными генами ERG. В перспективе применение ИИ может снизить необходимость в дополнительном заборе тканей для выполнения вспомогательных исследований (таких как ИГХ, FISH или секвенирование нового поколения (NGS)), необходимых для обнаружения мутации не только гена ERG, в частности, но и мутаций иных генов.

Оценка статей по клиническому прогнозу РПЖ. Множество молекулярно-генетических «почерков» находятся в открытом доступе и могут быть использованы для принятия персонализированных решений в лечении пациентов с РПЖ.

R. Li et al. (2022) проведена всеобъемлющая оценка при сопоставлении эффективности 30-ти «почерков» при помощи 15-ти алгоритмов ML на основании 10 баз данных, включающих информацию о времени биохимического рецидива после РПЭ [24]. Всего в 30 опубликованных генетических «почерках» рака простаты обнаружено 1032 уникальных гена (исключены дубликаты). Профили экспрессии генов сопоставлены между первичными образцами опухоли и прилежащими к опухолевой ткани образцами (на основании базы данных TCGA-PRAD). В результате анализа 223 (21%) гена из 1032 значительно различаются по экспрессии с абсолютным изменением фолдинга (fold change (FC)) > 2 и FDR $< 0,01$. Ана-

лиз выживаемости CoxPH, основанный на данных TCGA-PRAD, демонстрирует достоверную связь 558 (54%) из 1032 генов с безрецидивной выживаемостью после РПЭ ($P < 0,05$). Все 1032 гена экспрессируются во множестве путей канцерогенеза, включая клеточный цикл, апоптоз, сигнальный путь p53, сигнальный путь PI3K-Akt и др., что указывает на биологическую важность этих генов. При этом 142 (13,8%) гена — часть более чем двух «почерков», а 40 генов — часть трёх и более «почерков». Основываясь на данных TCGA-PRAD, 28 (70%) из 40 общих генов значительно дифференцированы между первичными образцами опухоли и обычными образцами, и 36 (90%) из 40 общих генов существенно связаны с выживаемостью без рецидива.

Как известно, локализация опухоли в обеих долях предстательной железы значительно влияет на прогноз заболевания [25]. O. Hamzeh et al. (2020) попытались определить влияние мутантных генов на латеральность раковых очагов: будет ли представлена опухоль в левой/правой доле или в обеих долях сразу в зависимости от экспрессии генов [26]. Для этого использована база данных из гистологических снимков 450 биопсий, полученных после РПЭ. Образцы разделены на 3 категории по принципу латеральности: очаг левой доли (18 образцов), очаг правой доли (38 образцов) и билатеральный очаг (431 образец). В связи со значительным дисбалансом количества образцов авторы применяют метод искусственных весов: в итоге сравнение проведено между 240 левыми и 240 билатеральными, 38 левыми и 38 правыми, и 240 правыми и 240 билатеральными образцами. Данные об экспрессии генов пациентов загружены через базу данных cBioPortal. В результате использования алгоритмов ML выяснено: экспрессия генов FBXO21, RTN1, NDUFA5, POP7 ассоциирована с презентацией очага в левой доле, генов HLA-DMB, SRSF6, EIF4G2 — с презентацией очага в правой доле, а генов ALG5, Z99129, SNAI2, MRI1, TAF7 — с презентацией билатерального очага. При этом в ранее проведённом исследовании F. Belinky et al. (2015) также сообщается об ассоциации экспрессии генов HLA-DMB и EIF4G2 на появление очага в правой доле простаты, что подтверждает достоверность полученных результатов [27].

Некоторые нейросети, исходно предназначенные для биоинформатики, находятся в открытом доступе и, по мнению программистов, не нуждаются в доработке для успешной работы с генетическими базами данных. Например, H. Guo et al. (2021) используют нейросети Cytoscape для определения ключевых генов и их мутантных версий, влияющих на рецидив рака простаты и MCODE для создания сети PPI (protein-protein interaction) для понимания патогенетических связей между генами и канцерогенезом. При помощи 5 баз данных (в том числе и TCGA) определены 874 мутантных гена [28]. В результате нейросетевого анализа выяснено, что высокая экспрессия генов LONRF1, CDK1, RPL18, GNB2L1 (RACK1), RPL30, и SEC61A1 ассоциирована с рецидивом РПЖ. Анализ обогащения генов, влияющих на развитие новообразования, показывает преобладание рибосомальных генов, генов трансляционной элонгации, убиквитин-зависимого белкового катаболического процесса и клеточного цикла.

Оценка статей по риску метастазирования пациентов с РПЖ. С помощью анализа генома и транскриптома возможно определение потенциала метастазирования РПЖ.

E. Shamsara et al. (2020) секвенирован геном с помощью ML для прогнозирования метастазирования рака простаты в местные лимфатические узлы [29]. Для «обучения» системы использована база данных пациентов с раком простаты TCGA. Помимо оценки экспрессии мРНК проведён CNA-анализ (copy number aberration, нарушение копийности). Проанализированы две группы пациентов: N1 (с вовлечением регионарных Л/У) и N0 (без вовлечения регионарных Л/У). При этом использованы 3 системы ИИ: 1) Principal Component Analysis для разделения генов по принципу экспрессии между группами N1 и N0; 2) K-means и иерархической кластеризации (классы изучаемого набора заранее не определены) для анализа дифференциальной картины экспрессии генов между группами N1 и N0; 3) нейронная сеть и классификация Naïve Bayesian для определения наилучшего набора переменных для модели ML. В результате отбора генов алгоритмом ML предоставлены необходимые 30- и 1000-генов для успешной классификации и кластеризации образцов рака простаты в зависимости от вовлечения регионарных Л/У. Кроме того, опреде-

лён 21 ген, экспрессируемый в группе N1. Среди них 4 гена (SPAG1, PLEKHF2, OROV1 и ANKRD13D) чаще были структурно изменены у пациентов с метастатическим РПЖ. При этом у данных больных гены SPAG1 и PLEKHF2 ассоциировались с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью.

J. Xue et al. (2021) разработан метод оптической биопсии, определяющий метастатический потенциал клеток РПЖ in vitro [30]. Использована нативная флуоресцентная спектроскопия (NFL, native fluorescence — без введения флуоресцентных агентов) вместе с ML для выявления клеток рака простаты с высоким метастатическим потенциалом. Данные NFL собраны с 3 лабораторных клеточных линий РПЖ с различным уровнем метастатического потенциала (LNCaP — низкого, DU145 — среднего, PC-3 — высокого метастатического потенциала) и обработаны алгоритмами ИИ. Для всех трёх групп пик яркости флуоресценции находится на отметке ~ 340 нм, что говорит о наличии *триптофана* в клетках. Пик яркости в ~ 465 нм наблюдается в линиях DU145 и PC-3 за счёт NADH, а более короткая длина волны 395 нм оказалась характерной для *лактата*. Таким образом определены ключевые биомолекулы, высокое содержание которых характерно для клеток рака простаты с высоким метастатическим потенциалом: *триптофан*, *NADH* и *лактат*.

Как известно, прогрессия от гормонально чувствительной формы РПЖ к кастрационно-резистентной форме характеризуется худшим прогнозом [31], что стимулирует необходимость поиска таргетных лекарственных средств для предотвращения и замедления этого перехода.

E. Lin et al. (2021) ретроспективно проанализированы данные пациентов с метастатическим РПЖ для определения мутаций в генах-предикторах, влияющих на сигнальные пути гормонально чувствительного и кастрационно-резистентного метастатического рака простаты [32]. Для этого данные секвенирования свободно циркулирующей ДНК подвергнуты анализу с помощью модели ML. При этом обнаружены изменения генома у 187 пациентов с метастатическим кастрат-резистентным и у 154 пациентов с гормон-чувствительным раком простаты (PPV — 94%, специфичность — 91%, AUC — 0,74). Авторами подтверждена связь возникновения кастрат-резистентной

формы рака простаты с накоплением мутаций в гене *андрогенового рецептора* (RR = 2,32). Наличие генетических вариантов *андрогенового рецептора* также связано с накоплением мутаций сигнального пути G1/S (RR = 3,88 ± 1,03). В свою очередь накопление мутаций в элементах сигнального пути G1/S значительно повышает вероятность накопления мутаций в сигнальном пути MAPK (RR = 3,40 ± 1,14), PI3K (RR = 3,43 ± 1,32), и RTK (RR = 7,12 ± 1,90). Обнаружение этих изменений во внеклеточной ДНК может решить проблемы, связанные с необходимостью проведения биопсии опухоли в костях. В перспективе необходимо исследование, посвящённое терапии, нацеленной на выявленные мутации.

Обсуждение

Искусственный интеллект способен определять метаболический и генетический «почерк» РПЖ, ключевые элементы сигнальных путей, таким образом выполняя сложные задачи в области биоинформатики; ИИ анализирует различный биоматериал: ткань простаты [19, 20, 22, 23, 26, 30], кровь [15, 18, 21, 22, 32] и мочу [16]. При оценке ткани простаты на предмет aberrаций ИИ может помочь врачу-патологоанатому, как, например, в исследовании V. Dadhania et al. (2022): по гистологическому изображению (ГиЭ) ИИ предсказывает экспрессионный статус гена ERG, что устраняет необходимость в ИГХ или секвенировании ткани, значительно снижая экономические затраты для прогнозирования тяжести заболевания [23]. В большинстве случаев секвенирование ткани простаты предоставляет информацию для лечащего врача, позволяя начать оптимальное лечение, приняв во внимание молекулярный или генетический «почерк» РПЖ. Исследование J. Xue et al. выполнено на клеточных линиях, ввиду чего информация о связи генетического статуса с метастатическим потенциалом может быть оценена только косвенно [30].

Применение ИИ возможно в качестве альтернативы существующим инструментам скрининга [15, 16, 18] населения и в качестве инструмента, выявляющего предикторы кастрационно-резистентной формы РПЖ [33]; для анализа крови и мочи — процедур, не требующих дополнительных эколо-

номических затрат на забор биоматериала; для ускорения диагностики дериватов ПСА. Вышеперечисленные аспекты применения ИИ могут существенно упростить работу врача лабораторной диагностики и врача-генетика и повысить экономическую эффективность медицинского учреждения. Применение ИИ для поиска генов-драйверов на основе свободно-циркулирующей ДНК опухоли [18, 32] в рутинной практике вероятнее всего нецелесообразно: такой анализ экономически более доступен, если не проводить полногеномное секвенирование, а определять отдельные заранее известные мутации, с чем врач способен легко справиться. В данном случае стоимость интерпретации и так значительно ниже стоимости анализа. ИИ в генетической диагностике более полезен для интерпретации больших объёмов данных, таких как данные полногеномного и полноэкзомного секвенирования. Стоит отметить, насколько нам известно, анализ экономической эффективности ИИ в молекулярной и генетической диагностике пока не проводился.

Стоит отметить, что ряд исследований [15, 24, 28] проведены *in silico* (на основании анализа молекулярно-генетических баз данных без валидации на клеточных линиях или на реальных пациентах), поэтому полезны скорее как справочная информация. Тем не менее полученные результаты могут послужить надёжной базой для дальнейших исследований в области молекулярной диагностики и геномики. Исторически сложилось, что для обработки генетических баз данных используют алгоритмы ML, нежели алгоритмы DL. Это связано с их доступностью, а также с возможностью настроить их на решение конкретных задач.

Главная задача моделей ML — поиск закономерностей. Алгоритмы ML получают данные и «обучаются» на них по мере ввода большого количества данных. Системы ML позволяют быстро применять знания, полученные при «обучении» на больших наборах данных, что позволяет им преуспевать в таких задачах, как распознавание образов. В отличие от программ с закодированными вручную инструкциями для выполнения конкретных задач, ML позволяет системе «научиться» самостоятельно распознавать шаблоны и делать прогнозы [34]. Глубокое обучение (DL) является подмножеством ML. Оно использует некоторые

методы ML для решения реальных задач, применяя нейронные сети, способные имитировать человеческое принятие решений. DL может быть дорогостоящим и требует больших массивов данных для «обучения». Это объясняется существованием огромного количества параметров, настроенных для алгоритмов обучения во избежание ложных интерпретаций. При этом модель DL самостоятельно определяет дескрипторы — черты, характерные для того или иного объекта. В связи с этим алгоритму DL для «обучения» требуется больше времени².

Благодаря последним достижениям в теории ML наблюдается значительный прогресс и качественные изменения в таких областях, как QSAR (количественное соотношение структуры и активности) [33]. Линейные модели QSAR всё чаще заменяются методами SVM, алгоритмами RF, искусственными нейронными сетями и другими нелинейными методами, демонстрирующими надёжные результаты при обработке больших наборов биологических данных [34, 35]. В последнее время прогресс в области методов DL наряду с увеличением доступности биобанков привлекает внимание к алгоритмам DL при моделировании химической структуры лекарственных препаратов [36]. Нейросети DL особенно эффективны благодаря их способности изучать сложные нелинейные закономерности из более крупных наборов данных, а также их меньшим требованиям к настройке входных параметров, то есть меньшей потребности в точной предварительной настройке [37, 38]. Благодаря этому алгоритмы DL могут решать более сложные задачи, иногда предлагая неожиданные решения. С помощью ИИ возможно предсказывать реакцию опухолевых клеток на новые лекарственные препараты. Так, O. Snow et al. (2020) демонстрируют модель DL с общими протеохеометрическими дескрипторами (учитывающими разницу в молекулярном строении вещества), предсказывающую реакцию опухолевых клеток на новый препарат при лечении гормон-чувствительного РПЖ [39]. Авторы предполагают при использовании модели DL более точное

2 Patidar S. Machine Learning vs Deep Learning – Dzone. (accessed on 27.04.2023).
<https://dzone.com/articles/comparison-between-deep-learning-vs-machine-learning>

предсказание биологического исхода (ингибирование, активация, отсутствие реакции или смешанный ответ на препарат) применения антиандрогенов. Нейросеть DL «обучена» на 68 генетических вариантах в гене андрогенового рецептора (AUC = 0,89). Авторами заранее протестирована модель DL на 44 генетических вариантах для оценки восприимчивости опухолевой клеточной линии к бикалутамиду и энзалутамиду. После этого авторами использована модель DL для предсказания ответа этих же 44 генетических вариантов андрогенового рецептора в ответ на даролутамид на модели клеточных линий PC3. Моделью DL предсказана невосприимчивость клеточной линии опухоли для 12 из 44 генетических вариантов к препарату, антагонизм 31 генетического варианта и устойчивый смешанный фенотип лишь для одного генетического варианта — E666D. На основании полученных данных сделан вывод о высокой вероятности успешного применения препарата в исследовании *in vivo*.

Тем не менее, согласно данным нашего систематического обзора, алгоритмы DL могут быть применены не только для предсказания эффективности лекарственных средств, но и для определения мутаций в рамках скрининга [20] и обнаружения неочевидных для морфолога гистологических различий у пациентов с различными генетическими вариантами [23].

Возможная перспектива применения ИИ в генетической диагностике РПЖ — поиск наследственных мутаций в семейных случаях РПЖ. Полное секвенирование генома на предмет герминальных мутаций в рамках семейного скрининга может быть актуально для оценки риска прогрессии у молодых пациентов с агрессивными формами РПЖ и для своевременного начала лечения. Тем не менее, насколько нам известно, такие исследования ещё не проводились.

Значительное внимание уделяется применению ИИ для обработки изображений — самый крупный пул работ посвящён цифровой патологии и радиологии, в большинстве алгоритмы демонстрируют высокую точность. В мета-анализе А.О. Морозова и соавт. (2023), чувствительность ИИ в отношении выявления подозрительных очагов составляет 87 – 100%, специфичность — 68 – 99%, общая точность 83,7 – 98,3% (AUC достигает 0,99) [40]. По данным мета-анализа, общая чувствительность составляет 0,96 (I2 = 80,7%), а общая специфичность — 0,95 (I2 = 86,1%). Точность систем ИИ довольно высока и приближена к 100%, поэтому при решении некоторых задач вполне могут заменить врача-патологоанатома. Однако K.F. Kowalewski et al. (2022) сообщают о необходимости стандартизировать наборы данных для «обучения», определить значимые показатели для оценки работы алгоритмов и унифицировать интерпретацию изображений при внедрении ИИ в рутинную врачебную практику [41]. В мета-анализе J. Zeng et al. (2021) оценена точность ИИ в цифровой радиологии рака простаты [42]. Чувствительность ИИ при анализе изображений МРТ с контрастным усилением в процессе обнаружения очагов клинически значимого рака составляет 0,67 (95% CI, 0,56 – 0,76), специфичность — 0,58 (95% CI, 0,46 – 0,68), AUC — 0,67 (95% CI, 0,63 – 0,71).

Заключение

При диагностике рака предстательной железы возможно применение искусственного интеллекта при поиске ключевых метаболитов и генов элементов сигнальных путей, а также определение потенциала метастазирования, поскольку молекулярный или генетический «почерк» рака простаты позволяет врачу начать оптимальное лечение.

Список литературы | References

1. Barros-Silva D, Costa-Pinheiro P, Duarte H, Sousa EJ, Evangelista AF, Graça I, Carneiro I, Martins AT, Oliveira J, Carvalho AL, Marques MM, Henrique R, Jerónimo C. MicroRNA-27a-5p regulation by promoter methylation and MYC signaling in prostate carcinogenesis. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):167. DOI: 10.1038/s41419-017-0241-y
2. Zhou K, Arslanturk S, Craig DB, Heath E, Draghici S. Discovery of primary prostate cancer biomarkers using cross cancer learning. *Sci Rep.* 2021;11(1):10433. DOI: 10.1038/s41598-021-89789-x
3. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* 2017;69S:S36-S40. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.011
4. Tizhoosh HR, Pantanowitz L. Artificial Intelligence and Digital Pathology: Challenges and Opportunities. *J Pathol*

- Inform.* 2018;9:38.
DOI: 10.4103/jpi.jpi_53_18
5. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004;86(5):334-8.
DOI: 10.1308/147870804290
 6. Akkus Z, Cai J, Boonrod A, Zeinoddini A, Weston AD, Philbrick KA, Erickson BJ. A Survey of Deep-Learning Applications in Ultrasound: Artificial Intelligence-Powered Ultrasound for Improving Clinical Workflow. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(9 Pt B):1318-1328.
DOI: 10.1016/j.jacr.2019.06.004
 7. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019;28(2):73-81.
DOI: 10.1080/13645706.2019.1575882
 8. Niel O, Bastard P. Artificial Intelligence in Nephrology: Core Concepts, Clinical Applications, and Perspectives. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):803-810.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.05.020
 9. Ayyad SM, Shehata M, Shalaby A, Abou El-Ghar M, Ghazal M, El-Melegy M, Abdel-Hamid NB, Labib LM, Ali HA, El-Baz A. Role of AI and Histopathological Images in Detecting Prostate Cancer: A Survey. *Sensors (Basel).* 2021;21(8):2586.
DOI: 10.3390/s21082586
 10. Тимофеева Е.Ю., Азильгареева К.Р., Морозов А.О., Тараткин М.С., Еникеев Д.В. Использование искусственного интеллекта в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с раком почки. *Вестник урологии.* 2023;11(3):142-148. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-142-148
Timofeeva E.Yu., Azilgareeva K.R., Morozov A.O., Taratkin M.S., Enikeev D.V. Use of artificial intelligence in the diagnosis, treatment and surveillance of patients with kidney cancer. *Urology Herald.* 2023;11(3):142-148. (In Russian).
 11. Rajwa P, Schuettfort VM, Quhal F, Mori K, Katayama S, Laukhtina E, Pradere B, Motlagh RS, Mostafaei H, Grossmann NC, Aulitzky A, Paradysz A, Karakiewicz PI, Fajkovic H, Zimmermann K, Heidenreich A, Gontero P, Shariat SF. Role of systemic immune-inflammation index in patients treated with salvage radical prostatectomy. *World J Urol.* 2021;39(10):3771-3779.
DOI: 10.1007/s00345-021-03715-4
 12. Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, Mostafaei H, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, König F, Pallauf M, Pradere B, Karakiewicz PI, Nyirady P, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Sequencing impact and prognostic factors in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with cabazitaxel: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2023;41(4):177-191.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.06.018
 13. Enikeev D, Morozov A, Babaevskaya D, Bazarkin A, Malavaud B. A Systematic Review of Circulating Tumor Cells Clinical Application in Prostate Cancer Diagnosis. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3802.
DOI: 10.3390/cancers14153802
 14. Reichl F, Muhr D, Rebhan K, Kramer G, Shariat SF, Singer CF, Tan YY. Cancer Spectrum, Family History of Cancer and Overall Survival in Men with Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations. *J Pers Med.* 2021;11(9):917.
DOI: 10.3390/jpm11090917
 15. Perera M, Mirchandani R, Papa N, Breemer G, Effeindzourou A, Smith L, Swindle P, Smith E. PSA-based machine learning model improves prostate cancer risk stratification in a screening population. *World J Urol.* 2021;39(6):1897-1902.
DOI: 10.1007/s00345-020-03392-9
 16. Rodrigues VC, Soares JC, Soares AC, Braz DC, Melendez ME, Ribas LC, Scabini LFS, Bruno OM, Carvalho AL, Reis RM, Sanfelice RC, Oliveira ON Jr. Electrochemical and optical detection and machine learning applied to images of genosensors for diagnosis of prostate cancer with the biomarker PCA3. *Talanta.* 2021;222:121444.
DOI: 10.1016/j.talanta.2020.121444
 17. Cario CL, Chen E, Leong L, Emami NC, Lopez K, Tenggara I, Simko JP, Friedlander TW, Li PS, Paris PL, Carroll PR, Witte JS. A machine learning approach to optimizing cell-free DNA sequencing panels: with an application to prostate cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):820.
DOI: 10.1186/s12885-020-07318-x
 18. Gumaei A, Sammouda R, Al-Rakhami M, AlSalman H, El-Zaart A. Feature selection with ensemble learning for prostate cancer diagnosis from microarray gene expression. *Health Informatics J.* 2021;27(1):1460458221989402.
DOI: 10.1177/1460458221989402
 19. Alshareef AM, Alsini R, Alsieni M, Alrowais F, Marzouk R, Abunadi I, Nemri N. Optimal Deep Learning Enabled Prostate Cancer Detection Using Microarray Gene Expression. *J Healthc Eng.* 2022;2022:7364704.
DOI: 10.1155/2022/7364704
 20. Penney KL, Tyekucheva S, Rosenthal J, El Fandy H, Carelli R, Borgstein S, Zadra G, Fanelli GN, Stefanizzi L, Giunchi F, Pomerantz M, Peisch S, Coulson H, Lis R, Kibel AS, Fiorentino M, Umeton R, Loda M. Metabolomics of Prostate Cancer Gleason Score in Tumor Tissue and Serum. *Mol Cancer Res.* 2021;19(3):475-484.
DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0548
 21. Pachynski RK, Kim EH, Mihecheva N, Kotlov N, Ramachandran A, Postovalova E, Galkin I, Svekolkin V, Lyu Y, Zou Q, Cao D, Gaut J, Ippolito JE, Bagaev A, Bruttan M, Gancharova O, Nomie K, Tsiper M, Andriole GL, Ataullakhanov R, Hsieh JJ. Single-cell Spatial Proteomic Revelations on the Multiparametric MRI Heterogeneity of Clinically Significant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(12):3478-3490.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4217
 22. Cosma G, McArdle SE, Foulds GA, Hood SP, Reeder S, Johnson C, Khan MA, Pockley AG. Prostate Cancer: Early Detection and Assessing Clinical Risk Using Deep Machine Learning of High Dimensional Peripheral Blood Flow Cytometric Phenotyping Data. *Front Immunol.* 2021;12:786828.
DOI: 10.3389/fimmu.2021.786828
 23. Dadhania V, Gonzalez D, Yousif M, Cheng J, Morgan TM, Spratt DE, Reichert ZR, Mannan R, Wang X, Chinnaiyan A, Cao X, Dhanasekaran SM, Chinnaiyan A, Pantanowitz L, Mehra R. Leveraging artificial intelligence to predict ERG gene fusion status in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2022;22(1):494.
DOI: 10.1186/s12885-022-09559-4
 24. Li R, Zhu J, Zhong WD, Jia Z. Comprehensive Evaluation of Machine Learning Models and Gene Expression Signatures for Prostate Cancer Prognosis Using Large Population Cohorts. *Cancer Res.* 2022;82(9):1832-1843.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3074
 25. Williams C, Khondakar NR, Daneshvar MA, O'Connor LP, Gomella PT, Mehralivand S, Yerram NK, Egan J, Gurram S, Rompré-Brodeur A, Webster BR, Owens-Walton J, Parnes H, Merino MJ, Wood BJ, Choyke P, Turkbey B, Pinto PA. The Risk of Prostate Cancer Progression in Active Surveillance Patients with Bilateral Disease Detected by Combined Magnetic Resonance Imaging-Fusion and Systematic Bi-

- opsy. *J Urol.* 2021;206(5):1157-1165.
DOI: 10.1097/JU.0000000000001941
26. Hamzeh O, Alkhateeb A, Zheng J, Kandam S, Rueda L. Prediction of tumor location in prostate cancer tissue using a machine learning system on gene expression data. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(Suppl 2):78.
DOI: 10.1186/s12859-020-3345-9
27. Belinky F, Nativ N, Stelzer G, Zimmerman S, Iny Stein T, Safran M, Lancet D. PathCards: multi-source consolidation of human biological pathways. *Database (Oxford).* 2015;2015:bav006.
DOI: 10.1093/database/bav006
28. Guo H, Zhang Z, Wang Y, Xue S. Identification of crucial genes and pathways associated with prostate cancer in multiple databases. *J Int Med Res.* 2021;49(6):3000605211016624.
DOI: 10.1177/03000605211016624
29. Shamsara E, Shamsara J. Bioinformatics analysis of the genes involved in the extension of prostate cancer to adjacent lymph nodes by supervised and unsupervised machine learning methods: The role of SPAG1 and PLEKHF2. *Genomics.* 2020;112(6):3871-3882.
DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.06.035
30. Xue J, Pu Y, Smith J, Gao X, Wang C, Wu B. Identifying metastatic ability of prostate cancer cell lines using native fluorescence spectroscopy and machine learning methods. *Sci Rep.* 2021;11(1):2282.
DOI: 10.1038/s41598-021-81945-7
31. Mansinho A, Macedo D, Fernandes I, Costa L. Castration-Resistant Prostate Cancer: Mechanisms, Targets and Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:117-133.
DOI: 10.1007/978-3-319-99286-0_7
32. Lin E, Hahn AW, Nussenzweig RH, Wesolowski S, Sayegh N, Maughan BL, McFarland T, Rath N, Sirohi D, Sonpavde G, Swami U, Kohli M, Rich T, Sartor O, Yandell M, Agarwal N. Identification of Somatic Gene Signatures in Circulating Cell-Free DNA Associated with Disease Progression in Metastatic Prostate Cancer by a Novel Machine Learning Platform. *Oncologist.* 2021;26(9):751-760.
DOI: 10.1002/onco.13869
33. Paul N, Carabet LA, Lallous N, Yamazaki T, Gleave ME, Rennie PS, Cherkasov A. Cheminformatics Modeling of Adverse Drug Responses by Clinically Relevant Mutants of Human Androgen Receptor. *J Chem Inf Model.* 2016;56(12):2507-2516.
DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00400
34. Bruce CL, Melville JL, Pickett SD, Hirst JD. Contemporary QSAR classifiers compared. *J Chem Inf Model.* 2007;47(1):219-27.
DOI: 10.1021/ci600332j
35. Wan Q, Pal R. An ensemble based top performing approach for NCI-DREAM drug sensitivity prediction challenge. *PLoS One.* 2014;9(6):e101183.
DOI: 10.1371/journal.pone.0101183
36. Gawehn E, Hiss JA, Schneider G. Deep Learning in Drug Discovery. *Mol Inform.* 2016;35(1):3-14.
DOI: 10.1002/minf.201501008
37. Ma J, Sheridan RP, Liaw A, Dahl GE, Svetnik V. Deep neural nets as a method for quantitative structure-activity relationships. *J Chem Inf Model.* 2015;55(2):263-74.
DOI: 10.1021/ci500747n
38. Rifaioğlu AS, Atas H, Martin MJ, Cetin-Atalay R, Atalay V, Doğan T. Recent applications of deep learning and machine intelligence on in silico drug discovery: methods, tools and databases. *Brief Bioinform.* 2019;20(5):1878-1912.
DOI: 10.1093/bib/bby061
39. Snow O, Lallous N, Ester M, Cherkasov A. Deep Learning Modeling of Androgen Receptor Responses to Prostate Cancer Therapies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5847.
DOI: 10.3390/ijms21165847
40. Morozov A, Taratkin M, Bazarkin A, Rivas JG, Puliatti S, Checcucci E, Belenchon IR, Kowalewski KF, Shpikina A, Singla N, Teoh JYC, Kozlov V, Rodler S, Piazza P, Fajkovic H, Yakimov M, Abreu AL, Cacciamani GE, Enikeev D; Young Academic Urologists (YAU) Working Group in Uro-technology of the European Association of Urology. A systematic review and meta-analysis of artificial intelligence diagnostic accuracy in prostate cancer histology identification and grading. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(4):681-692.
DOI: 10.1038/s41391-023-00673-3
41. Kowalewski KF, Egen L, Fischetti CE, Puliatti S, Juan GR, Taratkin M, Ines RB, Sidoti Abate MA, Mühlbauer J, Wesels F, Checcucci E, Cacciamani G; Young Academic Urologists (YAU)-Urotechnology-Group. Artificial intelligence for renal cancer: From imaging to histology and beyond. *Asian J Urol.* 2022;9(3):243-252.
DOI: 10.1016/j.ajur.2022.05.003
42. Zeng J, Cheng Q, Zhang D, Fan M, Shi C, Luo L. Diagnostic Ability of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer in Equivocal Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:620628.
DOI: 10.3389/fonc.2021.620628

Сведения об авторах

Андрей Олегович Морозов — канд. мед. наук; врач-уролог, старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6694-837X>
andrei.o.morozov@gmail.com

Андрей Константинович Базаркин — врач-ординатор, стажёр-исследователь Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3552-4851>
ak.bazarkin@gmail.com

Information about the authors

Andrey O. Morozov — M.D., PhD; Urologist & Senior Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6694-837X>
andrei.o.morozov@gmail.com

Andrey K. Bazarkin — M.D.; resident, Researcher Assistant, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3552-4851>
ak.bazarkin@gmail.com

Станислав Викторович Вовденко — врач-уролог, научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6606-147X>

vovdenkostanislav@yandex.ru

Марк Сергеевич Тараткин — врач-уролог, научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>

marktaratkin@gmail.com

Мария Сергеевна Балашова — канд. мед. наук; врач-генетик, доцент кафедры медицинской генетики, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>

zimt@list.com

Дмитрий Викторович Еникеев — д-р мед. наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

Доцент кафедры урологии Венского медицинского университета; доцент института урологии и андрологии им. Карла Ландштайнера

Вена, Австрия

Старший хирург медицинского центра им. Рабина

Петех Тиква, Израиль

<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

dvenikeev@gmail.com

Stanislav V. Vovdenko — M.D., Urologist & Researcher; Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6606-147X>

vovdenkostanislav@yandex.ru

Mark S. Taratkin — M.D., Urologist & Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>

marktaratkin@gmail.com

Maria S. Balashova — M.D., PhD; Geneticist & Assoc.Prof., Dept. of Medical Genetics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>

zimt@list.com

Dmitry V. Enikeev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

Adjunct Prof., Dept. of Urology and Comprehensive Cancer Centre, Medical University of Vienna | MedUni Vienna; Adjunct Prof., Karl Landsteiner Institute of Urology and Andrology

Vienna, Austria

Senior surgeon, Division of Urology, Rabin Medical Center

Petah Tikva, Israel

<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

dvenikeev@gmail.com