

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Н. Григоренко¹, О. В. Щербина², В. С. Сакало¹, Н. Д. Соснин³, Р. О. Данилец¹

¹ГУ «Институт урологии НАМН Украины», |

²Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика

³ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД

В клинической практике врача онкоуролога важнейшей задачей является точная постановка диагноза у больных с патологией предстательной железы и выбор оптимальной тактики лечения. Определенную помощь врачу дают стандарты обследования и лечения [1]. Но они дают рекомендации только относительно объема стандартного обследования и стандартного лечения. В каждом конкретном случае выбор диагностических и прогностических моделей осуществляется врачом, исходя из собственного профессионального опыта, знаний биостатистики, рекомендаций литературных источников и умения использовать статистические пакеты программ. Вместе с тем, существующие прогностические методики, модели, таблицы, номограммы при их использовании обнаруживают основной недостаток – четкую зависимость их достоверности от популяций и выборок на которых они разработаны, и снижение прогностической ценности [2], то есть они нуждаются в дополнительных методах валидации. Попытки повысить прогностические возможности тестов использованием дополнительных предикторов, которые предлагаются в ряде исследований, основываются на дополнительных клинических анализах, отличающихся от принятых при стандартных обследованиях во многих клиниках [3].

Цель работы – оценка возможности разработки диагностических прогностических тестов для дифференциальной диагностики рака предстательной железы (РПЖ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) на основе данных стандартных обследований и оценки их прогностической ценности.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 177 мужчин: с диагнозом РПЖ

– 105 и с диагнозом ДГПЖ – 72. Ретроспективный анализ результатов клинических исследований включал анкетный возраст исследуемых и такие показатели, как общий простатический специфический антиген – tПСА (нг/мл), свободный простатический специфический антиген – fПСА (нг/мл), и три линейных размера предстательной железы (ПЖ), полученные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) – УЗИ1 (мм), УЗИ2 (мм), УЗИ3 (мм).

Статистики исходных исследуемых показателей в общей и отдельных группах приведены в таблицах 1, 2, 3. Приведенные данные валидизированы (полностью отвечают оригинальным наблюдениям). Для статистического анализа использованы пакеты программ:

- Excel, корпорации Майкрософт;
- STATISTICA 8.0, StatSoft, Inc.;
- PASW statistics 18.0, SPSS, Inc.

Результаты и их обсуждение. Любая прогностическая модель является результатом ретроспективного анализа и она отражает подход к диагностике и лечению именно той группы больных, которые включены в исследование. Исследуемая группа сформировалась в клинике как совокупность случайных пациентов и использование статистических методов для такой выборки нуждается в соблюдении определенных требований и, прежде всего, определение вида распределения переменных.

Перед тем как начать работу со статистическим пакетом, следует определиться относительно количества и структуры переменных, на основе которых строится модель. Линейные переменные, например, такие, которые относятся к описанию геометрических размеров предстательной железы, могут быть возведены к одной переменной – объему ПЖ.

Таблица 1.

Статистики для общей группы наблюдения

		возраст	tПСА, нг/ мл	fПСА, нг/мл	УЗИ1, мм	УЗИ2, мм	УЗИ3, мм
N	Валидные	177	177	175	177	177	177
	Пропущенные	0	0	2	0	0	0
Среднее		65,60	12,191	1,261	1,261	43,13	45,78
Стд. ошибка среднего		,556	,6193	,0601	,0601	,756	,775
Медиана		66,00	9,990	1,050	1,050	42,00	45,00
Мода		67	4,5а	,5	,5	44	45
Стд. отклонение		7,403	8,2388	,7955	,7955	10,060	10,308
Дисперсия		54,810	67,878	,633	,633	101,205	106,264
Асимметрия		-,165	1,111	1,210	1,210	,609	,592
Стд. ошибка асимметрии		,183	,183	,184	,184	,183	,183
Экссесс		-,373	,868	2,073	2,073	,587	,658
Стд. ошибка эксцесса		,363	,363	,365	,365	,363	,363
Минимум		47	,4	,2	,2	20	21
Максимум		83	39,2	4,8	4,8	73	75
Процентили	25	60,50	6,360	,680	36,00	39,00	39,00
	50	66,00	9,990	1,050	42,00	45,00	45,00
	75	71,00	16,350	1,710	49,50	51,00	51,00

Таблица 2.

Статистики группы больных раком предстательной железы

		возраст	tПСА, нг/мл	fПСА, нг/мл	УЗИ1, мм	УЗИ2, мм	УЗИ3, мм
N	Валидные	107	107	105	107	107	107
	Пропущенные	0	0	2	0	0	0
Среднее		65,21	15,603	1,246	1,246	41,08	43,25
Стд. ошибка среднего		,698	,7881	,0765	,0765	,847	,807
Медиана		66,00	13,000	1,010	1,010	40,00	43,00
Мода		67	9,4а	,8	,8	34а	45
Стд. отклонение		7,216	8,1521	,7836	,7836	8,760	8,344
Дисперсия		52,076	66,457	,614	,614	76,738	69,624
Асимметрия		-,111	,938	1,547	1,547	,208	,032
Стд. ошибка асимметрии		,234	,234	,236	,236	,234	,234
Экссесс		-,363	,170	3,906	3,906	,045	,589
Стд. ошибка эксцесса		,463	,463	,467	,467	,463	,463
Минимум		47	2,7	,2	,2	20	21
Максимум		82	39,2	4,8	4,8	67	66
Процентили	25	60,00	9,400	,705	35,00	39,00	39,00
	50	66,00	13,000	1,010	40,00	43,00	43,00
	75	70,00	19,810	1,705	48,00	48,00	48,00

Таблица 3.
Статистики группы больных с диагнозом ДГПЖ

		возраст	tПСА, нг/мл	fПСА, нг/мл	УЗИ1, мм	УЗИ2, мм	УЗИ3, мм
N	Валидные	70	70	70	70	70	70
	Пропущенные	0	0	0	0	0	0
Среднее		66,19	6,975	1,283	1,283	46,26	49,64
Стд. ошибка среднего		,920	,6023	,0978	,0978	1,330	1,409
Медиана		67,50	6,050	1,115	1,115	44,00	49,00
Мода		71	4,5	,5	,5	40a	39
Стд. отклонение		7,696	5,0388	,8181	,8181	11,129	11,792
Дисперсия		59,226	25,390	,669	,669	123,846	139,045
Асимметрия		-,267	1,891	,780	,780	,671	,485
Стд. ошибка асимметрии		,287	,287	,287	,287	,287	,287
Экссесс		-,303	6,765	-,037	-,037	,083	-,375
Стд. ошибка эксцесса		,566	,566	,566	,566	,566	,566
Минимум		47	,4	,2	,2	28	28
Максимум		83	31,4	3,6	3,6	73	75
Процентили	25	60,75	3,435	,583	39,75	40,00	40,00
	50	67,50	6,050	1,115	44,00	49,00	49,00
	75	72,00	9,532	1,943	52,25	57,00	57,00

Некоторые аппараты для УЗИ, например “Medison Sonoace 3200”, могут автоматически вычислять объем ПЖ как объем эллипсоида по формуле:

$$\text{Объем ПЖ (см}^3\text{)} = \frac{L(\text{мм}) * V(\text{мм}) * H(\text{мм}) * (\pi/6)}{1000}.$$

Этой формулой следует пользоваться и в случаях отсутствия автоматического вычисления.

Анализ литературных источников относительно РПЖ показал, что наиболее полным являются “Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Рак предстательной железы,

2010” [4]. Ценность этого источника заключается в том, что это последнее издание и содержит большое количество обзоров исследований. Вовнимание принимались все статьи, опубликованные в период с января 2009 г. (когда была издана предыдущая версия) до января 2010 г. Из всех баз данных всего были отобраны 11834 публикации. Изучив эти публикации, группа специалистов отобрала статьи с наивысшей степенью доказательности в соответствии со шкалой, составленной на основе уровней доказательности Оксфордского центра доказательной медицины (таблица 4).

Таблица 4.
Уровни доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Данные получены методом метаанализа рандомизированных исследований
1b	Данные получены как минимум из одного рандомизированного исследования
2a	Данные получены из одного методически правильного нерандомизированного контролируемого исследования
2b	Данные получены как минимум из одного методически правильного квазиэкспериментального исследования иного типа
3	Данные получены из методически правильных не экспериментальных исследований, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания частных клинических случаев
4	Данные получены из отчетов экспертной комиссии или основываются на мнениях и клиническом опыте специалистов

При выборке переменных для построения диагностических прогностических моделей нами были учтены рекомендации из вышеприведенного источника.

Существуют много коммерческих диагностических наборов для измерения уровня ПСА, но международного стандарта этого показателя не установлено [5]. Уровень ПСА является непрерывным параметром, то есть чем выше его значение, тем большая вероятность наличия РПЖ. Это значит, что нет общепринятого порогового или предельного значения этого показателя. Исследования, которые проведены в США, подтвердили данные о том, что у многих мужчин может быть РПЖ, несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови [6] (степень доказательности 2a).

Для повышения специфичности этого показателя для ранней диагностики РПЖ были предложены модификации значения ПСА в сыворотке, а именно: плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны, возрастные нормы и молекулярные формы ПСА. Но эти производные и некоторые изоформы ПСА (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) не имеют большой ценности в клинической практике, и, как следствие, не включены в рекомендации.

Относительно соотношения свободного ПСА (fПСА) и общего ПСА (tПСА), то рекомендации отмечают, что оно широко используется в клинической практике как критерий для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ.

Этот показатель позволяет определить категории риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл и негативном результате пальцевого ректального исследования. При проспективном многоцентровом исследовании РПЖ был обнаружен при биопсии у 56% мужчин с соотношением fПСА/tПСА < 0,1 и только у 8% мужчин с соотношением fПСА/tПСА > 0,25 [7] (уровень доказательности 2a). предостережение относительно необходимости осторожного использования этого показателя, потому что на это соотношение могут влиять некоторые методологические и клинические факторы. К тому же могут отличаться условия анализа, а сопутствующая ДГПЖ в ПЖ больших размеров может привести к эффекту “разведения” [8]. Кроме того, соотношение fПСА/tПСА не имеет решающего клинического значения при уровне общего ПСА в сыворотке >10 нг/мл.

Аналізу производных ПСА и их клинического значения для диагностики уделено внимание в работе [9]. В связи с тем, что тест на ПСА становится высокочувствительным и высокоспецифичным только при значениях, больших 20 нг/мл, а подавляющее большинство случаев локализованного рака приходится на так называемую серую зону, в которой значение ПСА находится в промежутке 4 – 10 нг/мл, с целью повышения диагностической ценности теста ПСА, особенно в случаях диагностического поиска ранних стадий

Таблица 5.
Статистики %fПСА и ПСА D

Статистики				
		%f-ПСА %	Объем ПЖ, см ³	ПСА D (плотность), нг/мл/см ³
N	Валидные	175	177	177
	Пропущенные	2	0	0
Среднее		14,45	14,45	,322
Стд. ошибка среднего		,847	,847	,0216
Медиана		11,00	11,00	,220
Мода		8a	8a	,2
Стд. отклонение		11,200	11,200	,2872
Дисперсия		125,433	125,433	,082
Минимум		1	1	,0
Максимум		88	88	1,6
Процентили	25	7,40	31,80	,130
	50	11,00	44,00	,220
	75	19,40	61,09	,445

опухолей, рекомендуется использовать индексы – производные от ПСА и нормативные шкалы, которые учитывают возраст больного.

Относительно показателя плотности ПСА, то отмечается, что на уровень ПСА влияет не столько возраст, сколько объем ПЖ. Учитывать влияние увеличенного объема ПЖ на показатель ПСА, необходимо также из-за того, что РПЖ почти в половине случаев встречается вместе с ДГПЖ.

Учитывая вышесказанное, используем индексы соотношения процента свободного ПСА (%fПСА) и плотности (ПСА D) как дополнительные предикторы для построения прогностической модели.

Заметим, что

$$\%fПСА (\%) = (fПСА (\text{нг/мл})/tПСА (\text{нг/мл})) * 100.$$

Статистики %fПСА и ПСА D приведены в таблице 5.

Для определения вида распределения переменных воспользуемся возможностями статистического пакета SPSS.

На рис. 1 – 6 приведены “P-P” нормальные вероятностные графики исследуемых переменных, а на рис. 7 – 12 приведена “Q-Q» нормальные вероятностные графики исследуемых переменных.

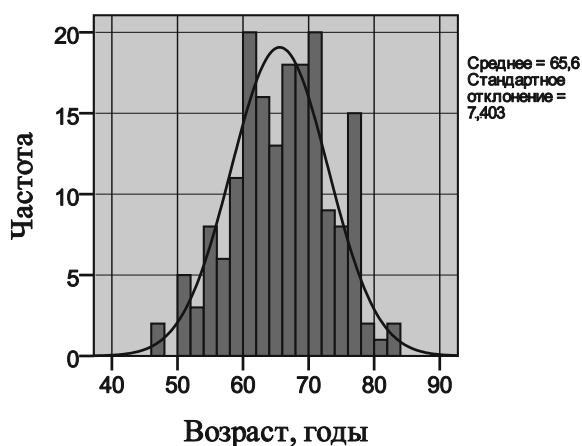


Рисунок 1. “P-P” нормальный вероятностный график для переменной “Возраст”

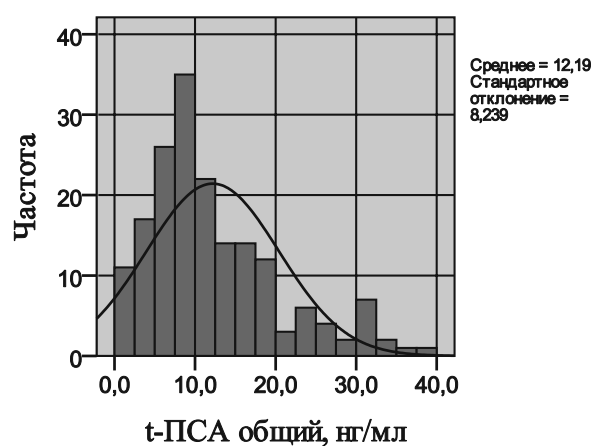


Рисунок 2. “P-P” нормальный вероятностный график для переменной “tПСА общий”

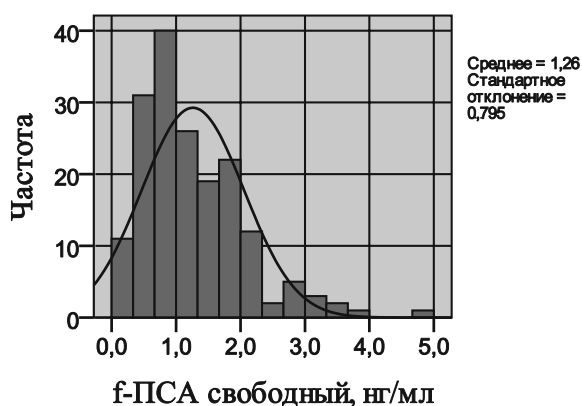


Рисунок 3. “P-P” нормальный вероятностный график для переменной “fПСА свободный”.

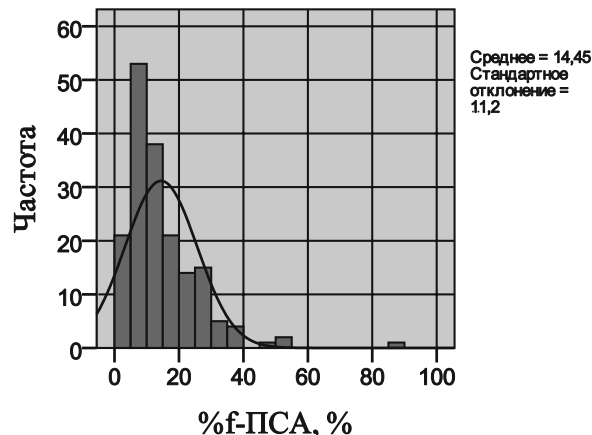


Рисунок 4. “P-P” нормальный вероятностный график для переменной “%fПСА”.

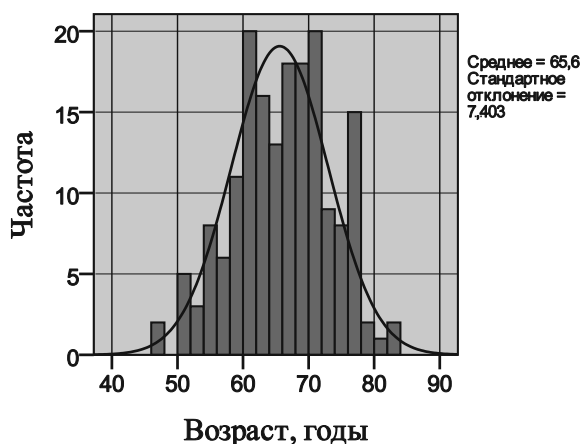


Рисунок 5. “P-P” нормальный вероятностный график для переменной “Объём ПЖ”

Визуальный анализ “P-P” графиков показывает, что все исследуемые переменные, за исключением «Возраст», имеют ощутимое смещение от ожидаемой нормальной кривой.

На основании этого теста дальнейший ста-

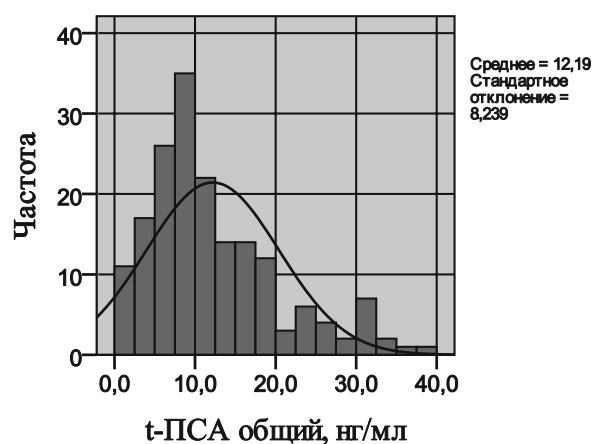


Рисунок 6. “P-P” нормальный вероятностный график для переменной “ПСА D”

статистический анализ надо выполнять с помощью непараметрических процедур.

В табл.6 приведены характеристики распределения, в частности положение максимума ожидаемой нормальной кривой в единицах оси X.

Таблица 6.

Оценка параметров распределения переменных

		возраст	tПСА, нг/мл	fПСА, нг/мл	f/tПСА*100%	Объем ПЖ, см3	ПСА D нг/мл/см ³
Нормальное распределение	Положение	65,599	12,191	1,261	14,454	51,224	0,322
	Масштаб	7,4034	8,2388	,7955	11,1997	31,6879	0,2872

По диаграммам «Q-Q» также визуально можно определить, достаточно ли близко исследуемое распределение приближается к нормальному. Здесь каждое наблюдаемое значение сравнивается со значением, ожидаемым при нормальном распределении. При условии точного выполнения

нормального распределения все точки лежат на прямой.

Наблюдаемые значения откладываются по оси X, а ожидаемые - по оси Y; при этом все значения подвергаются стандартизации (z-преобразованию).

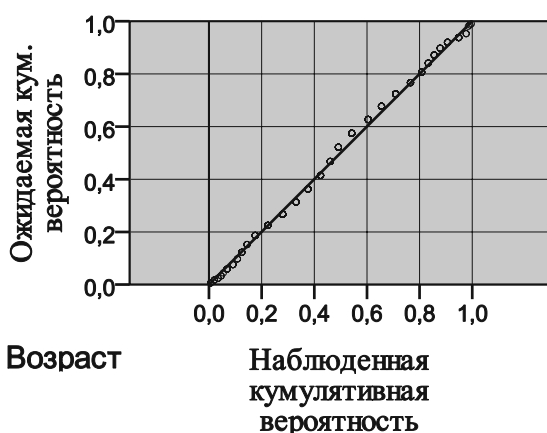


Рисунок 7. “Q-Q” нормальный вероятностный график для переменной “возраст”

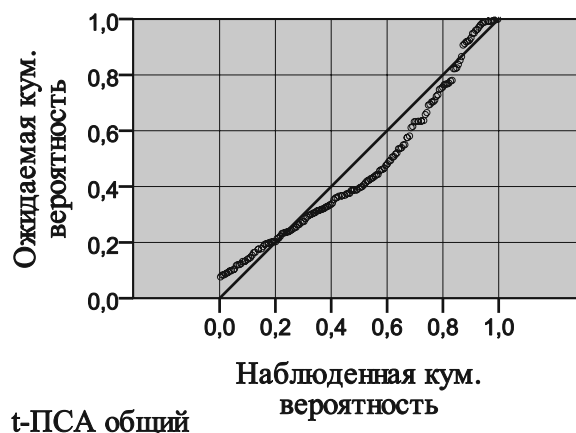


Рисунок 8. “Q-Q” нормальный вероятностный график для переменной “tПСА общий”

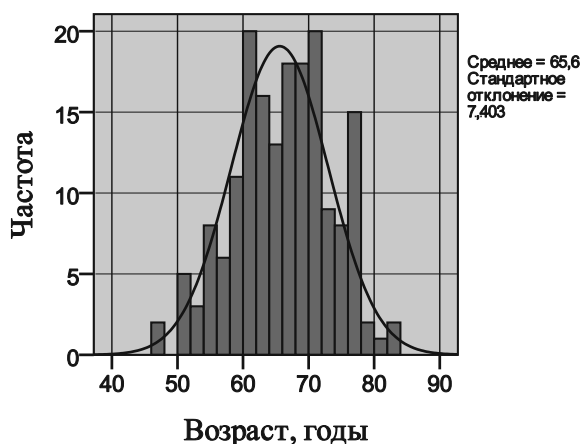


Рисунок 9. “Q-Q” нормальный вероятностный график для переменной “f-ПСА свободный”.

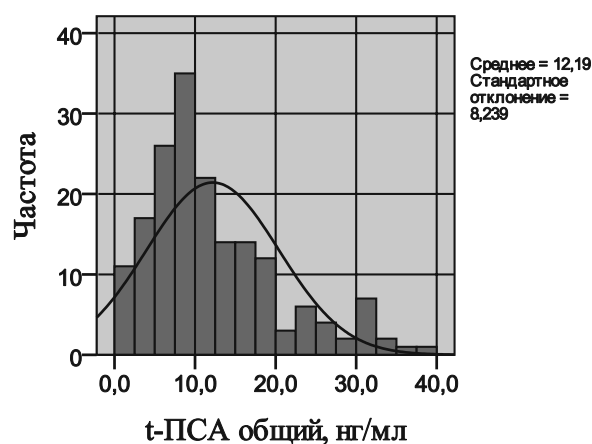


Рисунок 10. “Q-Q” нормальный вероятностный график для переменной “Объем ПЖ”.

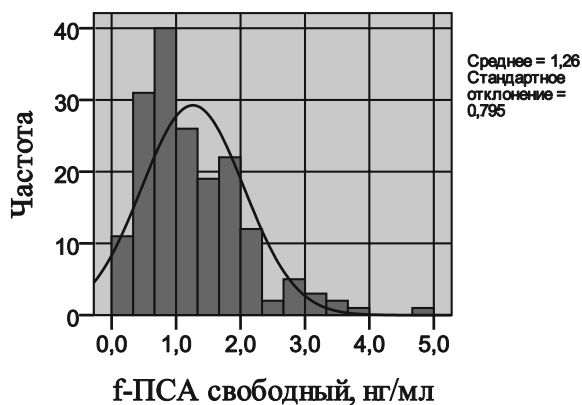


Рисунок 11. “Q-Q” нормальный вероятностный график для переменной “ПСА D” (плотность).

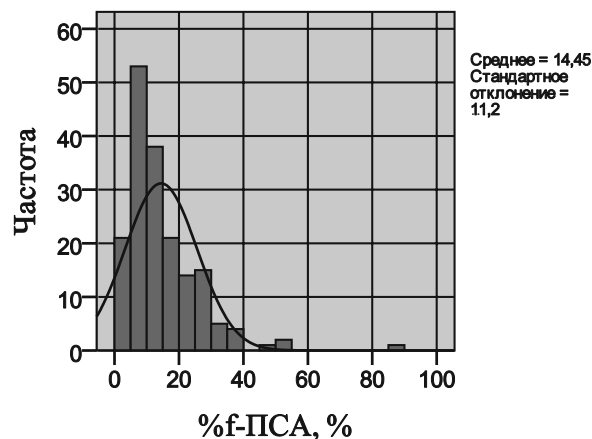


Рисунок 12. “Q-Q” нормальный вероятностный график для переменной “%fПСА”.

Таблица 7.

Групповые статистики средних значений переменных

	Группа*	N	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего
Возраст, годы	1	107	65,21	7,216	,698
	2	70	66,19	7,696	,920
tПСА, нг/мл	1	107	15,603	8,1521	,7881
	2	70	6,975	5,0388	,6023
fПСА, нг/мл	1	105	1,246	,7836	,0765
	2	70	1,283	,8181	,0978
f/tПСА*100 (%fПСА), %	1	105	9,13	5,273	,515
	2	70	22,45	12,901	1,542
Объем ПЖ, см ³	1	107	43,04	22,494	2,175
	2	70	63,74	39,002	4,662
ПСА D, нг/мл/см ³	1	107	,444	,2998	,0290
	2	70	,135	,1176	,0141

*) Группа 1 – РПЖ, группа 2 – ДПЖ.

Визуальная оценка диаграмм «Q-Q» на вид распределения также показывает определенное отклонение показателей от нормального распределения поэтому для последующего анализа переменных и построения прогностических тестов будем использовать методы непараметрической статистики.

Групповые статистики средних значений переменных в группах РПЖ и ДГПЖ приведены в таблице 7.

Для построения прогностических тестов воспользуемся непараметрическим методом бинарной логистической регрессии которая позволяет исследовать зависимость дихотомических переменных (в нашем случае два состояния: РПЖ – ДГПЖ) от независимых переменных. Когда речь идет о каком-то событии, которое может или не может произойти, бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность появления события в зависимости от значений независимых переменных.

Вероятность появления события для некоторого случая рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$ – уравнение, которое рассчитывается логистической регрессией;

Таблица 8.

Сводка обработки наблюдений

Невзвешенные наблюдения		N	Процент
Отобранные наблюдения	Включенные в анализ	175	98,9
	Пропущенные наблюдения	2	1,1
	Всего	177	100,0
Не отобранные наблюдения		0	,0
Всего		177	100,0

Таблица 9

Таблица классификации

Наблюденные			Predicted		
			группа		Процент корректных
			1 РПЖ	2 ДГПЖ	
Шаг 1	группа	1 РПЖ	94	11	89,5
		2 ДГПЖ	21	49	70,0
	Общий процент				81,7
Шаг 2	группа	1 РПЖ	94	11	89,5
		2 ДГПЖ	13	57	81,4
	Общий процент				86,3

a – константа, которую определяет программа;

b_i – коэффициенты, которые рассчитываются программой;

x_i – значение независимых переменных.

Если для p выходит значение менее 0,5, то можно допустить, что событие не произойдет; в противном случае допускается появление события.

Выполним программу бинарной логистической регрессии для построения тестового прогноза РПЖ – ДГПЖ, используя независимые переменные:

возраст (годы), tПСА (нг/мл), fПСА (нг/мл), объем ПЖ (см³), f/tПСА*100(%), ПСА D (нг/мл/см³).

Из-за того, что в анализ включено большое количество переменных, компьютер должен решить, какие из них в конечном счете будут отобраны для использования в уравнении вероятности. Пошаговый метод введения переменной и отбор ее для модели выполняется на основе критерия проверки статистикой Вальдовского (Wald). В конце вычислений можно проследить, какие переменные включены в анализ и как они влияют на качество прогноза. Соответствующие вычисления отображены в таблицах 8 – 10.

Таблица 10
Переменные в уравнении

		B	Стд. ошибка	Wald	ст. св.	Знч.	Exp (B)
Шаг 1a	f/t ПСА	,234	,036	42,081	1	,000	1,264
	Константа	-3,664	,523	49,082	1	,000	,026
Шаг 2b	f/t ПСА	,157	,038	16,879	1	,000	1,170
	ПСА D	-7,286	2,018	13,031	1	,000	,001
	Константа	-,854	,783	1,189	1	,275	,426

На основании таблицы 10 можно записать полученное уравнение регрессии для оценки вероятности наличия ДГПЖ:

$$z = -0,854 + 0,157*(\%fПСА) - 7,286*(ПСА D).$$

Приведем пример практического использования этого уравнения с помощью программы Excel, корпорации Майкрософт, которая входит во все стандартные офисные пакеты, в таблице 11. Шаблон таблицы 11 нужно скопировать в программу

Excel и выполнить расчеты, вписывая новые данные в соответствующие таблицы.

Для нового пациента с клиническими данными рассчитаны показатели и вероятность ДГПЖ. В программе SPSS рассчитанная вероятность р всегда указывает на выполнение предвидения, в нашем случае – на выполнение предвидения ДГПЖ (код 2) и, следовательно новый пациент может с вероятностью 18% относиться к группе с диагнозом ДГПЖ, а к группе РПЖ с вероятностью 82%.

Таблица 11.
Шаблон таблицы для расчета вероятности р для нового пациента

Показатели клинических исследований		
показатель	значение	
tПСА (общий ПСА), нг/мл	9,4	
fПСА (свободный ПСА), нг/мл	0,4	
УЗИ1 (L), мм	51	
УЗИ2 (B), мм	51	
УЗИ3 (H), мм	39	
v_pz (объем ПЖ), см ³	54	
Показатели, которые рассчитываются		
показатель	формула	результат
%fПСА (процент свободного ПСА) %	fПСА/tПСА*100	4,26
v_pz_расч. (см ³) *	L*B*H*0,0005	50,72
ПСА D (плотность), нг/мл/см ³	вар. 1: tПСА/v_pz_расч.	0,19
	вар. 2: tПСА/v_pz	
z	-0,854 + 0,157*(%fПСА) - 7,286*(ПСА D)	-1,54
0,37^z	0,37^z	4,62
Вероятность ДГПЖ р	1/(1+0,37^z)	0,18
Вероятность РПЖ %	(1-p)*100%	82,22

*) рассчитывается, если нет определенного при трансректальном УЗИ (ТРУЗИ)

вар. 1 - вариант расчета, если нет определенного при ТРУЗИ

вар. 2 - вариант расчета, если определен при ТРУЗИ

Программа высчитывает также новые переменные – прогностическую группу prg1 и прогностическую вероятность pre1, которые можно использовать для последующего анализа.

Построение связанных таблиц на основе действительной группы ggr1 и прогностической prg1 позволяет включить в анализ метод таблиц 2X2, результаты которой приведены в таблице 12.

Таблица 12.

Таблица сопряжения: фактическая группа/предсказанная группа

		Предсказанная группа		Итого	
		1 – РПЖ	2 – ДГПЖ		
группа	1-РПЖ	Частота	94	11	105
		% в группе	89,5%	10,5%	100,0%
		% в предсказанной группе	87,9%	16,2%	60,0%
		% по таблице (слою)	53,7%	6,3%	60,0%
	2-ДГПЖ	Частота	13	57	70
		% в группе	18,6%	81,4%	100,0%
		% в предсказанной группе	12,1%	83,8%	40,0%
		% по таблице (слою)	7,4%	32,6%	40,0%
Итого	Частота	107	68	175	
	% в группе	61,1%	38,9%	100,0%	
	% в предсказанной группе	100,0%	100,0%	100,0%	
	% по таблице (слою)	61,1%	38,9%	100,0%	

Среди 105 фактически больных на РПЖ 94 были расценены как больные RP (Rightly Positive – истинно), а 11 не верно отнесенные к группе ДГПЖ WN (Wrong Negative – ложноотрицательные). Из 70 мужчин с фактическим диагнозом ДГПЖ 57 были правильно отнесены к этой группе RN (Rightly Negative – истинноотрицательные) и 13 не верно оцененные (больные РПЖ) – WR (Wrong Positive – ложноположительные).

В качестве чувствительности теста выступает истинно предсказаний в суммарном количестве больных РПЖ:

$$\text{Чувствительность} = \frac{RP}{RP + WN}$$

Под специфичностью теста понимают истинноотрицательных предсказаний среди ДГПЖ:

$$\text{Специфичность} = \frac{RN}{RN + WP}$$

В нашем случае имеем:

$$\text{чувствительность} = 94/(94+11) = 0,895;$$

$$\text{специфичность} = 57/(57+13) = 0,814$$

Для анализа взаимодействия чувствительности и специфичности диагностического теста, то есть ценности прогноза, используются также ROC кривые. С помощью кривой ROC чувствительность и комплементарное значение специфичности приводится к 1. Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точные прогнозируемые результаты теста.

На рис. 13 – 15 показаны ROC кривые тестов.

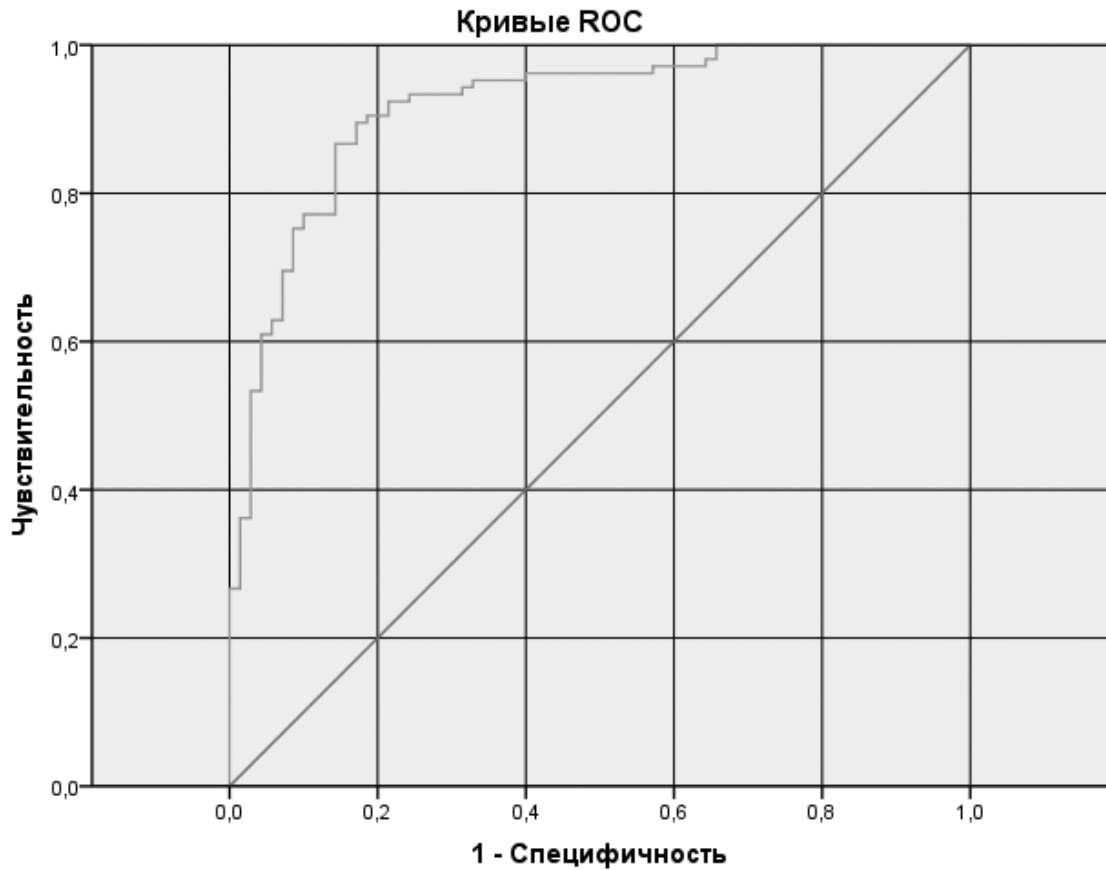


Рисунок 13. Общая предсказанная вероятность при совместном использовании переменных %ПСА и ПСА D.

График на рис. 13 показывает различающую способность методики в целом.

Чем лучше методика, тем выше график, поэтому качество методики в целом можно охарактеризовать долей площади под кривой, которая выводится в приложении к построенной кривой в виде отдельной табл. 13. Идеальная методика,

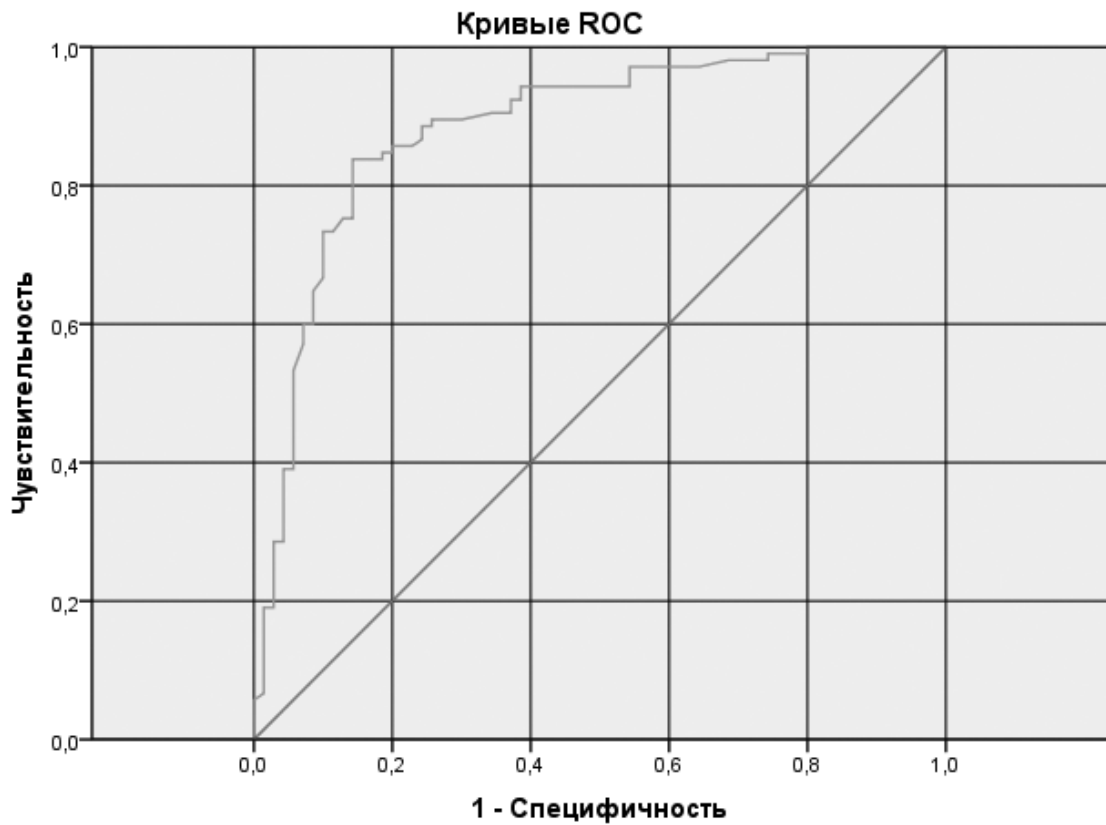
всегда дающая безошибочный прогноз, даёт 100% покрытия площади, то есть 1.

Если методика не имеет никакой прогностической силы, то ROC-кривая совпадает с опорной диагональной прямой, а площадь покрытия равна 50%, то есть 0,5.

Таблица 13.

Площадь под кривой
Тестовая переменная: Предсказанная вероятность

Площадь	Стд. ошибка	Асимптоти-ческая Знч.	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,917	,022	,000	,875	,959



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

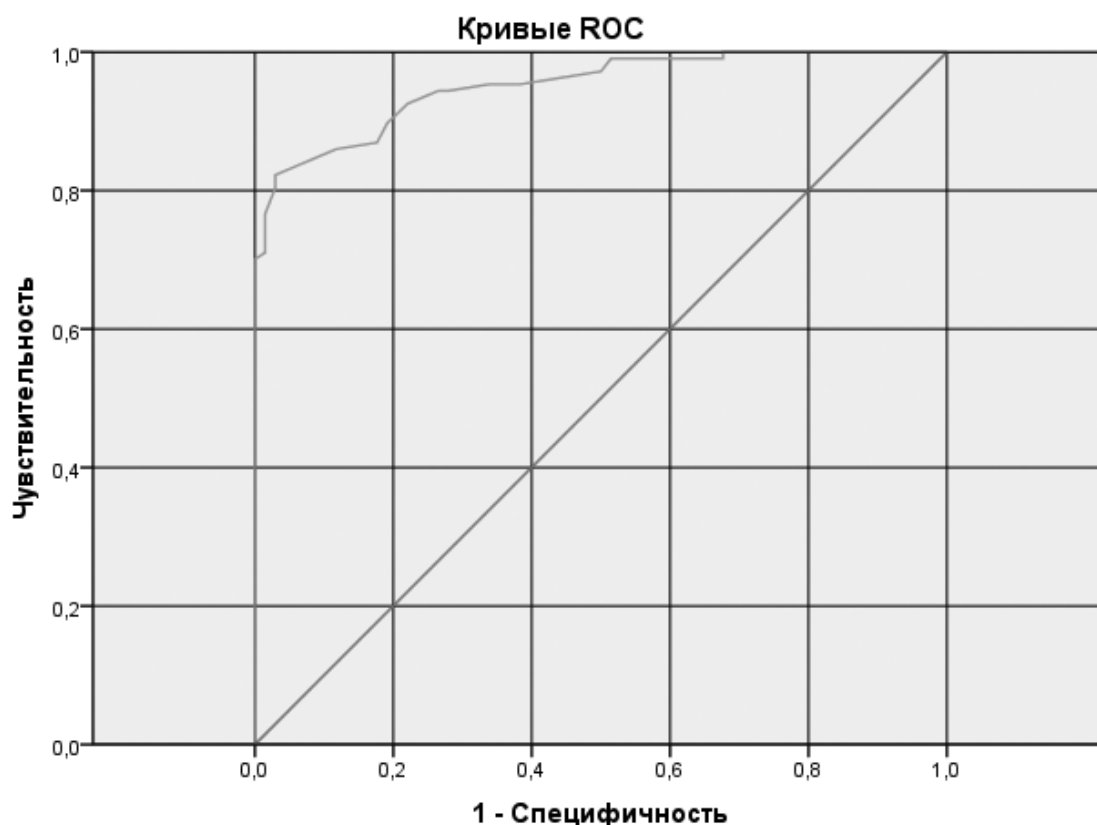
Рисунок 14. Предсказанная вероятность при использовании одной переменных %fПСА ($f/tПСА \cdot 100, \%$).

Таблица 14.

Площадь под кривой
Тестовая переменная: $f/tПСА \cdot 100, \%$

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знч.	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,884	,027	,000	,831	,938

Табл. 14 показывает высокую прогностическую значимость показателя %fПСА как составляющей общего теста.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 15. Предсказанная вероятность при использовании одной переменных ПСА D.

Таблица 15.

Площадь под кривой
Тестовая переменная(ые): плотность ПСА, нг/мл/см³

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знч.	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,951	,014	,000	,923	,979

Табл. 15 также показывает высокую прогностическую значимость показателя ПСА D как составляющей общего теста.

В графиках ROC-кривых чувствительность традиционно отображают по оси Y, а по оси X отображают не специфичность, а 1 – специфичность. Например, на рис. 16 показано: если взять величину 0,25 то по оси Y, на графике получим значение около 0,94. Следовательно, если мы выберем такое Z, чтобы его специфичность была

равна 75% (а 1 – специфичность = 25%), то чувствительность будет равна около 94%.

Для заданной ROC-кривой изменение порогового значения Z отвечает перемещению по линии графика. Таким образом, график показывает распознавательную способность методики в целом. Качество методики в целом можно охарактеризовать площади под кривой, которая приводится в таблицах вместе с графиком.

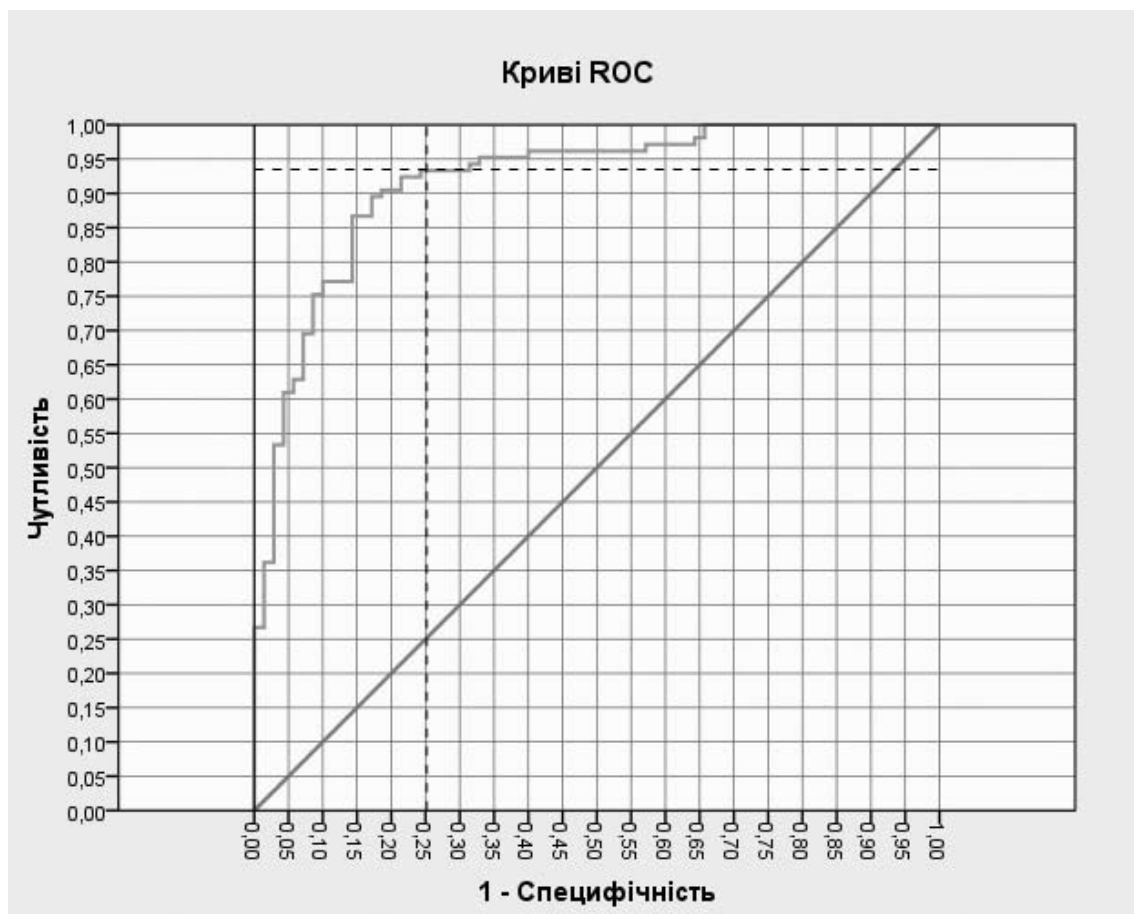


Рисунок 16. Пример работы с графиком ROC-кривая.

Выводы.

Существующие статистические методы и пакеты программ позволяют относительно легко создать диагностические тесты для диагностики и прогнозирования течения заболеваний – РПЖ и ДГПЖ. Поскольку они рассчитываются для конкретной выборки, то их прогностичность оказывается достаточно высокой.

Использование дихотомической логистической регрессии с методом исключения независимых переменных с невысоким прогностическим уровнем дает возможность создать высокоэффективные методы с минимальным количеством нуж-

ных для этого клинических исследований, которое упрощает первый тест пациента на заболевание ПРЖ или ДГПЖ.

Наглядность и удобство использования таблицы шаблона для программы Excel (см. таблицу 11) делает конечные расчеты простыми и повседневными.

Для сохранения актуальности теста со временем (при изменении состава исследуемой группы и изменения показателей у исследуемых) выполняется пересчет коэффициентов регрессионного уравнения $Z = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2$ для актуальной группы по приведенным рекомендациям.

Список литературы

1. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих. [Чинний від 2007-09-17]. – К.: МОЗ України, 2007. – 200 с.
2. Steuber T., Graefen M., Haese A. et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. J Urol 2006; 175:939-44.
3. Воробьев Н.В., Алексеев Б.Я., Филимонов В.В., Землянский А.Ю., Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Журн. Онкоурология №1, 2009 г., стр. 56-63.
4. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Рак предстательной железы, 2010.

<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

5. Semjonow A, Brandt B-, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3—16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>

6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or=4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239-46. (level of evidence: 2a).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>

7. Stamey TA, Fieha FS, McNeal J, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid Fl-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993 Feb;71(3 Suppl):933-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>

8. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct;317(15):909-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609>

9. Пушкаръ Д. Ю., Раснер П. И., Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы /Д.Ю.Пушкаръ, П.И.Раснер.-М.:МЕДпресс-информ, 2008. - 320 с. : ил.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ І ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА З ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

М. Григоренко, О. В. Щербіна, В.С.Сакало, М.Д.Соснін, Р.О.Данилець

Стаття присвячена новим підходам до проблеми ранньої діагностики раку передміхурової залози і диференціальної діагностики з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Для побудови прогностичних тестів використовували непараметричний метод бінарної логістичної регресії, що дозволяє досліджувати залежність дихотомічних змінних (у нашому випадку два стани: рак передміхурової залози – доброякісна гіперплазія передміхурової залози) від незалежних змінних, найбільш інформативними з яких є процентне співвідношення вільного і загального ПСА та щільність ПСА. Обстежено 177 пацієнтів, показана висока інформативність запропонованого підходу в диференціальній діагностиці раку і доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Ключові слова: рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, загальний ПСА, вільний ПСА, щільність ПСА.

EARLY DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

V.N. Grigorenko, O. V. Shcherbina, V.S.Sakalo, N.D.Sosnin, R.O.Danylets

The article is devoted new approaches to the problem of early diagnostics of prostate cancer and differential diagnostics with benign prostate hyperplasia. For the construction of prognostics tests the non-parametric method of binary logistic regression, allowing to probe dependence of dichotomy variables (there are two states in our case: a prostate cancer or benign prostate hyperplasia) on independent variables most informing from which are percent of free and total PSA and closeness of PSA. 177 patients are inspected, the high informing offered approach is rotated in differential diagnostics of a prostate cancer or benign prostate hyperplasia.

Keywords: prostate cancer, benign prostate hyperplasia, total PSA, free PSA, closeness of PSA.