

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

**Модель диагностики с учётом врачебных предпочтений.
Прогноз клинического статуса рака предстательной железы.¹
Е.Ф. Юрков*, С.А. Пирогов*, В.Г. Гитис*, Н.С. Сергеева**,***, Т.Е. Скачкова***,
Б.Я. Алексеев**, 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» Министерст-
ва здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

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

Аннотация - Предлагается математическая модель для описания и решения класса задач медицинской диагностики и прогнозирования, основанная на критерии риска. В рамках модели рассматриваются задачи с ранжированными диагнозами, при решении которых желательно учесть врачебные предпочтения. Алгоритм диагностики, являющийся реализацией данной модели, используется для решения задачи прогноза клинического статуса рака предстательной железы. В процессе решения этой задачи проведён сравнительный анализ качества прогноза для четырёх модельных вариантов, выявлены информативные прогностические показатели и дана интерпретация полученных результатов. Показано, что учёт врачебных предпочтений увеличивает точность прогноза у больных с более распространённым и агрессивным опухолевым процессом за счёт потери точности у больных с менее распространённым и агрессивным опухолевым процессом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диагностика и прогнозирование, машинное обучение, ошибки диагностики, риск, статистические решения, перекрёстная проверка, ROC-характеристика, прогноз тяжести заболевания, рак предстательной железы.

1. ВВЕДЕНИЕ.

Разнообразие задач медицинской диагностики стимулирует развитие как общих методов их решения, так и методов, учитывающих специфику отдельных видов диагностических задач. К решению задач медицинской диагностики в настоящее время привлекаются методы машинного обучения [1, 2], основанные, преимущественно, на моделях статистической классификации и распознавания образов [3, 4]. Известны применяемые для этой цели методы дискриминантного анализа Фишера [5], ближайшего соседства [6], байесовской классификации [7], опорных векторов SVM [8], искусственные нейронные сети [9], классификационные и регрессионные деревья [10] и ряд других. Этими методами успешно решаются многие диагностические задачи, однако существуют задачи диагностики и прогнозирования, особенности которых не учитываются при решении их упомянутыми методами – задачи с ранжированными диагнозами (состояниями) [11]. Примером таких задач служит задача прогноза тяжести заболевания с несколькими возможными состояниями, например, лёгким, средней тяжести и тяжёлым.

¹ Разделы 2, 7 исследования выполнены в ИППИ РАН С.А. Пироговым, В.Г. Гитисом за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00150).

Задачи с упорядоченными состояниями часто обладают особенностью, состоящей в неравноценности диагностических ошибок: последствия признать тяжёлое состояние как лёгкое могут быть серьёзнее, чем признать последнее как состояние средней тяжести. В подобных задачах диагностические ошибки вызваны либо недооценкой (гиподиагностика), либо переоценкой (гипердиагностика) тяжести заболевания. Так как гиподиагностика ведёт, как правило, к более серьёзным последствиям, чем гипердиагностика, то врач предпочтёт скорее переоценить серьёзность заболевания, чем недооценить её. Возможный способ учёта предпочтений врача основан на введении функции предпочтения в качестве меры различия для ожидаемого и фактического состояния больного. Значение функции предпочтения трактуется как ущерб, нанесённый репутации врача или здоровью пациента в результате ошибочного диагноза. Эта концепция позволяет связать диагностический выбор с поиском решения с наименьшим ожидаемым ущербом (риском, штрафом, потерей). В настоящей работе описывается модель, основанная на критерии риска [12,13] и предназначенная для решения диагностических задач с упорядоченными состояниями, в которых последствия ошибочного диагноза учитываются в виде функции предпочтений.

Диагностический алгоритм, полученный в результате разработки предлагаемой модели, используется нами для решения задачи прогноза клинического статуса рака предстательной железы (РПЖ). Традиционно клинический (уточнённый) статус РПЖ устанавливается после операционного вмешательства. Однако знать такой статус до проведения операции полезно, в частности, потому, что определенная часть больных может быть излечена лучевой терапией, равной по эффективности оперативному вмешательству. Для этой категории больных прогноз клинического статуса по доступным (дооперационным) данным крайне важен, так как он определяет объем лучевой терапии, и, как следствие, радикальность лучевого воздействия.

Значительную часть работы занимает анализ влияния врачебных предпочтений на качество прогноза. С этой целью различные варианты прогноза сравниваются между собой по нескольким критериям качества. Реализация алгоритмов прогноза осуществлялась с использованием программной среды Matlab, значения характеристик качества прогноза, приведённые в таблицах и графиках, основаны на данных перекрёстной проверки (cross validation).

2. КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС РПЖ, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И ДООПЕРАЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ.

Уточняющая диагностика клинического статуса РПЖ.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает значимое место среди онкологических заболеваний во всем мире. Так, для России доля РПЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения выросла с 8,1% до 14,0% за 10 лет (2006-2016гг.), и продолжает увеличиваться [14]. При этом, среди впервые установленных диагнозов растёт доля случаев раннего обнаружения РПЖ и снижается выявление болезни в запущенном состоянии. В популяции пациентов, заболевание которых ассоциировано с низкой агрессивностью опухолевого процесса, 10-летняя выживаемость может достигать 98-99,9% [15,16]. Точность стадирования заболевания до начала лечения напрямую влияет на выбор тактики лечения, и, в частности, на объем оперативного вмешательства или объем лучевой терапии, от которых зависит прогноз и качество жизни пациента (сроки восстановления, проблемы с удержанием мочи, половая дисфункция) после проведенного лечения.

Важным диагностическим этапом остается многоточковая биопсия предстательной железы с последующим определением гистологических характеристик опухолевой ткани (градация по шкале Глисона). Но по данным мировой литературы индекс Глисона в про-

цессе анализа биоптатов занижается в 33-45% наблюдений (гиподиагностика) и завышается в 4-32% случаев (гипердиагностика) [17,18]. Другие неточности в диагнозе до начала лечения могут быть связаны с оценкой категорий T и N (распространенность опухолевого процесса в предстательной железе и вовлеченность в процесс регионарных лимфоузлов) по международной системе классификации раковых опухолей TNM. Таким образом, уточняющая диагностика и прогноз клинического статуса РПЖ среди наблюдений с ранним выявлением заболевания остается актуальной медицинской проблемой.

Классификация опухолевого процесса по степени распространенности и агрессивности

Послеоперационное суждение о клиническом статусе опухолевого процесса опирается на комплекс хирургических, клинических и гистологических данных, полученных по результатам операционных находок и гистологического исследования удалённых тканей. На основе этих данных в соответствии с международной системой классификации TNM, индексом Глисона и морфологическим анализом операционного материала можно выделить четыре клинических группы РПЖ, упорядоченные по степени тяжести опухолевого процесса, который в группе 1 называют, также, индолентным, а группах 2, 3 и 4 - агрессивным.

- Группа 1, наиболее лёгкая. Характеризуется локализацией опухоли в пределах железы (стадия T1 или T2 по системе TNM) и низким индексом Глисона (6 или менее) при морфологическом анализе операционного материала.
- Группа 2 характеризуется высоким индексом Глисона (7 или более) при локализации опухоли в пределах предстательной железы.
- Группа 3 выставляется при местнораспространённом раке предстательной железы (индекс Глисона не играет роли).
- Группа 4, наиболее тяжёлая. Характеризуется вовлечением в процесс не только регионарных лимфоузлов (N+), но и наличием отдаленных метастазов (M1).

Выводы, представленные ниже, основаны на данных о 360 прооперированных больных: 133, 87, 90 и 50 больных в группах 1-4 соответственно.

Дооперационные показатели.

Опухолевый процесс до операции характеризовался следующими показателями.

Показатели по данным гистологического анализа (игловая 12-точечная биопсия).

1. Сумма баллов для двух характерных участков (наиболее типичного и наименее дифференцированного из остальных) биоптата по шкале Глисона от 1 (высокая дифференцировка) до 5 (низкая дифференцировка).
2. Индекс Глисона (модификация предыдущего показателя):
 кодируется как 1, если сумма баллов 6 или менее,
 кодируется как 2, если сумма баллов 7=3+4 (порядок слагаемых важен),
 кодируется как 3, если сумма баллов 7=4+3 (порядок слагаемых важен),
 кодируется как 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 игловой 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) - простатический специфический антиген.
7. свПСА - свободный ПСА.
8. [-2]проПСА - изоформа-предшественник ПСА.
9. Отношение свПСА / общПСА.
10. Отношение [-2]проПСА / свПСА.

11. $ИЗП = [-2]проПСА / (свПСА) \cdot \sqrt{ПСА}$ - индекс здоровья простаты.

Клинические показатели.

12. Классификация опухолевого процесса по системе TNM.

13. Клиническая группа:

кодируется как 1, если опухолевый процесс локальный (T1, T2),

кодируется как 2, если опухолевый процесс местнораспространённый (T3, случаи T4 в выборке отсутствовали).

14. Объём простаты V (см³) по данным ультразвукового обследования.

Антропометрические показатели.

15. Возраст (лет).

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

Задача состояла в прогнозировании по дооперационным показателям клинического послеоперационного статуса РПЖ (четыре значения). При решении задачи учитывался как ранжированный характер прогнозируемого статуса, так и врачебный риск, связанный с характером прогностических ошибок. Эти особенности не возникали при решении дихотомического варианта задачи: прогнозирования двух состояний - индолентного и агрессивного статуса заболевания РПЖ. Решение последней задачи рассматривалось нами в [19-21].

3. ПРЕДПОЧТЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ РИСК.

Описываемая модель предназначена для решения диагностических задач, в которых (а) желателен и возможен учёт врачебных предпочтений, связанных со склонностью врача к гипо- или гипердиагностике, и (б) диагностические решения могут быть упорядочены по признаку статуса заболевания. Решение диагностических задач с этими специфическими свойствами может быть произведено, если воспользоваться функцией предпочтений, записанной в матричной форме. Выбор матрицы предпочтений (потерь, ущербов) зависит от особенностей рассматриваемой задачи и носит не вполне формальный характер, поэтому основные свойства таких матриц иллюстрируются двумя следующими матричными примерами (1).

$$C^{(A)} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad C^{(B)} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 \\ 2 & 0 & 1 & 2 \\ 4 & 2 & 0 & 1 \\ 6 & 4 & 2 & 0 \end{pmatrix} \quad (1)$$

В первом примере, который приводится в целях сравнения, свойства (а) и (б) не учитываются, во втором - учитываются. Размер каждой матрицы (4×4) соответствует четырём возможным состояниям (классам), с которыми ассоциируются строки матрицы; столбцы ассоциируются с прогнозом состояния. Строки и столбцы упорядочены в соответствии со статусом заболевания, строкам приписан ранг R , столбцам - ранг \hat{R} . Элемент $C_{R\hat{R}}$ на пересечении \hat{R} -го столбца и R -й строки матрицы рассматривается как ущерб от прогноза (диагноза) \hat{R} , в то время как фактическое состояние на самом деле есть R .

Нули матриц на главной диагонали означают отсутствие ущерба при верном диагнозе. Область сверху и справа от главной диагонали моделирует ущерб от гипердиагностики, область снизу и слева - от гиподиагностики. В первом примере (симметричная матрица $C^{(A)}$) элементы вне диагонали матрицы одинаковы, означая, что ущерб не зависит от взаимной удалённости рангов R и \hat{R} , ошибки гипер- и гиподиагностики уравниваются и тем самым учитывается лишь факт ошибки диагноза.

Второй пример (несимметричная матрица $C^{(B)}$) учитывает как взаимную удалённость классов, так и последствия гипер- или гиподиагностики: ущерб от гиподиагностики вдвое больше, чем ущерб от гипердиагностики. Так, для этого примера элемент $C_{14} = 3$ есть оценка ущерба, когда первая (наиболее лёгкая) степень заболевания прогнозируется как четвёртая (случай гипердиагностики). В обратной ситуации, когда тяжёлая степень прогнозируется как лёгкая (гиподиагностика), ущерб оценивается величиной $C_{41} = 6$.

Пусть $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_M)$ - вектор, составленный из M прогностических показателей больного, $P_R = P_R(\mathbf{X})$ - вероятность находиться в состоянии R при известном \mathbf{X} . Тогда ожидаемый ущерб (риск), обусловленный прогнозом \hat{R} , равен

$$L(\hat{R}, \mathbf{X}) = \sum_{R=1}^K P_R(\mathbf{X}) \cdot C_{R\hat{R}}, \quad (2)$$

где K - число возможных состояний. С точки зрения ожидаемого ущерба оптимальным считается прогноз с наименьшим риском:

$$\hat{R}_{opt}(\mathbf{X}) = \arg \min_{\hat{R}} L(\hat{R}, \mathbf{X}). \quad (3)$$

В кратком символическом виде рассматриваемая схема прогноза показана на рисунке 1.

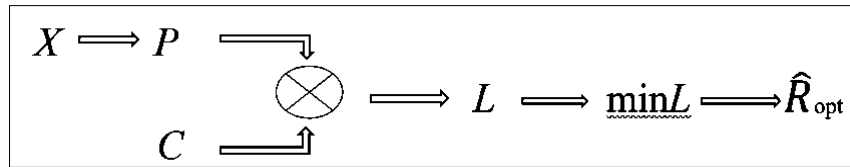


Рис. 1. Символическая запись схемы прогноза.

Вектор входных данных \mathbf{X} задаёт дискретное (по R) вероятностное распределение P (здесь вектор \mathbf{X} рассматривается как известный параметр этого распределения), которое в комбинации с матрицей предпочтений C позволяет вычислить функцию потерь L , минимум которой (ищется по \hat{R}) приводит к прогнозу \hat{R}_{opt} . В соответствии с этой схемой диагностическая модель разбивается на четыре этапа:

1. Выбор матрицы потерь $C = (C_{R\hat{R}})$, моделирующей врачебные предпочтения,
2. Выбор модели вероятностных распределений $P_R = P_R(\mathbf{X})$ и их оценка,
3. Вычисление рисков $L(\hat{R}, \mathbf{X})$ в соответствии с (2),
4. Диагноз (прогноз) $\hat{R}(\mathbf{X}) = \hat{R}_{opt}(\mathbf{X})$ на основе наименьшего риска (3).

4. РАНГОВАЯ КУМУЛЯТИВНАЯ РЕГРЕССИЯ КАК МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТЕЙ. ВАРИАНТ 1.

Для оценки вероятностей $P_R = P_R(\mathbf{X})$, предусмотренных диагностической моделью, было проведено сравнение трёх моделей, учитывающих ранговый характер задачи [22-25]: модель кумулятивных регрессий, модель параллельных регрессий и иерархическая модель. Первая из них - модель ранговой кумулятивной регрессии - записывается в виде системы уравнений

$$\ln \frac{P_1 + P_2 + \dots + P_R}{P_{R+1} + P_{R+2} + \dots + P_K} = \alpha_R + \beta_{1R} X_1 + \beta_{2R} X_2 + \dots + \beta_{MR} X_M, \quad R = 1, \dots, K-1. \quad (4)$$

В левой части уравнений (4) фигурируют накопленные в порядке возрастающего ранга кумулятивные вероятности для младших (в числителе) и старших (в знаменателе) рангов. Логарифм их отношения (отношение кумулятивных шансов) по предположениям

модели линейно связан с показателями \mathbf{X} (правая часть уравнений). Число уравнений на единицу меньше числа состояний K . Коэффициенты $\alpha_R, \beta_{1R}, \beta_{2R}, \dots, \beta_{MR}$, общим числом $(K-1)(M+1)$, находятся по выборке данных, содержащей значения показателей \mathbf{X} и известные состояния R . Оценка коэффициентов с использованием выборки данных производится по методу наибольшего правдоподобия на основе полиномиального распределения вероятностей (обобщение биномиального распределения на случай трёх и более состояний).

Одновременно с оценкой коэффициентов вычисляются доверительные интервалы к ним, что позволяет оценить информативность показателей рассматриваемой модели. Показатель для данного разбиения (для данного R в уравнениях (4)) считается *информативным*, если соответствующий ему коэффициент значимо отличается от нуля. Используется два уровня значимости: 0.05 и 0.01 (5% и 1%). Коэффициент считается:

- незначимым, а соответствующий показатель *неинформативным*, если 95%-й доверительный интервал включает точку 0; это эквивалентно тому, что наблюдаемый уровень значимости $P_{val} > 0.05$;
- малозначимым, а показатель *малоинформативным*, если точка 0 принадлежит 99%-му доверительному интервалу, но не принадлежит 95%-му доверительному интервалу ($0.01 < P_{val} < 0.05$);
- высокозначимым, а показатель *высокоинформативным*, если точка 0 не принадлежит 99%-му (тем более 95%-му) доверительному интервалу ($P_{val} < 0.01$);
- значимым, а показатель *информативным*, в любом из двух последних случаев; при необходимости указывается уровень значимости (5% или 1%).

По найденным коэффициентам и известным значениям показателей \mathbf{X} вероятности $P_R = P_R(\mathbf{X})$ в выражении (4) вычисляются по следующей рекуррентной формуле, в которой незначимые коэффициенты заменяются нулями.

$$P_1 = \left(1 + \exp \left(-\alpha_1 - \sum_{i=1}^M \beta_{i1} X_i \right) \right)^{-1},$$

$$P_R = \left(1 + \exp \left(-\alpha_R - \sum_{i=1}^M \beta_{iR} X_i \right) \right)^{-1} - \sum_{j=1}^{R-1} P_j, \quad R = 2, \dots, K-1, \quad (5)$$

$$P_K = 1 - \sum_{R=1}^{K-1} P_R.$$

На модель оценки вероятностей (4) мы будем ссылаться как на вариант 1. Варианты других моделей будут рассмотрены ниже.

5. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДООПЕРАЦИОННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.

На начальном этапе исследования выявлялась совокупность информативных дооперационных показателей. Только шесть показателей (из шестнадцати исходных) оказались информативными. Сокращённые названия этих показателей и их обозначения в соответствии с уравнением (4) показаны в заголовках строк таблицы 1. Заголовок столбца (gr1vs234, gr12vs34, gr123vs4) соответствует номеру уравнения R в (4) и напоминает о связи номера с разбиением (дихотомией) между младшими и старшими рангами (состояниями). Например, gr1vs234 обозначает дихотомию между индолентным (состояние 1) и

агрессивным (состояния 2-4) послеоперационным статусом. Данные получены по выборке 336 больных (объём выборки несколько меньше исходного из-за неполноты данных).

Таб. 1. Значения наблюдаемых уровней значимости Pval для шести информативных показателей и трёх межгрупповых разбиений.

Показатель	gr1vs234	gr12vs34	gr123vs4
PSA, X ₁	0.0359	0.0165	0.3937
IZP, X ₂	0.0008	0.0000	0.0127
Age, X ₃	0.0194	0.0605	0.8482
V, X ₄	0.0149	0.1164	0.2676
GrGl, X ₅	0.0000	0.0000	0.0000
GrT, X ₆	0.0009	0.0002	0.0000

В таблице 1 приведены наблюдаемые уровни значимости (Pval) для коэффициентов шести информативных показателей в каждом из 3-х уравнений. Из таблицы видно, что не все показатели одинаково информативны. Так, показатели GrGl и GrT высокоинформативны для любого разбиения (Pval < 0.01), а показатель PSA неинформативен для разбиения gr123vs4 (Pval=0.3937) и малоинформативен для разбиений gr1vs234 и gr12vs34 (0.01 < Pval < 0.05).

Значения коэффициентов β_{ij} при прогностических показателях в уравнениях (4) приведены в таблице 2 (заголовки те же, что и в таблице 1). Высокозначимые коэффициенты (те, для которых Pval < 0.01 в таблице 1) выделены полужирным шрифтом, незначимые коэффициенты (Pval > 0.05) заменены прочерками. В последней строке таблицы 2 приводятся значения свободных членов α_R из уравнений (4).

Таб. 2. Значения коэффициентов β_{ij} для шести информативных показателей и трёх межгрупповых разбиений. Незначимые коэффициенты заменены прочерками.

Показатель	gr1vs234	gr12vs34	gr123vs4
PSA, X ₁	-0.0513	-0.0513	-
IZP, X ₂	-0.0146	-0.0185	-0.0106
Age, X ₃	-0.0457	-	-
V, X ₄	0.0163	-	-
GrGl, X ₅	-1.6601	-0.5770	-0.6535
GrT, X ₆	-1.4453	-1.2655	-1.6336
α_R (const)	7.1410	6.7714	6.2501

Из таблиц 1 и 2 видно, что для разбиения gr1vs234 (индолентный статус против агрессивного) все шесть показателей значимы, что совпадает с выводом более ранних наших работ, где рассматривалась задача двухстатусного прогноза [19-21]. Из этих шести три показателя - IZP, GrGl и GrT высокозначимы и три - PSA, Age и V малозначимы. Для разбиения gr12vs34 значимы четыре показателя - PSA, IZP, GrGl и GrT, из которых первый малозначим, два показателя - Age и V незначимы. Для разбиения gr123vs4 значимы только три показателя - IZP, GrGl и GrT, из которых первый малозначим, три показателя - PSA, Age и V незначимы.

Почти все коэффициенты в таблице 2 отрицательны. Это значит, что шансы пациента получить более высокий послеоперационный статус возрастают с увеличением значения показателя. Например, коэффициент $\beta_{63} = -1.6336$ означает, что при изменении показателя GrT с локализованного ($X_6=0$) на местнораспространённый ($X_6=1$) шансы пациента оказаться в группе больных с отдалёнными метастазами (4-я группа) увеличиваются в 5

раз ($\exp^{1.6336}$) при неизменных значениях прочих пяти показателей. Единственный коэффициент, имеющий положительный знак, относится к малозначимому показателю V. Эффект обращения знака при данном показателе был замечен нами ранее [19], возможное объяснение этого эффекта обсуждалось в [21,26].

6. СХЕМА ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА РПЖ.

Схема прогноза послеоперационного клинического статуса РПЖ, как конкретизация общей схемы рисунка 1, изображена на рисунке 2 и даётся в виде двух связанных блоков, заключённых в двух прямоугольниках, показанных штрих-пунктиром.

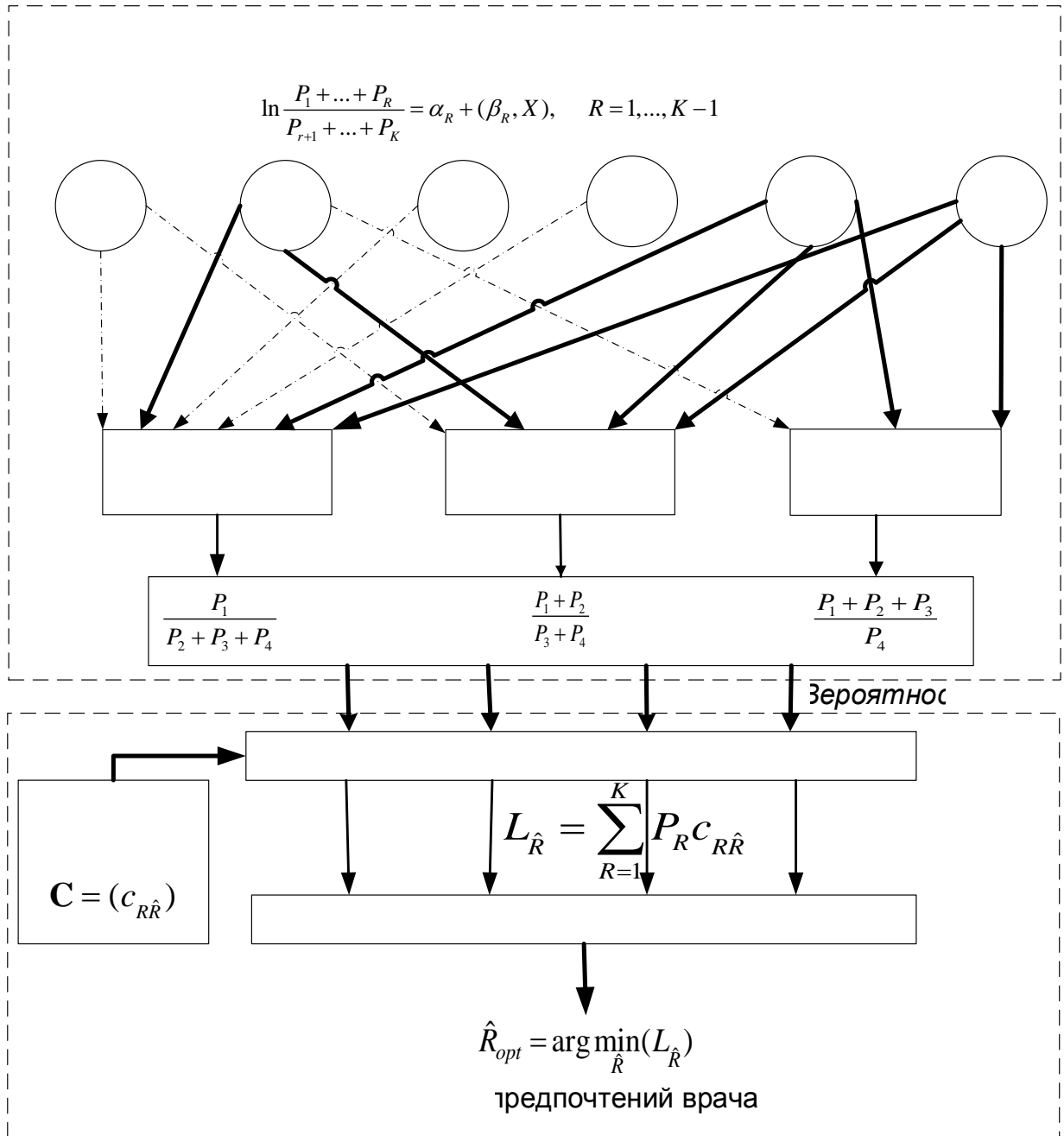


Рис. 2. Схема прогноза клинического статуса РПЖ.

В блоке «Ранговая модель оценки вероятностей P_R » верхними линиями со стрелками показаны связи шести информативных показателей с тремя разбиениями, в том числе связи высокоинформативных показателей ($P_{val} < 0.01$) показаны непрерывными линиями, связи малоинформативных показателей ($0.01 < P_{val} < 0.05$) - штрихпунктирными. Отношения кумулятивных вероятностей дают возможность по формулам (5), где $M=6$ и $K=4$, оценить вероятности $P_R = P_R(\mathbf{X})$. Последние, являясь выходными параметрами этого блока и одновременно входными параметрами блока «Модель предпочтений врача», позволяют в сочетании с матрицей предпочтений \mathbf{C} по формулам (2) и (3) вычислить риски $L(\hat{R}, \mathbf{X})$ и основанный на них прогноз $\hat{R}_{opt}(\mathbf{X})$.

7. ВЛИЯНИЕ ВИДА МАТРИЦЫ ПРЕДПОЧТЕНИЙ НА ОШИБКИ И ДРУГИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОГНОЗА.

Чтобы понять, как влияет вид матрицы предпочтений на характеристики прогноза, сравним рассмотренные в (1) две матрицы $\mathbf{C}^{(A)}$ и $\mathbf{C}^{(B)}$. Матрица (стратегия) $\mathbf{C}^{(A)}$ означает, что все ошибки прогноза (т.е. случаи несовпадения R и \hat{R}) считаются равноценными. Наоборот, матрица $\mathbf{C}^{(B)}$ реализует стратегию гипердиагностики, когда штраф за недооценку тяжести заболевания берётся выше штрафа за её переоценку. На рисунке 3 показаны два графика, соответствующих двум стратегиям: $\mathbf{C}^{(A)}$ (пунктирная линия) и $\mathbf{C}^{(B)}$ (непрерывная линия). Каждый из них демонстрирует соответствие между клиническим статусом R и средней величиной его прогноза \hat{R} .

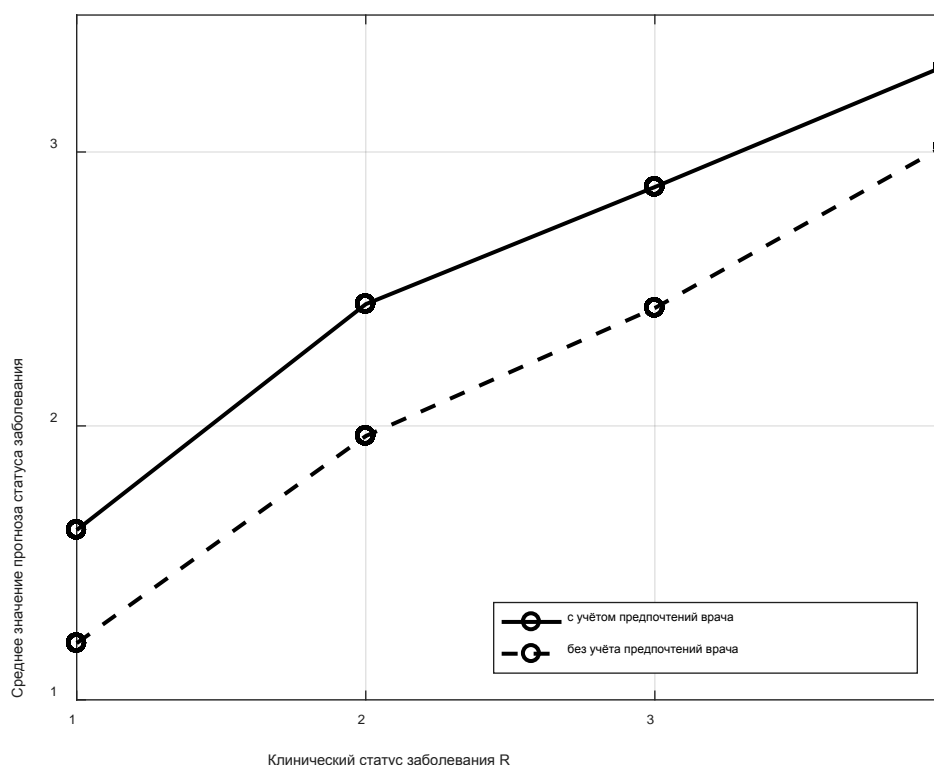


Рис. 3. Соответствие клинического статуса R и средней величины его прогноза \hat{R} для стратегий $\mathbf{C}^{(A)}$ (нижний график) и $\mathbf{C}^{(B)}$ (верхний график).

Монотонный характер поведения этих графиков даёт самое общее представление о связи между статусом заболевания и его прогнозом, указывая на тенденцию прогноза в

среднем соответствовать тяжести заболевания, Однако вид этих зависимостей мало что говорит о качестве прогноза. Детальные характеристики качества прогноза можно получить, исследуя ошибки прогноза, приведённые на рисунке 4, где изображены две матрицы ошибок прогноза для двух стратегий, $C^{(A)}$ и $C^{(B)}$. Здесь столбцы каждой матрицы ассоциируются со статусом заболевания (послеоперационная клиническая группа) R , строки – с прогнозом статуса \hat{R} (числа в матричных клетках получены по результатам перекрестной проверки на материале выборки 336 больных).

Прогноз статуса	1	105 31.3%	30 8.9%	25 7.4%	4 1.2%	64.0% 36.0%
	2	7 2.1%	30 8.9%	14 4.2%	8 2.4%	50.8% 49.2%
	3	9 2.7%	17 5.1%	33 9.8%	19 5.7%	42.3% 57.7%
	4	0 0.0%	4 1.2%	14 4.2%	17 5.1%	48.6% 51.4%
		86.8% 13.2%	37.0% 63.0%	38.4% 61.6%	35.4% 64.6%	55.1% 44.9%
A)	1	2	3	4		
Статус заболевания R						
Прогноз статуса	1	61 18.2%	10 3.0%	6 1.8%	0 0.0%	79.2% 20.8%
	2	45 13.4%	30 8.9%	19 5.7%	7 2.1%	29.7% 70.3%
	3	15 4.5%	36 10.7%	41 12.2%	19 5.7%	36.9% 63.1%
	4	0 0.0%	5 1.5%	20 6.0%	22 6.5%	46.8% 53.2%
		50.4% 49.6%	37.0% 63.0%	47.7% 52.3%	45.8% 54.2%	45.8% 54.2%
B)	1	2	3	4		
Статус заболевания R						

Рис. 4. Две матрицы (А и В) ошибок прогноза, соответствующие стратегиям $C^{(A)}$ и $C^{(B)}$.

Собственно ошибки прогноза, возникающие при несовпадении ранга R с прогнозом \hat{R} , размещены вне главной диагонали подматрицы 4×4 , показанной на сером фоне. В этих клетках приводится число и процент случаев несовпадения ранга R и его прогноза \hat{R} . В каждой клетке главной диагонали подматрицы 4×4 приводится число и процент случаев совпадения ранга с прогнозом. Суммарный процент совпадений даётся в последней диагональной клетке таблицы и составляет 55.1% для стратегии $C^{(A)}$ и 45.8% для стратегии $C^{(B)}$. Соответствующие процентные доли (вероятности) ошибок равны 44.9% в первом случае и 54.2% во втором. В нижней строке для каждого значения R даются процентные доли совпадающих и несовпадающих случаев R и \hat{R} (по другой терминологии это - вероятности обнаружения и пропуска цели для каждого класса R). Аналогичные данные для каждого прогнозного значения \hat{R} даются в правом столбце таблицы. Сопоставляя вероятности ошибок для стратегий $C^{(A)}$ и $C^{(B)}$, мы видим, что по величине ошибок первая стратегия превосходит вторую, что не удивительно, так как первая из них минимизирует вероятность ошибки прогноза (при этом фактор неравноценности ошибок не учитывается).

Приведённые данные позволяют, также, сравнить оценку вероятности ошибки каждой стратегии с теоретической вероятностью ошибки слепого (случайного) прогноза, при котором показатели X не используются (учитывается лишь численный состав выборки). Вероятность ошибки при слепом прогнозе определяется группой больных с максимальной

численностью. В данном случае это группа с индолентным РПЖ ($R=1$). Доля этой группы в выборке (априорная вероятность) составляет $p_1=0.36$ от общего числа больных, поэтому вероятность ошибки при случайном прогнозе равна $1-p_1$, т.е. 64%, что ожидаемо больше вероятности ошибки как для стратегии $C^{(A)}$, так и для стратегии $C^{(B)}$.

Вероятность ошибки не может служить единственной мерой качества прогноза, так как она не учитывает фактор неравноценности ошибок гипо- и гипердиагностики. Проведем качественный анализ влияния этого фактора на прогноз, рассмотрев графики на рисунке 5, построенные по данным таблиц рисунка 4. Кругами показаны диаграммы разброса значений «статус - прогноз статуса» (для лучшего восприятия круги случайным образом разбросаны в малых окрестностях своих целочисленных значений). Пунктиром показано распределение частот встречаемости статуса R для каждого значения прогноза \hat{R} при использовании стратегий $C^{(A)}$ (график А) и $C^{(B)}$ (график В).

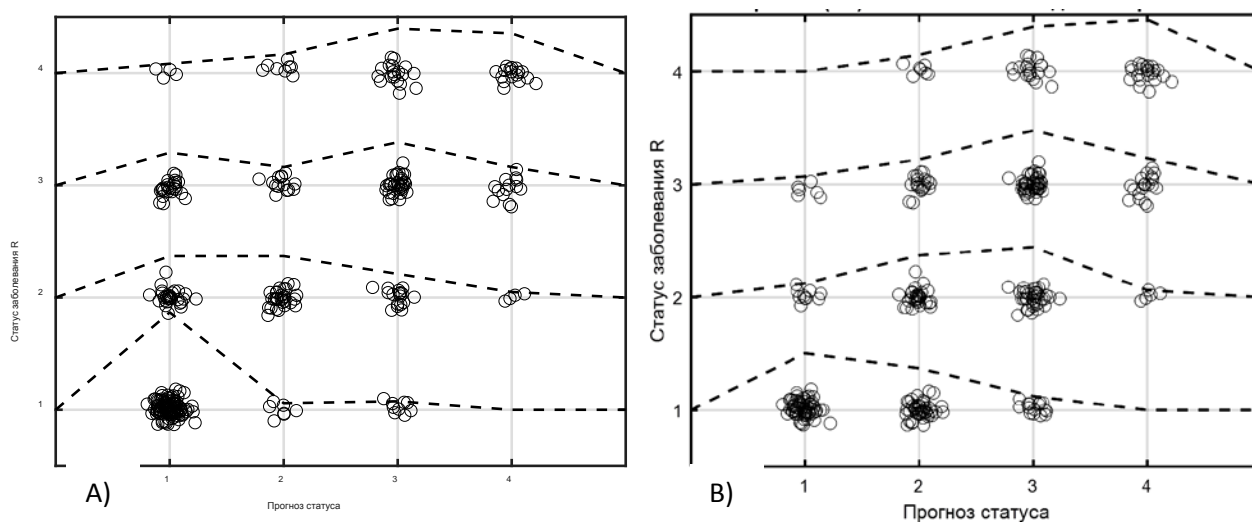


Рис. 5. Частота статуса R в зависимости от прогноза \hat{R} для стратегий $C^{(A)}$ (левый график) и $C^{(B)}$ (правый график). Диаграммы разброса значений «статус - прогноз статуса» показаны кругами.

Рассмотрим левый график (А) на рисунке 5, отвечающий стратегии $C^{(A)}$. Нижняя кривая (она соответствует первому столбцу левой матрицы ошибок на рисунке 4) показывает, что при стратегии $C^{(A)}$ подавляющее число пациентов с индолентным статусом заболевания ($R=1$) получит адекватный прогноз ($\hat{R}=1$). Верхняя кривая на том же графике показывает, что случаи метастазирования ($R=4$) чаще всего получают прогноз $\hat{R}=3$, несколько реже прогноз $\hat{R}=4$ и не исключён прогноз $\hat{R}=1$.

Рассмотрим теперь правый график (В), соответствующий стратегии $C^{(B)}$. Верхняя кривая показывает, что при стратегии $C^{(B)}$ для случаев метастазирования ($R=4$) наиболее вероятным является прогноз $\hat{R}=4$, несколько реже прогноз $\hat{R}=3$, прогноз $\hat{R}=1$ исключён. Нижняя кривая на правом графике показывает, что для пациентов с индолентным РПЖ ($R=1$) наиболее вероятным является прогноз $\hat{R}=1$, однако частота этого прогноза, как видно из сравнения с нижней кривой на левом графике А, меньше, чем при стратегии $C^{(A)}$.

Из сравнения графиков А и В на рисунке 5 видно, что максимумы кривых графика В смещены преимущественно вправо по отношению к соответствующим кривым графика А. Подобное смещение мы видели при рассмотрении графиков на рисунке 3, где график средних значений прогноза для стратегии $C^{(B)}$ превышает аналогичный график для стратегии $C^{(A)}$. Приведённое рассмотрение показывает, что учёт врачебных предпочтений (в данном случае использование стратегии $C^{(B)}$) увеличивает точность прогноза для статусов с повышенным штрафом, уменьшая в то же время точность прогноза для статусов с пониженным штрафом за ошибочный прогноз.

8. ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗА. СРАВНЕНИЕ ВАРИАНТОВ.

Модель параллельных регрессий. Вариант 2.

Модель оценки вероятностей $P_R = P_R(\mathbf{X})$ в виде системы уравнений (4), на которую мы ссылаемся как на вариант 1, не является единственно возможной. Её альтернативой может служить модель параллельных регрессий, отличающаяся от (4) отсутствием второго индекса у коэффициентов β_{iR} :

$$\ln \frac{P_1 + P_2 + \dots + P_R}{P_{R+1} + P_{R+2} + \dots + P_K} = a_R + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_M X_M, \quad R = 1, \dots, K-1. \quad (6)$$

Модель (6), содержит такое же число показателей \mathbf{X} и уравнений что и модель (4). В то же время модель (6), на которую мы будем ссылаться, как на вариант 2, проще, так как одни и те же коэффициенты β_i участвуют во всех уравнениях (6). Благодаря меньшему числу коэффициентов точность их оценивания в случае малых выборок может оказаться выше, чем для модели (4), при условии, что обе модели не противоречат друг другу. Поэтому обоснованный выбор включает проверку конкурирующих моделей на взаимную непротиворечивость.

Для сравнения двух рассмотренных вариантов воспользуемся результатами теории проверки статистических гипотез, в терминах которой обе модели являются сложными гипотезами, при этом вариант 2, как частный случай варианта 1, рассматривается в качестве нулевой гипотезы. Критерием проверки нулевой гипотезы служит статистика отношения правдоподобия, основанная на хи-квадрат распределении. Нулевая гипотеза отклоняется, если величина статистики критерия превзойдёт заданный уровень значимости. Для сравниваемых моделей величина статистики критерия оказалась равной 24.1. Эта величина соответствует наблюдаемому уровню значимости 0.02 (2%) для распределения хи-квадрат с числом степеней свободы $12=21-9$ (разность между числом оцениваемых параметров сравниваемых гипотез). Наблюдаемый уровень значимости находится между двумя порогами 5% и 1%, поэтому задаваясь 5%-м порогом, вариант 2 следовало бы отвергнуть, а задаваясь 1%-м порогом, этот вариант не следует отвергать.

Для разрешения возникшей неопределённости мы привлекли следующие три дополнительных критерия качества прогноза, связанного со стратегией $C^{(B)}$: вероятность ошибки, величину средних потерь и коэффициент ранговой корреляции между статусом и его прогнозом. В таблице 3 приводятся значения этих критериев для двух сравниваемых вариантов (строки под номерами 1 и 2).

Таб. 3. Вероятность ошибки прогноза, средние потери и коэффициент ранговой корреляции для четырёх вариантов моделей (по данным кросс-контроля, стратегия $C^{(B)}$).

Номер и название варианта модели	Критерии качества прогноза		
	Вер. ошибки	Потери	Корреляция
№ 1, ранговая регрессия (6 показателей)	0.54	0.86	0.63
№ 2, модель параллельных регрессий	0.6	0.9	0.61
№ 3, иерархическая модель	0.56	0.9	0.62
№ 4, ранговая регрессия (3 показателя)	0.55	0.86	0.62

По всем трём характеристикам вариант 2 уступает варианту 1 (для варианта 1 вероятность ошибки и средние потери меньше, а корреляция выше, чем для варианта 2), что определяет выбор модели в пользу варианта 1.

Иерархическая модель. Вариант 3.

Другой альтернативой варианта 1 может служить иерархическая модель, основанная также на сравнении рангов. Такая модель (в дальнейшем – вариант 3) описывается системой уравнений

$$\ln \frac{P_R}{P_{R+1} + P_{R+2} + \dots + P_K} = \alpha_R + \beta_{1R} X_1 + \beta_{2R} X_2 + \dots + \beta_{MR} X_M, \quad R = 1, \dots, K - 1, \quad (7)$$

отличаясь от выражения (4) видом числителя в левой части уравнений.

Каждое уравнение системы определяет отношение вероятности для больного с показателями X оказаться в группе ранга R к вероятности оказаться в группе с большим рангом $R+1$ или выше. Обычно модель (7) используют, когда наблюдения имеют последовательную иерархическую структуру, которая в нашем случае могла бы иметь вид, показанный на рисунке 6.

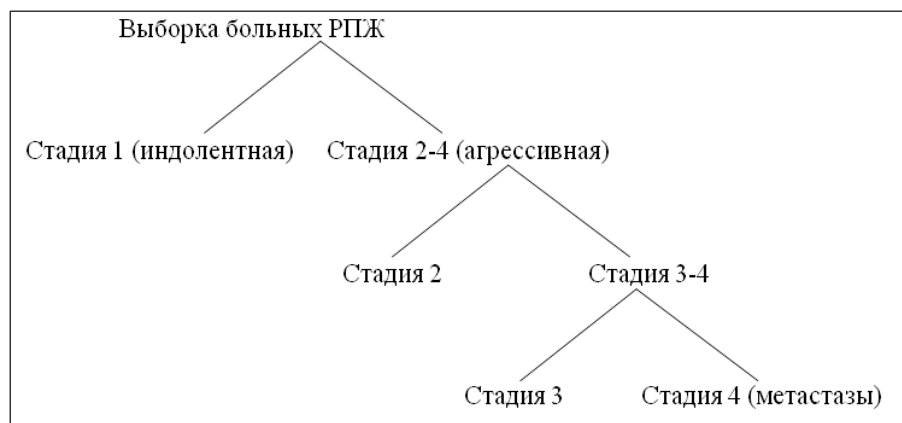


Рис. 6. Иерархическая структура наблюдений.

Каждому уровню иерархии соответствует номер в уравнениях (7), с увеличением номера множество рассматриваемых групп сокращается каждый раз на единицу и оказывается подмножеством групп, входящих в предыдущее уравнение. Поэтому модель (7) иногда называют, также, моделью с вложенными классификациями (nested classifications) [22].

Для сравнения вариантов 1 и 3 мы не можем воспользоваться инструментом проверки статистических гипотез подобно тому, как это было сделано в предыдущем случае, потому что вариант 3 не является частным случаем варианта 1. Поэтому сравнение рассматриваемых вариантов производилось на основании трёх используемых ранее критериев качества, которые приведены в таблице 3. Сравнивая значения критериев в строках таблицы под номерами 1 и 3, приходим к выводу, что по всем трём характеристикам вариант 3 уступает варианту 1, поэтому выбор модели осуществляется в пользу варианта 1.

Модель прогноза с тремя высокосignимыми показателями. Вариант 4.

Рассмотренные до сих пор варианты моделей основывались на шести дооперационных прогностически значимых показателях (с уровнем значимости менее 5%). Три из них высокосignимы (с уровнем значимости менее 1%), остальные – малозначимы (с уровнем значимости от 1% до 5%). Исследуем, насколько ухудшатся характеристики прогноза, если сократить список показателей в модели (4) до трёх высокосignимых - IZP, GrGl и GrT (далее - вариант 4). Значения Pval и β_{ij} для этого варианта приведены в таблицах 4 и 5, аналогичных таблицам 1 и 2 для варианта 1.

Таб. 4. Значения Pval для варианта 4.

Показатель	gr1vs234	gr12vs34	gr123vs4
IZP, X_2	0.0000	0.0000	0.0007
GrGl, X_5	0.0000	0.0000	0.0000
GrT, X_6	0.0012	0.0003	0.0000

Значения Pval в таблице 4 показывают, что для каждого из трёх разбиений все коэффициенты высокосignимы.

Таб. 5. Значения коэффициентов β_{ij} для варианта 4.

Показатель	gr1vs234	gr12vs34	gr123vs4
IZP (X_2)	-0.0212	-0.0253	-0.0124
GrGl (X_5)	-1.6494	-0.5825	-0.6819
GrT (X_6)	-1.3374	-1.1856	-1.6449
α_R (const)	4.7019	4.7408	6.3779

Сравнив значения коэффициентов в таблицах 2 и 5, можно заметить, что коэффициенты при трёх высокосignимых показателях изменились незначительно. Для оценки качества прогноза рассматриваемого варианта обратимся к таблице 3 и сравним данные в строках под номерами 1 и 4. Сравнение показывает, что вариант 4 мало уступает варианту 1 по всем трём критериям качества прогноза.

Более детальное различие между вариантами 1 и 4 можно увидеть из анализа ROC-кривых. Графики ROC-кривых (графики «чувствительность-специфичность») обычно используют в задачах дихотомии. В случае четырёх упорядоченных групп можно построить три ROC-кривых, по одной на каждое дихотомическое разбиение. На рисунке 7 показаны два графика ROC-кривых (А и Б) для сравниваемых вариантов 1 и 4. Рисунок А относится к варианту 1, рисунок Б - к варианту 4. На каждом рисунке показаны три ROC-кривые, соответствующие трём дихотомическим разбиениям. Сравнивая между собой графики А и Б, можно заметить некоторое различие двух ROC-кривых для разбиения gr1vs234 (индолентный статус против агрессивного, обе кривые даны штрихпунктиром). Для этого разбиения ROC-кривая при высоких значениях специфичности (левые части графиков) в случае варианта 1 (график А) обладает несколько большей чувствительностью, чем в случае варианта 4 (график Б).

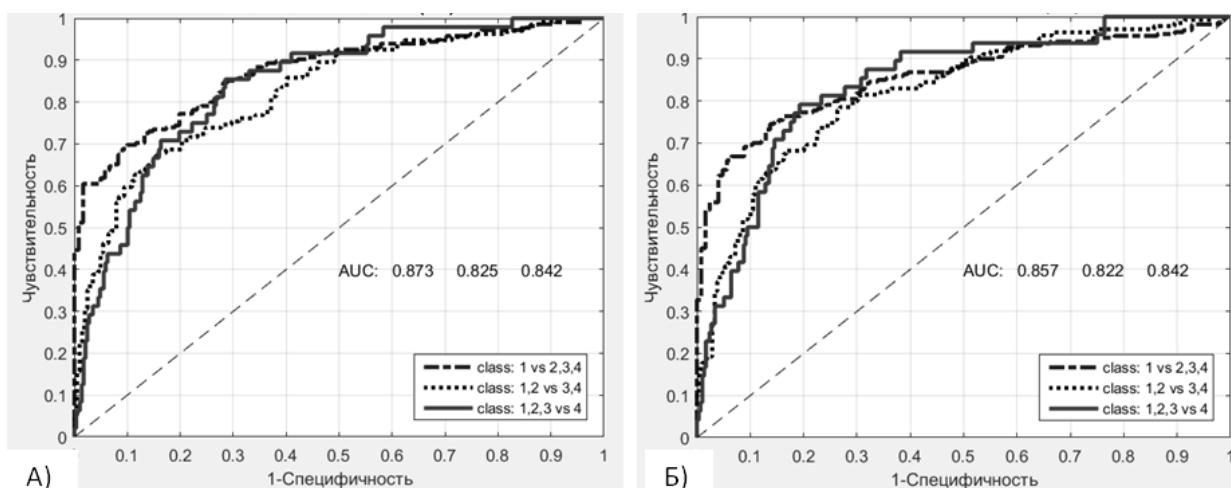


Рис. 7. ROC-кривые для вариантов 1(А) и 4 (Б) по данным кросс-контроля.

Это видимое различие сопровождается различием в численной величине площади под ROC-кривой, AUC, которую часто рассматривают в качестве меры дихотомического разбиения. Для рассматриваемого разбиения варианты 1 и 4 дают значения AUC равные 0.873 и 0.857 соответственно. Для двух других разбиений gr12vs34 и gr123vs4 существенных изменений величин AUC при их сравнении не наблюдается. Таким образом, переход от варианта 1 к варианту 4 сопряжён с несколько меньшей способностью к различению между двумя послеоперационными статусами - индолентным и агрессивным, и это, по-видимому, является единственной платой за уменьшения числа показателей с шести до трёх.

Возвращаясь к сравнению рассмотренных вариантов, основанному на данных таблицы 3, приходим к выводу о том, что наилучшие результаты прогноза достигаются вариантом 1 (шесть прогностических показателей) и мало уступающим ему вариантом 4 (три прогностических показателя).

Ввиду того, что последний вариант содержит три показателя, имеется возможность получить визуальное представление о геометрическом расположении упорядоченных групп (классов) в трёхмерном пространстве прогностических показателей, которое даётся рисунком 8.

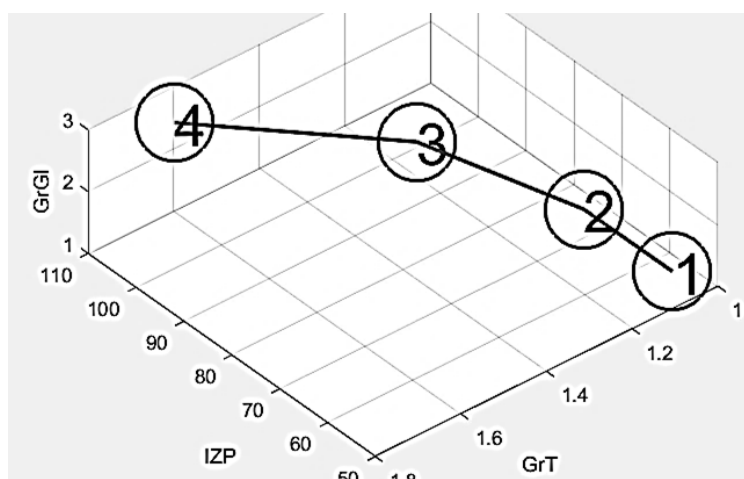


Рис. 8. Положения центров четырёх групп в пространстве показателей IZP, GrG и GrT. Номера групп показаны в кружках, центры которых являются центрами групп. Линия, соединяющая центры, близка к прямой, порядок размещения групп вдоль линии соответствует клиническим группам заболевания.

На рисунке изображены центры четырёх групп (центр группы - трёхмерный вектор средних значений показателей для группы) в пространстве показателей IZP, GrG1 и GrT. Номера групп показаны в кружках, центры кружков являются центрами групп. На линии, соединяющей центры групп, последние расположены в порядке, соответствующем тяжести состояния, при этом соединяющая линия не слишком отклоняется от прямой. Эти наглядные свойства данных служат дополнительным аргументом, подтверждающим уместность использования линейных ранговых моделей для решения задач рассматриваемого типа.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

1. Предложена модель для решения диагностических задач с упорядоченными состояниями, учитывающая врачебные предпочтения в виде последствий диагностических ошибок.
2. На основе данной модели и выборки данных, содержащей 360 больных, разработан алгоритм прогноза послеоперационного клинического статуса заболевания РПЖ (четыре группы) по дооперационным данным.
3. При решении задачи прогноза РПЖ из первоначального числа показателей (16) выявлено шесть значимых прогностических показателей с уровнем значимости менее $p 5\%$, в том числе три высокозначимых показателя с уровнем значимости менее 1% .
4. Произведено сравнение четырёх вариантов прогноза, из которых три основаны на шести прогностических показателях, четвёртый вариант - на трёх. По данным статистических критериев качества прогноза наилучшим оказался вариант, содержащий шесть значимых прогностических показателей, основанный на модели кумулятивной ранговой регрессии. Мало уступающим ему является упрощённый вариант, содержащий только три высокозначимых прогностических показателя.
5. Исследовано влияние вида матрицы врачебных предпочтений на точность прогноза. Показано, что учёт врачебных предпочтений увеличивает точность прогноза для случаев с высоким статусом за счёт снижения точности прогноза для случаев с низким клиническим статусом РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Witten H., Frank E. Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques (Second Edition). Morgan Kaufmann Publishers, 2005.
2. Флах П. Машинное обучение. М.: ДМК Пресс, 2015.
3. Айвазян С. А., Бухштабер В. М., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности. М.: Финансы и статистика, 1989.
4. Bishop C., Pattern Recognition and Machine Learning, Springer, 2007.
5. Fisher R.A. The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems// Annals of Eugenics. 1936 T. 7, p. 179-188.
6. Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J. The Elements of Statistical Learning, 2nd edition; Springer, 2009.
7. Duda R., Hart P., Stork D. Pattern Classification (2nd ed.: Wiley Interscience, 2000.
8. Vapnik V. Statistical learning theory. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 199.
9. Pearl J., Russell S. Bayesian Networks. Handbook of Brain Theory and Neural Networks, pp. 157—160, Cambridge, MA: MIT Press, 2003.
10. Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A., and Stone C.I. Classification and regression trees. Belmont, Calif.: Wadsworth, 1984.

11. Гитис В.Г. Метод аппроксимации функциональных зависимостей по балльным экспертным оценкам. // Проблемы передачи информации, том XXIII, 1987, вып. 3, 94-100.
12. Чернов Г., Мозес Л. Элементарная теория статистических решений. М.: Советское радио, 1962.
13. Вальд А. Статистические решающие функции. В кн.: Позиционные игры. М., Наука, 1967, 300-522.
14. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБОУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2018.
15. Klotz L. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer [Journal] // Klotz L., Vesprini D., Sethukavalan P. et al. // J. Clin. Oncol. - 2015. - V.33. - P.272-277.
16. Tosoian J.J. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer [Journal] // Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. // J. Clin. Oncol. - 2015. - V.33(30). - P.3379-85.
17. Hsieh T.F. Correlation of Gleason Scores Between Needle-Core Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Prostate Cancer [Journal] // Hsieh T.F., Chang C.H., Chen W.C. et al. // J. Chin. Med. Assoc. - 2005. - V.68(4). - P.167-171.
18. 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 им. П.А. Герцена. - 2016. - Т.1(5). - С.18-22.
19. Юрков Е.Ф., Пирогов С.А., Гитис В.Г., Сергеева Н.С., Алексеев Б.Я., Скачкова Т.Е., Каприн А.Д. Прогноз агрессивного статуса рака предстательной железы по дооперационным данным. // Информационные процессы. 2016, том 16, №4, 301-311.
20. 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.
21. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я., Юрков Е.Ф., Пирогов С.А., Гитис В.Г., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы // Онкоурология. - 2016. - Т.12(4). - С.89-95.
22. McCullagh P. and Nelder J. A Generalized Linear Models (2nd ed.). London: Chapman & Hall, 1989.
23. Long J. Regression Models for Categorical and Limited Dependent Variables. Thousand Oaks, CA: Sage. 1997.
24. Agresti A. An Introduction to Categorical Data Analysis (2nd ed.). John Wiley & Sons. 2007.
25. Dobson A. and Barnett A. An Introduction to Generalized Linear Models (3rd ed.). London & New York: Chapman & Hall, 2008.
26. 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.

Diagnostic model taking into account medical preferences.

Prediction of clinical status of prostate cancer.

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

A mathematical model is proposed to describe and solve tasks of medical diagnostics and forecasting based on risk criteria. The model covers tasks with ordered diagnoses, which taking into account the doctor's preference. Diagnostic model is implemented in the form of the algorithm that is used to solve the problem of forecasting clinical status of prostate cancer. We examined four model version to solve the problem and conducted a comparative analysis of the quality of forecasting. Indicators of information forecast were revealed, interpretation of the results was given.. It is shown that accounting medical preferences increases the accuracy of the forecast for cases with a severe outcome due to loss of forecast accuracy for cases with a less severe outcome of the disease.

Keywords: diagnostics and forecasting, machine learning, diagnostic errors, risk, statistical solutions, cross-validation, ROC-characteristic, prognosis of the severity of the disease outcome, prostate cancer.