

=====МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ, ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ=====

Прогноз агрессивного статуса рака предстательной железы по дооперационным данным¹.

Е.Ф. Юрков*, С.А. Пирогов*, В.Г. Гитис*, Н.С. Сергеева*****, Б.Я. Алексеев**,
Т.Е. Скачкова***, А.Д. Каприн**

* *Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, Москва, Россия*

***Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

****Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России*

Аннотация - Рассматривается задача прогноза агрессивного статуса рака предстательной железы (РПЖ) по данным, известным в дооперационный период. Для решения задачи использованы сведения о 360 больных с установленным послеоперационным статусом заболевания - агрессивным или индолентным. Выявлен комплекс факторов, содержащий пять информативных для прогноза показателей (из первоначально доступных шестнадцати), на основании которых образован диагностический индекс для прогнозирования агрессивного статуса РПЖ. По данным перекрёстной проверки прогностический алгоритм позволяет выявить группу, содержащую 55% больных с агрессивным статусом при отсутствии в ней больных с индолентным статусом РПЖ. Предложен трёхклассовый алгоритм прогноза, позволяющий установить принадлежность больного к группе с низким, высоким или неопределённым риском агрессивной стадии заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прогноз стадии заболевания, диагностические ошибки, рак предстательной железы, биномиальная логистическая регрессия, перекрёстная проверка, бутстрэппинг, ROC-кривая.

1. ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее частое онкологическое заболевание у мужчин, стоящее на втором месте в России по уровню смертности, обусловленной раком. Эффективная тактика лечения РПЖ должна учитывать стадию заболевания, которая устанавливается в процессе лечения. Если в процессе лечения осуществляется хирургическое вмешательство, то стадия (статус) заболевания уточняется после операции. Предоперационное суждение (дооперационное стадирование, врачебный прогноз) о фактической стадии заболевания является приближённой оценкой послеоперационного стадирования и учитывается при проведении операции или лечении РПЖ другими методами. Различия в оценках до- и послеоперационного стадирования рассматриваются как диагностические ошибки дооперационного стадирования. Такие ошибки по данным ряда работ [1-4] встречаются в 35-50% случаев: гипердиагностика выявляется в 25-35% случаев, а гиподиагностика – в 10-15% случаев. Наличие ошибок ведёт либо к ухудшению результатов лечения больных (в случае недооценки стадии опухолевого процесса), либо к ухудшению качества жизни пациентов (в случае завышения стадии, и, вследствие этого, неоправданного расширения

¹ Разделы 3, 5 исследования выполнены в ИППИ РАН С.А. Пироговым, В.Г. Гитисом за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00150).

объема хирургического вмешательства). Для выбора адекватной тактики лечения желательным образом установить истинную стадию заболевания ещё до операции.

При выставлении стадии РПЖ опираются на результаты клинического, гистологического и лабораторного обследования больного. Данные клинического обследования в соответствии с рекомендациями международной системы классификации TNM [5] описывают распространение опухолевого процесса в предстательной железе (T1-T4), вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов (N0/N+) и отсутствие/наличие отдаленных метастазов (M0/M1). Гистологическое обследование определяет степень злокачественности опухоли в виде индекса Глисона (или на дооперационном материале 12-точечной пункционной биопсии или на удаленном материале у прооперированных больных). По данным лабораторного (иммунохимического) анализа крови определяются онкомаркеры ПСА, свПСА, про2ПСА ([-2]проПСА) и их комбинация "индекс здоровья простаты" (ИЗП, см. ниже). В работах [6,7] отмечается, что отдельные онкомаркеры в ряде случаев позволяют судить о стадии заболевания, но в основном это касается их крайних значений. В то же время сообщается, что групповой учет маркеров может улучшить дооперационное стадирование опухолевого процесса [8,9,10].

В этой связи разработка методов прогнозирования фактической стадии РПЖ на основе комплекса дооперационных показателей является актуальной проблемой при выборе тактики лечения заболевания в дооперационный период. Частным случаем этой проблемы является задача прогнозирования агрессивного статуса опухолевого процесса у больных РПЖ.

Для решения этой задачи использован собранный в МНИОИ им. П.А. Герцена (филиале ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ) материал, содержащий сведения о 360 больных РПЖ в дооперационный период для каждого больного по классификации TNM была установлена одна из трёх стадий T1, T2 (локализованная форма) или T3 (местнораспространённая форма РПЖ), а по уточнённым послеоперационным данным (pTNM) одна из двух стадий - pT2 или pT3.

Послеоперационное суждение об истинном статусе опухолевого процесса выносилось по следующему правилу, основанному на двух послеоперационных показателях: TNM и индекс Глисона. Если при гистологическом исследовании стадия заболевания по TNM классификации установлена как pT2N0 (т.е. степень распространённости первичной опухоли в предстательной железе не выше второй, метастазы как в регионарных лимфатических узлах, так и отдалённые отсутствуют) и при этом индекс Глисона равен 6 баллам или менее, то статус РПЖ считался индолентным («И»). В противном случае статус РПЖ считался агрессивным («А»). По этой классификации число больных с послеоперационным статусом «И» оказалось равным 227 человек, со статусом «А» - 133 человека. Об ошибках дооперационного стадирования свидетельствует тот факт, что по дооперационным показателям у всех больных признаки метастазирования отсутствовали, в то время как после операции установлено 49 случаев с метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Дооперационное состояние больного описывалось следующими показателями.

Показатели по данным гистологического анализа (игловая биопсия).

1. Сумма баллов для двух характерных участков биоптата по шкале Глисона.
2. Индекс Глисона, X_1 - модификация предыдущего показателя:
 $X_1 = 1$, если сумма баллов 6 или менее,
 $X_1 = 2$, если сумма баллов 7=3+4 (порядок слагаемых важен),
 $X_1 = 3$, если сумма баллов 7=4+3 (порядок слагаемых важен),
 $X_1 = 4$, если сумма баллов 8 или более.
3. Количество «позитивных столбиков» (т.е. содержащих раковую ткань).
4. Доля «позитивных столбиков» от общего их числа при игольной биопсии.
5. Наличие более 50% раковой ткани хотя бы в одном «позитивном столбике».

Показатели иммунохимического анализа крови (хемилюминесцентный анализатор Access 2, Beckman Coulter, США, калибровка Hybritech).

6. ПСА (общПСА), X_4 - простатический специфический антиген.
7. свПСА - свободный ПСА.
8. про2ПСА ([-2]проПСА) - изоформа-предшественник ПСА.
9. Отношение свПСА / ПСА.
10. Отношение про2ПСА / свПСА.
11. ИЗП = (про2ПСА)/(свПСА) * $\sqrt{\text{ПСА}}$, X_3 - индекс здоровья простаты.

Клинические показатели.

12. Классификация опухоли на основании обследования по системе TNM.

13. Клиническая стадия, X_2 :

$X_2 = 1$, если опухолевый процесс локальный (T1, T2),

$X_2 = 2$, если опухолевый процесс местнораспространённый (T3).

14. Объём простаты (см^3), X_5 - по данным ультразвукового обследования.

Антропометрические показатели.

15. Возраст (г), X_6 .

16. Индекс массы тела: (Вес, кг)/(Рост, м)².

2. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

При выборе алгоритма прогнозирования было экспериментально исследовано несколько моделей: дискриминантный (линейный и квадратичный) анализ, метод ближайшего соседства, логит- и пробит-регрессии, бинарные деревья для классификации и регрессии (CART) [11-13]. Наиболее приемлемые, на наш взгляд, результаты были получены с помощью модели логистической регрессии (биномиальной логит-регрессии) [14-16], которая позволяет учесть бинарный характер отклика (две стадии заболевания), допускает простую интерпретацию результатов, аналогичную широко известной модели нормальной линейной регрессии, и на данном материале не уступает по качеству прогноза другим рассмотренным моделям.

Согласно модели логистической регрессии считается, что показатели, описывающие дооперационное состояние больного, связаны со стадией заболевания «А» вероятностной зависимостью вида

$$\ln \frac{P(A|\mathbf{X})}{1 - P(A|\mathbf{X})} = C + D, \quad (1)$$

где $P(A|\mathbf{X})$ – вероятность того, что больной с вектором показателей $\mathbf{X} = (X_1, X_2, X_3, \dots)$ получит статус заболевания «А», C – константа, $D = D(\mathbf{X})$ – линейная комбинация показателей с коэффициентами b_1, b_2, b_3, \dots , т.е.

$$D(\mathbf{X}) = b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots, \quad (2)$$

коэффициенты и константа C оцениваются по выборке данных.

В другом, эквивалентном, представлении модель записывается как

$$P(A|\mathbf{X}) = 1 / (1 + \exp(-C - D)). \quad (3)$$

Название модели связано с тем, что левая часть (1) называется логитом вероятности $P(A|\mathbf{X})$, а правая часть (3) имеет вид логистической функции от D . Линейную комбинацию $D(\mathbf{X})$ будем называть *диагностическим индексом* ДИ. Так как вероятность $P(A|\mathbf{X})$ монотонно возрастает с увеличением D , то большим значениям ДИ соответствует большая вероятность агрессивной стадии заболевания.

Представление в форме (3) следует рассматривать как апостериорную вероятность. Априорная вероятность $P(A)$ неявно скрыта под константой C и трактуется как доля «А»-больных в выборке. Если ожидаемая априорная вероятность равна величине $P_1(A)$, отличной от $P(A)$, то выражение для новой апостериорной вероятности $P_1(A|\mathbf{X})$ будет иметь вид

$$P_1(A|\mathbf{X}) = 1 / (1 + \frac{P(A)(1 - P_1(A))}{P_1(A)(1 - P(A))} \exp(-C - D)).$$

Например, если ожидается, что число «А» и «И»-больных будет одинаковым ($P_1(A) = 1/2$), то

$$P_1(A|\mathbf{X}) = 1 / (1 + \frac{P(A)}{(1 - P(A))} \exp(-C - D)).$$

Бинарный прогноз (диагностика) осуществляется сравнением ДИ (2) с порогом d по правилу: прогнозируется стадия "А", если $D > d$, в противном случае - стадия "И". Выбор порога d зависит от желательных характеристик эффективности прогноза.

Оценка прогностической эффективности ДИ осуществлялась с использованием техники перекрёстной проверки (cross-validation) и бутстрэппинга [17]. Сравнение вариантов ДИ производи-

лось с использованием рабочей характеристики приемника (РХП, или ROC-кривая) и нескольких показателей качества: площади под РХП-кривой (AUC), чувствительности, специфичности и вероятности ошибки. Исследование проведено с использованием программной среды Matlab.

3. ВАРИАНТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА

Вычисление ДИ осуществлялось в два этапа: определение информативных (значимых) показателей с помощью алгоритма бинарной шаговой регрессии и оценка коэффициентов (b_1, b_2, b_3, \dots) при выбранных показателях. Результат первого этапа не является однозначным. В зависимости от настраиваемых параметров алгоритма и первоначального набора показателей, участвующих в исследовании, может быть выбрано несколько конкурирующих наборов информативных показателей. В таблице 1 приводятся 8 вариантов таких наборов (графа «Состав показателей»), Разные варианты могут содержать разное число больных из-за отсутствия данных у части больных.

Таблица 1.

Чувствительность (Se) прогноза для двух значений специфичности ($Sp=0.95$ и $Sp=1$).

№	Состав показателей	$Sp=1$	$Sp=0.95$	Среднее	Выборка
1	X_1, X_2, X_4, X_5, X_6	0.55	0.64	0.595	336 чел.
2	X_1, X_2, X_4	0.53	0.6	0.565	344
3	$X_1, X_2, X_4, X_4/X_5, X_6$	0.49	0.62	0.555	336
4	X_1, X_2, X_4, X_6	0.51	0.58	0.54	344
5	$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$	0.47	0.61	0.54	336
6	X_1, X_2, X_3	0.3	0.6	0.45	344
7	X_1, X_2, X_3, X_6	0.3	0.57	0.435	344
8	X_1, X_2	0.42	0.43	0.425	344

ДИ для варианта №1 имеет вид:

$$D = 2.3 X_1 + 0.11 X_4 + 1.5 X_2 - 0.023 X_5 + 0.064 X_6 .$$

В этом выражении показатели X_1 (индекс Глисона), X_4 (ПСА), X_2 (клиническая стадия), X_5 (объём простаты), X_6 (возраст) расположены в порядке уменьшения значимости; все значимы на уровне 1%, а первые два высокосignификанты (менее 0.01%). Положительный знак коэффициентов при четырёх показателях X_1, X_4, X_2, X_6 свидетельствует о том, что большие значения этих показателей связаны с высоким риском агрессивной стадии. Отрицательный коэффициент при X_5 свидетельствует об обратном характере влияния объёма железы на степень тяжести заболевания РПЖ; объяснение этого эффекта приводится в работах [18-20].

4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГНОЗА

Бинарная классификация характеризуется четырьмя возможными исходами, которые обозначим как «ИИ», «АА», «ИА» и «АИ». Первый символ каждой двухбуквенной последовательности обозначает оценку (прогноз) стадии заболевания на основании дооперационных данных, второй – фактическую стадию, подтверждённую послеоперационными данными. Два последних исхода «ИА» и «АИ» являются ошибками прогноза. Чувствительность Se (Sensitivity) и специфичность Sp (Specificity) определяются как

$$Se = \frac{\text{число исходов "АА"}}{\text{число "А"-больных}} , \quad Sp = \frac{\text{число исходов "ИИ"}}{\text{число "И"-больных}} .$$

Вероятность ошибки прогноза (доля ошибочных прогнозов в выборке) равна

$$P_{err} = P(A)(1-Se) + (1-P(A))(1-Sp).$$

Величины Se , Sp и P_{err} используются как показатели качества (эффективности) прогноза.

В приведённой выше таблице 1 в колонках 3-5 содержатся значения чувствительности Se и их средние величины для двух фиксированных уровней специфичности $Sp = 1$ и $Sp = 0.95$. Сравнение восьми вариантов в таблице показывает, что наивысшей чувствительностью обладает вариант №1.

Бинарный классификатор, основанный на ДИ, определяется величиной порога d , с которым следует сравнить ДИ, поэтому показатели качества зависят от указанного порога. Графики этих зависимостей для варианта №1, полученные по данным перекрестной проверки, показаны на рисунке 1.

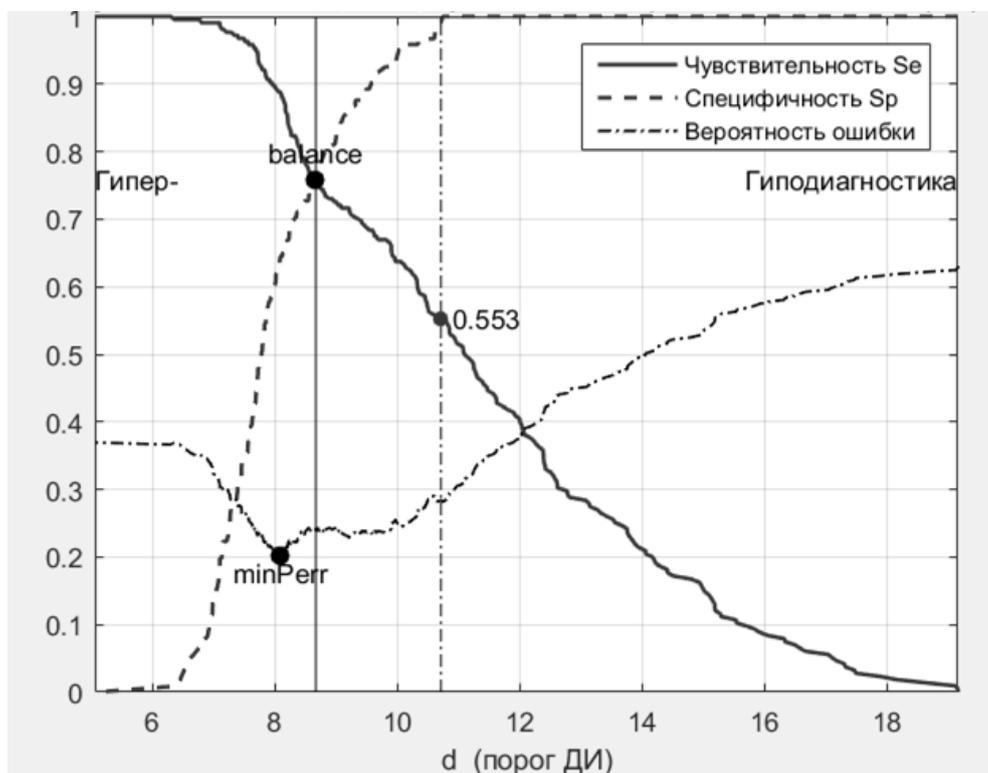


Рис.1. Чувствительность, специфичность и вероятность ошибки прогноза в зависимости от порога ДИ. Вертикальная линия, проходящая через точку 'balance', разграничивает области гипо- и гипердиагностики. Вертикальная штрихпунктирная линия соответствует единичной специфичности.

Графики чувствительности и специфичности монотонны и разнонаправлены. Их пересечение (точка 'balance') определяет границу гипо- и гипердиагностики: слева находится область гипердиагностики (чувствительность больше специфичности), справа – гиподиагностики. Как видно, вероятность ошибки, достигающая минимального значения для порога $d=8$, равна $minPerr=0.2$. Вероятность ошибки, вообще говоря, важный и достаточно простой показатель качества диагностики, в данной задаче играет второстепенную роль, так как суммирует ошибки гипо- и гипердиагностики, не делая различия между ними.

Особый интерес представляют диагностические решения с высоким значением чувствительности (Se) или специфичности (Sp). Например, прогноз, соответствующий порогу $d=10.7$ (вертикальная штрихпунктирная линия на рисунке 1), характеризуется значениями $Sp=1$ и $Se=0.553$. Другими словами, условие $ДИ > 10.7$ определяет группу, содержащую 55% «А»-больных, а «И»-больные отсутствуют. Порогу $d=10$ соответствуют значения $Sp=0.95$ и $Se=0.64$, т.е. группа, определяемая условием $ДИ > 10$, будет содержать 64% больных со статусом «А» и 5% больных со статусом «И» (эти данные находятся в первой строке таблицы 1).

Полный диапазон значений пар (Sp , Se) для варианта № 1 приводится на рисунке 2 в виде графика зависимости Se от Sp (точнее, от разности $1 - Sp$), называемого также РХП-характеристикой (ROC-кривая). Точка на ROC-кривой с координатами $Sp=0.95$ и $Se=0.64$ (самая левая из показанных на графике) соответствует порогу $d=10$.

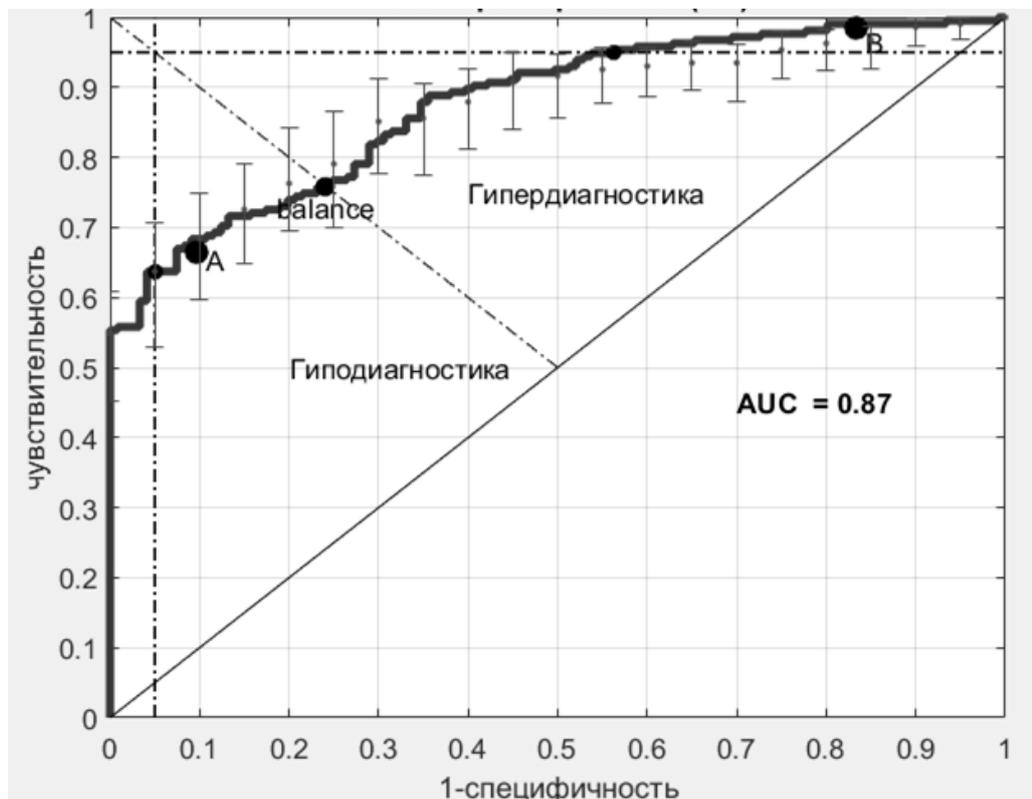


Рис.2. ROC-кривая для варианта № 1 и её характерные точки. Показаны точки, соответствующие 95%-м уровням Se и Sp , точка баланса, точки стратегий A и B. Доверительные 95%-е интервалы для Se даются короткими вертикальными отрезками.

Точка 'balance' на ROC-кривой является отображением точки с тем же названием, показанной ранее на рисунке 1. Короткие вертикальные отрезки на ROC-кривой, полученные с помощью бутстрэппинга, дают представление о возможном разбросе её значений в виде 95%-х доверительных интервалов. Мерой эффективности ДИ служит величина площади под ROC-кривой (AUC), которая в данном случае равна 0.87.

5. ВРАЧЕБНЫЙ И МАШИННЫЙ ПРОГНОЗ

Сравним результаты полученного прогноза (алгоритмический, или машинный прогноз) с результатами дооперационного суждения об агрессивности опухолевого процесса (врачебный прогноз). Рассматривались две возможных стратегии врачебного прогноза.

А). Врачебный прогноз осуществляется по правилу, аналогичному послеоперационному суждению: если стадия РПЖ определена как T2N0 (опухолевый процесс – локальный), а индекс Глисона равен 6 баллам или менее (оба показателя - дооперационные), то РПЖ считается индолентным, в противном случае – агрессивным.

В). Врачебный прогноз осуществляется по правилу: если стадия РПЖ определена как T2N0, индекс Глисона равен 6 баллам или менее, количество «позитивных столбиков» в биопсии ≤ 2 , в каждом «позитивном столбике» содержится не более 50% раковой ткани и общий ПСА ≤ 10 нг/мл (все показатели - дооперационные), то РПЖ считается индолентным, в противном случае – агрессивным.

Результаты врачебного прогноза (т.е. результаты сравнения дооперационной и послеоперационной классификации) для стратегий A и B приведены в таблицах 2А и 2В. В этих таблицах четырёхклеточная матрица бинарной классификации выделена серым фоном. В скобках указаны процентные доли результатов классификации от числа больных с доступным врачебным прогнозом (для случая стратегии A доступно 344 человека, для стратегии B - 211 человек).

Таблица 2А.

Характеристики врачебного прогноза согласно стратегии А

		Диагноз после операции		Сумма
		И	А	
Прогноз стадии заболевания	И	112 (32.5%)	74 (21.5%)	186 (54%)
	А	12 (3.5%)	146 (42.5%)	158 (46%)
Сумма		124 (36 %)	220 (64 %)	344 (100%)
Чувствительность Se			0.66 (146/220)	
Специфичность Sp		0.9 (112/124)		
Вероятность ошибки = 0.25				

Таблица 2В.

Характеристики врачебного прогноза согласно стратегии В

		Диагноз после операции		Сумма
		И	А	
Прогноз стадии заболевания	И	13 (6%)	2 (1%)	15 (7%)
	А	65 (31%)	131 (62%)	196 (93%)
Сумма		78 (37 %)	133 (63 %)	211 (100%)
Чувствительность Se			0.98 (131/133)	
Специфичность Sp		0.15 (13/78)		
Вероятность ошибки = 0.32				

Количество ошибочных диагнозов находится на вспомогательной диагонали четырёхклеточной матрицы: для стратегии А (таблица 2А) - 12 случаев гипердиагностики (врач оценивает стадию «И» как «А») и 74 случая гиподиагностики, для стратегии В (таблица 2В) - 65 случаев гипердиагностики и 2 случая гиподиагностики. Доля ошибочных прогнозов врача (вероятность ошибки безотносительно к характеру ошибок) в случае А составляет 25%, в случае В - 32%, что больше минимальной вероятности ошибок (20%), найденной ранее с помощью ДИ.

Приведённые в таблицах значения чувствительности и специфичности показаны в виде двух точек А и В (соответствуют стратегиям А и В) на рисунке 2, из которого видно, что прогноз А является стратегией гиподиагностики, а прогноз В - гипердиагностики. Заметим, также, что ROC-кривая практически проходит через эти две точки. Этот экспериментальный факт говорит о том, что *машинный прогноз не лучше врачебного* (в противном случае ROC-кривая должна была бы проходить выше этих точек). Заметим, однако, что этот вывод относится только к полученным значениям Se и Sp для двух частных стратегий А и В.

Новое качество машинного прогноза состоит в возможности прогностических решений для произвольных значений специфичности (или чувствительности), не охватываемых врачебным прогнозом. Например, врачебный прогноз не допускает классификации, при которой в одной из групп содержатся только «А»-больные (и не содержатся «И»-больные), в то время, как при машинном прогнозе такая классификация существует (определяется условием $ДИ > 10.7$, рассмотренным в предыдущем разделе).

Чтобы выяснить роль отдельных показателей прогностического алгоритма, а также определить границы целесообразности его использования, сравним два варианта - №1 и №8 из таблицы 1. Диагностический индекс, соответствующий варианту №8, использует показатели, составляющие стратегию А, и имеет вид

$$D = 2.4X_1 + 1.8X_2.$$

Сравнивая уровень чувствительности в строках 1 и 8 таблицы 1 для двух значений специфичности (0.95 и 1), мы видим, что большей чувствительностью обладает прогноз по варианту №1.

Аналогичное заключение можно сделать и в отношении стратегии В, если сравнить графики двух ROC-кривых на рисунке 3: график ROC1 соответствует варианту №1, график ROC2 построен на основе показателей, составляющих стратегию В. Исключая правую верхнюю часть рисунка, кривая ROC1 почти всюду, и особенно на её левом участке ($Sp > 0.9$), превосходит по чувствительности кривую ROC2.

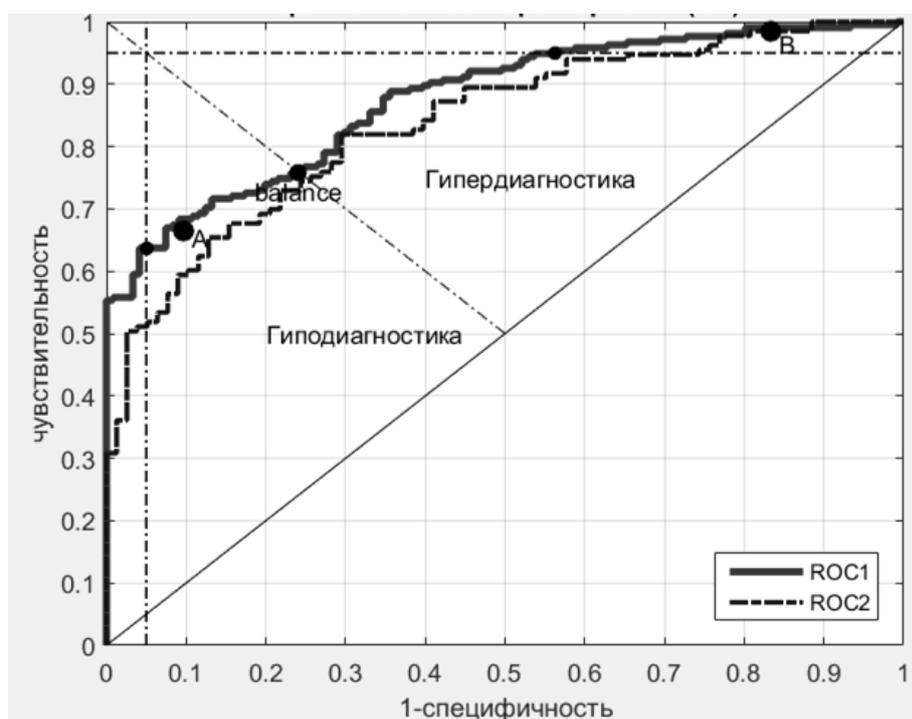


Рис. 3. Две ROC-характеристики: ROC1 соответствует варианту № 1, ROC2 основана на показателях стратегии В.

Анализ состава показателей вариантов в таблице 1 и стратегиях А и В показывает, что повышенные значения чувствительности в случае варианта № 1 достигаются присоединением к безусловно важным показателям - индексу Глисона (X_1) и клинической стадии (X_2) - дополнительных показателей: ПСА (X_4), отсутствующего в стратегии А, объёма простаты (X_5) и возраста (X_6), отсутствующих как в стратегии А, так и В. Три показателя из перечисленных - клиническая стадия, индекс Глисона и ПСА - считаются важными факторами оценки патогистологической стадии РПЖ [21], они являются основой прогностических номограмм, известных как «таблицы Партина» [22-23]. Важность этих трёх факторов подтверждается данными варианта № 2, занимающим второе место по рейтингу чувствительности, а сравнение вариантов № 2 и № 8 показывает, что дополнение показателей X_1 и X_2 уже только одним показателем X_4 (ПСА) увеличивает чувствительность диагностики в диапазоне высоких специфичностей.

Из приведённого анализа следует, что машинный прогноз (в виде варианта №1) целесообразно использовать для диагностических решений, требующих высокой специфичности. (95% и выше). Для других значений специфичности каких-либо существенных преимуществ машинного прогноза перед врачебными стратегиями не обнаружено. Для специфичностей, характеризующих врачебный прогноз ($Sp=90\%$ для стратегии А и $Sp=15\%$ для стратегии В), машинный прогноз даёт тот же диагностический эффект, что и врачебное суждение ($Se=66\%$ для стратегии А и $Se=98\%$ для стратегии В).

6. ТРЁХКЛАССОВЫЙ ПРОГНОЗ

Использование ДИ позволяет произвести более сложную классификацию, чем простая дихотомия. Рассмотрим способ трёхклассовой диагностики, задавшись двумя порогами d_1 и d_2 , $d_1 < d_2$. Отнесём больного к группе с пониженным риском «А»-заболевания, если $ДИ < d_1$, к группе с повышенным риском «А»-заболевания, если $ДИ > d_2$, и к группе с неопределённым диагнозом, если $d_1 \leq ДИ \leq d_2$. Количественный состав этих трёх групп зависит от выбора порогов d_1 и d_2 . Если потребовать, чтобы каждая из двух первых групп содержала до 5% больных с альтернативной стадией заболевания, то для варианта № 1 следует выбрать $d_1=7.7$, $d_2=10$. На рисунке 2 порогам d_1 и d_2 соответствуют точки пересечения горизонтальной ($Se=0.95$) и вертикальной ($Sp=0.95$) штрихпунктирных линий с ROC-кривой. Характеристики такого прогноза, приведённые в таблице 3, показывают, что в группу с пониженным риском «А»-заболевания попадает 20% от общего числа больных, в группу с повышенным риском «А»-заболевания - 43%, в группу с неопределённым риском - 37% больных, не вошедших в первые две группы.

Таблица 3.

Характеристики прогноза с двумя порогами d_1 и d_2 . Доли в процентах указаны относительно общего числа больных (336)

			Диагноз после операции		Сумма
			И	А	
Нижний порог $d_1=7.7$	Прогноз стадии заболевания	И	56 (16.5%)	11 (3.5%)	67 (20%)
		А	65 (19.5%)	204 (60.5%)	269 (80%)
		Сумма	121 (36 %)	215 (64 %)	336 (100%)
		Чувствительность		0.95 (204/215)	
		Специфичность	0.46 (56/121)		
Верхний порог $d_2=10$	Прогноз стадии заболевания	И	115 (34%)	78 (23%)	193 (57%)
		А	6 (2%)	137 (41%)	143 (43%)
		Сумма	121(36 %)	215 (64 %)	336 (100%)
		Чувствительность		0.64 (137/215)	
		Специфичность	0.95 (115/121)		

Наглядная иллюстрация количественного соотношения больных в первых двух группах показана на рисунке 4, где изображены графики двух распределений ДИ для «И»- и «А»-стадий. Закрашенные площади под распределениями пропорциональны числу больных в группах с низким (слева) и высоким (справа) риском «А»-заболевания. Наличие третьей, промежуточной, группы является необходимой платой за гарантированно малую долю альтернативных представителей в первых двух группах (по 5% в каждой).

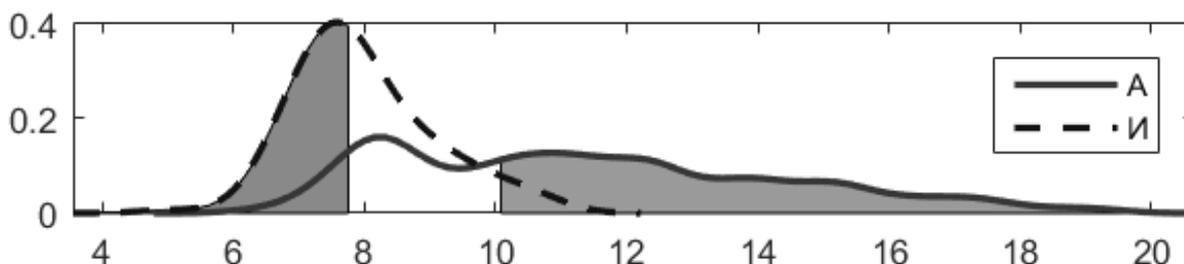


Рис.4. Распределения значений ДИ для «И»- и «А»-выборок. Закрашенные площади пропорциональны числу больных в группах с низким (слева) и высоким (справа) рисками агрессивной стадии РПЖ. В каждой группе содержится 5% больных из альтернативной группы.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для прогнозирования агрессивного статуса РПЖ выявлен комплекс статистически значимых дооперационных показателей (индекс Глисона, клиническая стадия опухолевого процесса, ПСА, объём простаты и возраст) и предложен основанный на них диагностический индекс.

2. Указана область наиболее целесообразного использования алгоритма прогнозирования — это прогностические решения, обладающие высокой специфичностью (низкой вероятностью гиподиагностики). По данным перекрёстной проверки чувствительность прогноза для различении агрессивного статуса РПЖ против индолентного достигает 55% при специфичности не менее 95%. В частности, показано, что использование диагностического индекса позволяет получить классификацию (не предусмотренную врачебным суждением), при которой в прогностической группе содержатся больные только с агрессивным статусом РПЖ и отсутствуют больные с индолентным статусом заболевания.

3. Предложен способ прогноза, позволяющий установить принадлежность больного к одной из трёх групп - с низким, высоким и неопределённым риском агрессивной стадии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Clin. Chem.* 2008. Vol. 52. pp. 1951-60.
2. Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer. *Eur J. Cancer.* 2005;41(6):825-33.
3. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.J., Ciatto S., Nelen V. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N. Engl J. Med.* 2012;366(11):981-90.
4. Волченко Н.Н., Каприн А.Д., Беляков М.М., Петров А.Н. Сравнительный анализ степени дифференцировки рака предстательной железы на биопсийном и операционном материалах. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена.* 2016;5(1): 18-22.
5. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. *TNM. Классификация злокачественных опухолей.* М.: Логосфера, 2011.
6. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease. *JAMA.* 1998;279(19):1542-1547.
7. Guazonni G., Lazzeri M., Nava L. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:455-66.
8. Stephan C, Kahrs AM, Cammann H. et al. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate.* 2009 Feb 1;69(2):198-207. doi: 10.1002/pros.20872.
9. Lazzeri M., Haese A., de la Taille A. et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013; 63(6): 986-94.
10. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Юрков Е.Ф., Пирогов С.А., Гитис В.Г., Маршутина Н.В., Нюшко К.М. Лабораторный индекс клинического стадирования - новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2016;5(1): 23-30.
11. Seber G. A. F. *Multivariate Observations.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 1984.
12. Mitchell T. *Machine Learning.* McGraw-Hill, 1997.
13. Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A., and Stone C.I. *Classification and regression trees.* Belmont, Calif.: Wadsworth, 1984.
14. McCullagh P.A., Nelder J. *Generalized Linear Models.* New York: Chapman & Hall, 1990.
15. Cox D., Snell E. *Analysis of Binary Data.* Chapman & Hall, 1970
16. Юрков Е.Ф. Оценка апостериорной вероятности в задачах распознавания образов и прогнозирования. *Проблемы передачи информации,* т. 17, № 2, 1983, с. 85-92.
17. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. H. *The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction.* New York: Springer Verlag, 2001.
18. Freedland SJ1, Isaacs WB, Platz EA, et al: Prostate Size and Risk of High-Grade, Advanced Prostate Cancer and Biochemical Progression After Radical Prostatectomy: A Search Database Study. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7546-54.
19. D'Amico A.V, Whittington R., Malkowicz S.B, et al: A prostate gland volume of more than 75 cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* 52:631-636, 1998.
20. Foley C.L, Bott S.R, Thomas K., et al: A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int.* 92:370-374, 2003.
21. Макаров Д.В., Партин А.В. Факторы прогноза локализованного рака простаты (гл. 4). В кн.: *Радикальная простатэктомия.* Перевод с английского п./р. Пушкаря Д.Ю. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
22. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B., et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):110-4.

23. Eifler J.B., Feng Z., Lin B.M., et al: An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013 Jan 26;111(1):22-9.

Prediction of aggressive status for prostate cancer on basis of data before surgery.

E.F. Yurkov, S.A. Pirogov, V.G. Gitis, N.S. Sergeeva, B.Ya. Alekseev, T.E. Skachkova, A.D. Kaprin

Prediction the aggressive status of prostate cancer (PCa) based on data analysis before surgery is considered. For this used data on 360 patients with established postoperative status of PCa - aggressive or indolent. The complex of factors comprising the five informative indicators (of the original seventeen available) discovered, and on its basis was formed the diagnostic index to predict aggressive PCa status. When cross-check the predictive algorithm identifies the group containing 55% of patients with aggressive status in the absence of patients with indolent PCa status. The predictive algorithm for patient classification to one of three classes (low, high or uncertain Pca risk group) is proposed.

KEYWORDS: prognosis of disease outcome, diagnostic errors, prostate cancer, binomial logistic regression, cross-validation, bootstrapping, ROC-curve.