

# Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

Н.В. Воробьев<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>1</sup>, В.В. Филимонов<sup>2</sup>, А.Ю. Землянский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена; <sup>2</sup>МГИЭМ; <sup>3</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова

## COMPLEX ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH ADVANCED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

N.V. Vorobyev<sup>1</sup>, B.Ya. Alekseyev<sup>1</sup>, V.V. Filimonov<sup>2</sup>, A.Yu. Zemlyansky<sup>3</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute; <sup>2</sup>Moscow State Institute of Experimental Medicine;

<sup>3</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University

**Objective:** to study the likelihood of tumor extracapsular invasion (EI) and lymphogenous metastasis (N+) in patients with prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE) on the basis of prognostic factors.

**Subjects and methods.** Fifty hundred patients who had undergone RPE in 1999-2008 were enrolled in the study. The patients' age was  $63.2 \pm 6.2$  (range 46-78) years; median prostate-specific antigen (PSA) was 11.0 ng/ml (interquartile range 7.4-19.5 ng/ml). According to preoperative findings, 418 (78.9%) and 112 (21.1%) patients were diagnosed as having advanced and locally advanced PC, respectively. According to Gleason tumor grades, the patients were distributed as follows: 2-4 scores in 94 (17.7%) patients; 5-6 scores in 266 (50.2%); 7 scores in 103 (19.4%); 8-10 scores in 26 (4.9%). Planned histological studies revealed no tumor in 1.5% of cases; advanced and locally advanced PC was diagnosed in 54.5 and 45.5% of cases, respectively; of them N+ was in 32.9%.

**Results.** A correlation of prognostic factors and expected outcomes was analyzed, the results of which were used to select the most important predictors of the extension of a tumor process (percent of positive biopsy specimens, sum of Gleason scores, PSA level, clinical process stage, presence of EI from preoperative data). Regression models were created considering the results of the logistic regression analysis. To evaluate efficiency, the area under the AUC-ROC curve was calculated for each model. For evaluation of the comparative effectiveness, the AUC-ROC curve was also estimated for each outcome, by applying the Partin tables.

**Conclusions.** The developed models of predicting the presence of tumor EI and metastatic spread to the lymph nodes make it possible to have a good agreement of the predicted likelihood of an outcome and the results of a histological study. These models show a higher prognostic effectiveness than do the Partin tables.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. По среднему показателю заболеваемости в различных странах и регионах мира РПЖ занимает 4-е место в структуре онкологической патологии [1].

В России заболеваемость РПЖ в последнее время также неуклонно возрастает. Так, в 2006 г. впервые выявлено 18 092 новых случая РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией — 21,4 на 100 000 населения. Прирост заболеваемости в период с 1996 по 2006 г. составил 94,84% при среднегодовом темпе прироста за 2006 г. 6,9%. В 75,5% случаев РПЖ диагностируют на стадии локализованного или местно-распространенного процесса [2-4].

Хирургическое лечение локализованного и местно-распространенного РПЖ является одним из основных вариантов радикального лечения, который позволяет достигать хороших результатов безрецидивной и общей выживаемости пациентов с возможностью их функциональной реабилитации.

Одна из важных проблем в лечении РПЖ — точное установление стадии опухолевого процесса на этапе диагностики. Результаты дооперационного обследования больного определяют выбор лечебной тактики и прогноз течения заболевания. В случае выбора хирургической тактики лечения на результатах дооперационного стадирования заболевания базируется определение варианта оперативного вмешательства (нерво- и уретросберегающая радикальная простатэктомия — РПЭ), объема тазовой лимфаденэктомии (расширенная, стандартная), оперативного доступа (промежностная, позадилоновая РПЭ). Стандартное комплексное обследование больного включает пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), мультифокальную биопсию предстательной железы (ПЖ) под контролем ТРУЗИ, сканирование костей скелета [3-7]. Однако при сравнительном анализе результатов предоперационного обследования и патоморфологического исследования после РПЭ у больных локализованным РПЖ выявлены

значительные расхождения клинического и патоморфологического стадирования. Чувствительность основных методов визуализации при оценке наличия экстракапсулярной инвазии опухоли, поражения семенных пузырьков (СП), лимфогенного метастазирования достаточно низка. Так, более чем 60% экстракапсулярных опухолей ПЖ не обнаруживается при дооперационном ТРУЗИ. Чувствительность компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографий при метастатическом поражении лимфатических узлов (ЛУ) не превышает 60–70% [8–10].

Одним из направлений, позволяющих оптимизировать стадирование опухолевого процесса, является разработка прогностических моделей — номограмм на основе анализа предикторов опухолевой экспансии. Наиболее популярны из них таблицы Партина, разработанные на больших когортах пациентов, однако их достоверность не превышает 50–80% [11–13]. Один из основных недостатков существующих прогностических моделей — четкая зависимость их достоверности от популяции и выборки больных, на которых они разработаны. Применение данных методик при анализе других популяций и выборок приводит к явному снижению их прогностической ценности [14]. В связи с широким распространением в США скрининговых программ, основанных на ПСА-диагностике, произошла модификация популяции больных, в результате чего подавляющее их число имеют низкий уровень ПСА и небольшое распространение опухолевого процесса. В России, где программы аналогичного скрининга не приобрели достаточного распространения, число больных с местно-распространенными опухолями превышает число пациентов с локализованным РПЖ и составляет 39% [2–4].

Кроме того, в данных моделях не учтены такие прогностические факторы, как число и процент положительных биоптатов, первичный и вторичный баллы по шкале Глисона, наличие перинеурального роста опухоли и другие, имеющие важное предикторное значение [15]. В связи с этим комплексное изучение прогностических факторов при хирургическом лечении РПЖ является актуальной задачей, решение которой позволит до операции более точно прогнозировать патоморфологическую стадию процесса и, соответственно, улучшит результаты хирур-

гического лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ.

**Материалы и методы**

В исследование включены 530 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, перенесших хирургическое лечение в объеме позадилоной РПЭ в клинике онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена в 1998–2008 гг. У всех больных диагноз рака подтвержден гистологически при биопсии ПЖ либо при исследовании операционного материала после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ или чреспузырной аденомэктомии.

Для разделения на основную и контрольную группы применен алгоритм случайной выборки. В контрольную группу вошли 53 (10%) больных из всех включенных в исследование, в основную — 477 (90%). Возраст пациентов на момент включения в исследование составлял от 46 до 78 лет, средний возраст 63,2±6,2 года. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) больных составило 26,98±3,5 (19–40), медиана уровня ПСА — 11,0 (1,0–67,0) нг/мл, интерквартильный размах 7,4–19,5 нг/мл.

Из 530 больных, вошедших в исследование, у 418 (78,9%) диагностирован локализованный РПЖ, у 112 (21,13%) на дооперационном этапе выявлено экстракапсулярное распространение опухоли. Распределение пациентов в зависимости от стадии опухолевого процесса представлено в табл. 1.

По данным ПРИ, пальпируемые узловые образования ПЖ обнаружены у 301 (59,8%) больного, а непальпируемые — у 229 (43,2%). При ТРУЗИ ПЖ у 389 (73,4%) пациентов визуализировали опухолевые очаги, в 141 (26,6%) случае опухолевые поражения отсутствовали. Только при ТРУЗИ опухоль ПЖ выявлена у 116 (21,9%) больных, только при ПРИ — у 27 (5,1%). Объем ПЖ, по данным ТРУЗИ, составлял от 5 до 150 см<sup>3</sup>, среднее значение 43,6±21,1 см<sup>3</sup>, медиана — 39,0 см<sup>3</sup>, интерквартильный размах 29,0–52,6 см<sup>3</sup>. В зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона больные распределялись следующим образом: 2–4 балла — 94 (17,7%) пациента, 5–6 баллов — 266 (50,2%), 7 баллов — 103 (19,4%), 8–10 баллов — 26 (4,9%). У 41 (7,7%) больного дифференцировку опухоли не осуществляли в связи с недостаточным количеством ткани опухоли в биоптатах или плохим качеством препаратов (биопсию выполняли не в МНИОИ им. П.А. Герцена).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	РПЖ						
	T1b	T1c	локализованный T2a	T2b	T2c	местно-распространенный T3a	T3b
Число больных (%)	24 (4,5)	103 (19,4)	35 (6,6)	62 (11,7)	193 (36,4)	105 (19,8)	8 (1,6)

При морфологическом исследовании биопсийного материала определяли число и процент положительных биоптатов. Среднее их число составило  $4,1 \pm 2,99$  (от 1 до 20), медиана — 3, интерквартильный размах 2—6. Средний процент положительных биоптатов  $48,6 \pm 29,8$  (от 5,9 до 100), медиана — 45,5%, интерквартильный размах 25—66,7%. Поражение 1 доли, по результатам гистологического исследования биопсийного материала, наблюдалось у 242 (47,9%) больных, поражение 2 долей — у 263 (52,1%).

Всем пациентам до операции проводили стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, выполняли электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию легких, а также исследовали свертывающую систему крови (гемостазиограмма). Обязательными методами обследования являлись ПРИ, определение уровня ПСА и ТРУЗИ с биопсией ПЖ. Всем больным проводили УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, а также ТРУЗИ органов малого таза. Для исключения отдаленного метастазирования пациентам с уровнем ПСА  $\geq 10$  нг/мл осуществляли сканиграфию скелета. Некоторым больным выполняли КТ или МРТ органов малого таза.

Для описания исследуемых признаков использовали минимальные и максимальные значения, среднее значение, стандартное отклонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, — медиану и интерквартильный размах (25 и 75% процентиля) признака. При сравнении независимых групп применяли непараметрические методы: для сравнения количественных признаков — метод U Манна — Уитни (для 2 групп) и ANOVA Краскела — Уоллиса, для сравнения качественных признаков — метод  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки взаимосвязи 2 признаков проводили корреляционный анализ по критерию Пирсона, Спирмена или строили таблицы сопряженности (метод  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера). Для оценки диагностической или прогностической значимости дискриминационных уровней признака использовали операционные характеристики метода: чувствительность, специфичность, диагностическую эффективность. Статистически достоверными различиями считались раз-

личия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ . Для обработки данных применяли программу Statistica 6,0.

**Результаты**

Проведен сравнительный анализ результатов патоморфологического изучения больных исследуемой группы и основных факторов прогноза, полученных при дооперационном обследовании. На основании проведенного анализа разработаны прогностические модели распространенности опухолевого процесса. На пациентах контрольной группы проведена проверка разработанных прогностических моделей.

По результатам патоморфологического стадирования больные исследуемой группы распределились следующим образом: в 7 (1,5%) случаях опухоли не выявлено, в 260 (54,5%) — диагностирован локализованный РПЖ, в 210 (44,0%) — местнораспространенный процесс; у 69 (14,5%) больных зафиксировано метастатическое поражение ЛУ (табл. 2).

На дооперационном этапе в 378 (79,2%) случаях установлен локализованный РПЖ. При послеоперационном патоморфологическом исследовании интракапсулярный РПЖ выявлен у 248 (65,6%) больных, местно-распространенный — у 130 (34,4%), из них в 34 (8,7%) случаях наблюдалось метастатическое поражение ЛУ. У 99 (14,5%) пациентов по данным предоперационного обследования диагностирован местно-распространенный РПЖ. По патоморфологической распространенности опухолевого процесса больные данной группы распределены следующим образом: локализованный РПЖ — 20 (20,2%), экстракапсулярное распространение опухоли — 23 (23,2%), опухолевая инвазия СП — 19 (19,2%), в 1 (1%) случае — врастание опухоли в скелетные мышцы и в 36 (36,4%) — метастатическое поражение ЛУ.

По данным мультифокальной биопсии ПЖ поражение 1 доли ПЖ обнаружено у 221 (46,3%) больного, при послеоперационном патоморфологическом исследовании у 159 (71,9%) из них имело место опухолевое поражение обеих долей ПЖ. У 234 (49,5%) пациентов по данным биопсии выявлено поражение обеих долей ПЖ, при патоморфологическом исследовании расхождение (поражение 1 доли) имело место в 18 (7,7%) случаях.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от патоморфологической стадии РПЖ

Стадия	РПЖ							N+
	pT0	локализованный		pT2c	pT3a	местно-распространенный		
		pT2a	pT2b					pT3b
Число больных (%)	7 (1,5)	44 (9,2)	18 (3,8)	198 (41,5)	82 (17,2)	57 (11,9)	2 (0,4)	69 (14,5)

У 41 (8,6%) больного при послеоперационном гистологическом исследовании отмечено наличие опухоли по краю резекции (положительный хирургический край). При локализованном процессе положительный хирургический край выявлен в 5 (1,9%) случаях, при местно-распространенном — в 36 (17,1%), из них в 20 (55,6%) положительный хирургический край сочетался с метастатическим поражением ЛУ.

При сравнении дифференцировки опухоли по результатам биопсии и патоморфологического исследования получены следующие данные. Из 75 (20,5%) больных с высокодифференцированными опухолями (2—4 балла по шкале Глисона) на основании послеоперационного патоморфологического исследования у 38 (50,7%) выявлено увеличение суммы баллов по шкале Глисона. Из 201 (55,1%) пациента с умеренно дифференцированными опухолями (5—6 баллов) увеличение суммы баллов по шкале Глисона зафиксировано в 36 (17,9%) случаях, понижение — лишь в 7 (3,5%). Из 71 (19,4%) больного с суммой баллов по шкале Глисона 7 у 13 (18,3%) отмечено снижение суммы баллов и у 4 (5,6%) — повышение. Из 18 (4,9%) больных низкодифференцированным РПЖ (8—10 баллов) уменьшение суммы баллов по Глисону наблюдалось у 4 (22,2%). Таким образом, повышение суммы баллов по Глисону по результатам послеоперационного патоморфологического исследования отмечено у 78 (21,4%) больных, понижение — у 24 (6,6%). Патоморфологическая дифференцировка опухоли не определена в 84 (17,6%) случаях. У 7 (1,5%) пациентов при патоморфологическом исследовании опухоли не выявлено, в 77 (16,1%) случаях после проведения неoadьювантной гормональной терапии в связи с выраженным лечебным патоморфозом дифференцировку опухоли по шкале Глисона не определяли.

**Исследования прогностических факторов. Корреляционный анализ**

Нами проведены исследования частоты встречаемости и различий в значениях основных прогностических факторов, таких как возраст, ИМТ, клиническая стадия, дифференцировка опухоли, наличие пальпируемых узловых образований при ПРИ и опухолевых изменений при ТРУЗИ, процент позитивных биоптатов, число удаленных ЛУ, объем ПЖ. Прогнозируемыми исходами являлись наличие экстрапростатического распростра-

нения опухоли, наличие метастатического поражения ЛУ.

При сравнении групп пациентов с экстрапростатическим распространением опухоли и больных локализованным РПЖ по основным прогностическим факторам наблюдались достоверные различия по частоте выявления пальпируемых образований при ПРИ ( $p < 0,001$ , метод  $\chi^2$  Пирсона) и опухолевых изменений при ТРУЗИ ( $p < 0,001$ , метод  $\chi^2$  Пирсона), уровню ПСА ( $p = 0,00006$ , метод U Манна — Уитни), проценту положительных биоптатов ( $p = 0,0$ , метод U Манна — Уитни), дифференцировке опухоли ( $p = 0,0$ , метод U Манна — Уитни), ИМТ ( $p = 0,036$ , метод U Манна — Уитни) и объему ПЖ ( $p = 0,04$ , метод U Манна — Уитни). Следует отметить, что ИМТ и объем ПЖ в группе местно-распространенного РПЖ ниже, чем в группе локализованного РПЖ.

При сравнении групп больных в зависимости от наличия метастатического поражения ЛУ по основным прогностическим факторам выявлены достоверные различия по числу удаленных ЛУ ( $p = 0,0004$ , метод U Манна — Уитни), частоте выявления пальпируемых образований при ПРИ ( $p = 0,0$ , метод  $\chi^2$  Пирсона) и опухолевых изменений при ТРУЗИ ( $p = 0,0015$ , метод U Манна — Уитни), уровню ПСА ( $p = 0,0$ , метод U Манна — Уитни), проценту положительных биоптатов ( $p = 0,0$ , метод U Манна — Уитни), дифференцировке опухоли ( $p = 0,0$ , метод U Манна — Уитни). В группе больных с наличием лимфогенных метастазов возраст пациентов достоверно ниже, чем в группе больных без метастатического поражения ЛУ ( $p = 0,0003$ , метод U Манна — Уитни). Клиническая стадия процесса, ИМТ ( $p = 0,47$ , метод U Манна — Уитни) и объем ПЖ ( $p = 0,76$ , метод U Манна — Уитни) в группах достоверно не различаются.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции факторов прогноза и ожидаемых исходов

Показатель	ЭИ*	N+**
Клиническая стадия	0,432907	0,348141
ПРИ	0,252307	0,224393
ТРУЗИ	0,289185	0,233664
Клиническая ЭИ	0,392461	0,295439
Процент положительных биоптатов	0,521803	0,400595
Сумма баллов по Глисону	0,361425	0,267854
Первичный балл	0,349237	0,24197
Вторичный балл	0,256733	0,205524
Уровень ПСА	0,26547	0,317635

\*ЭИ — эндогенная интоксикация. \*\*N+ — метастазы в ЛУ.



Нами выполнен корреляционный анализ прогностических факторов для каждого исхода (табл. 3). На основании результатов корреляционного анализа осуществлен многофакторный регрессионный анализ.

По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами экстракапсулярного распространения опухоли были следующие факторы: процент положительных биоптатов ( $p=0,0$ ), наличие экстракапсулярного распространения опухоли по данным предоперационного обследования ( $p=0,0$ ), дифференцировка опухоли по шкале Глисона ( $p=0,009$ ), первичный балл по шкале Глисона ( $p=0,025$ ). Клиническая стадия процесса ( $p=0,6$ ) и уровень ПСА ( $p=0,8$ ) не являлись значимыми прогностическими факторами. Наиболее значимыми предикторами наличия метастазов в регионарных ЛУ служили процент положительных биоптатов ( $p=0,0004$ ), клиническая стадия процесса ( $p=0,002$ ), дифференцировка опухоли по шкале Глисона ( $p=0,005$ ), уровень ПСА ( $p=0,0003$ ). При включении в анализ прогностических факторов, имеющих слабую корреляцию с наличием метастазов в ЛУ, регрессионная модель теряла свое прогностическое значение.

**Построение системы прогнозирования на принципах статистического моделирования**

Для практического врача принципиально важными на диагностическом этапе являются сведения о вероятности экстракапсулярного распространения опухоли, наличии метастатического поражения ЛУ у каждого конкретного больного.

Это определяет прогноз заболевания и выбор варианта хирургического вмешательства (сохранение кавернозных сосудисто-нервных пучков, уретросберегающая РПЭ, выполнение расширенной лимфаденэктомии). Для ежедневного использования необходимо построение системы прогнозирования окончательного диагноза на основании проведенного статистического исследования и доступное, простое в использовании графическое отображение полученной модели (номограмма). Примером построения такой модели являются общеизвестные таблицы Партина или номограммы Катана [11–13].

На основании результатов проведенного корреляционного анализа предикторов и ожидаемых исходов, экспертных оценок и данных литературы осуществлен выбор факторов прогноза, на которых будут основываться прогностические модели:

- для экстрапростатического распространения опухоли — клиническая ЭИ, процент положительных биоптатов, сумма баллов по шкале Глисона, уровень ПСА [11–14];

- для метастазирования в регионарные ЛУ — клиническая стадия процесса, процент положительных биоптатов, сумма баллов по шкале Глисона, уровень ПСА [11–13, 16, 17].

В качестве дополнительных предикторов рассматривали такие факторы, как наличие или отсутствие пальпируемого образования ПЖ, характерных изменений ПЖ при ТРУЗИ, первичный и вторичный баллы по Глисону. Однако дальнейшие исследования не позволили обнаружить их

существенного влияния на качество прогностической модели, при этом данные факторы представляют собой составляющие элементы уже включенных в модели факторов (клиническая стадия процесса, клиническое экстрапростатическое распространение опухоли, сумма баллов по шкале Глисона).

Основные принципы алгоритма построения номограмм заключаются в определении максимально допустимых значений всех факторов, выделении наиболее значимого фактора, нормировании шкал оставшихся факторов относительно этого значения с учетом пропорциональности, вычислении шкалы суммарного балла, инициализации шкалы вероятностей с учетом формулы логистической регрессионной мо-

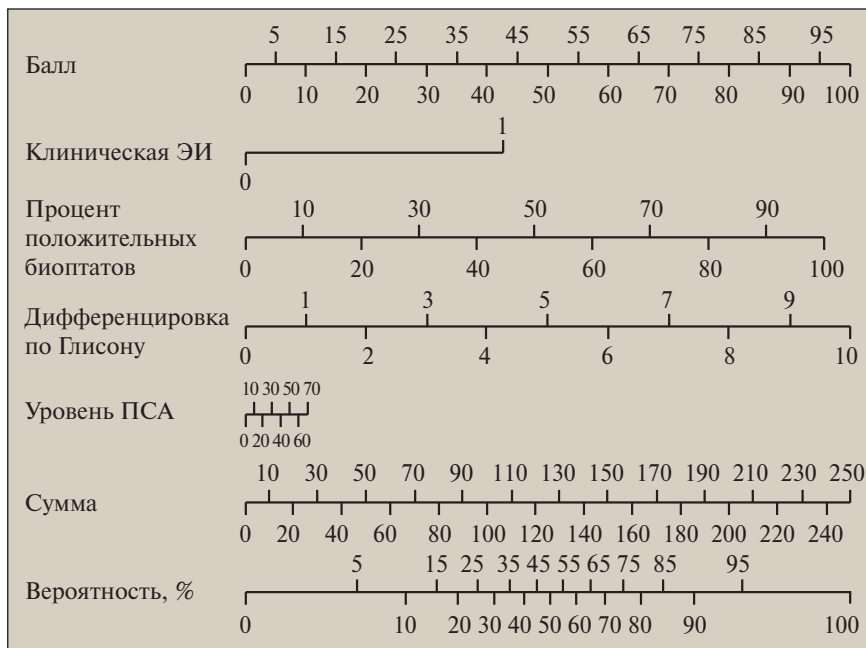


Рис. 1. Номограмма вероятности экстракапсулярного распространения опухоли на основании предоперационного обследования

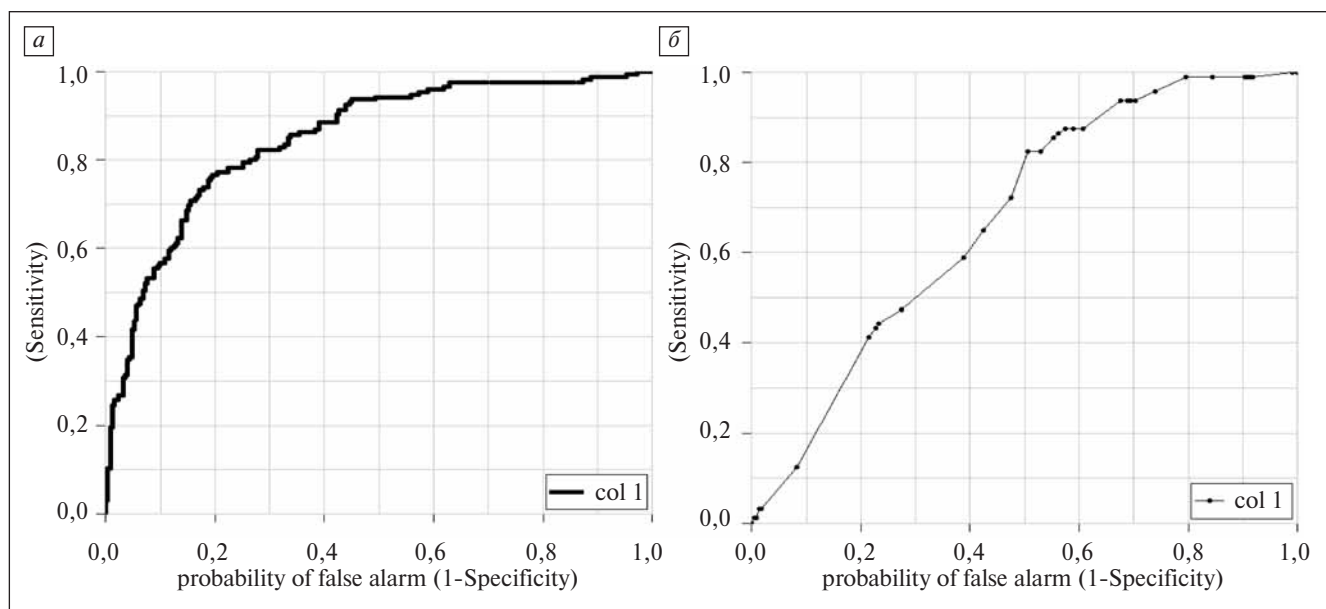


Рис. 2. Кривые ROC для номограммы ЭИ (а) и таблиц Партина (б)

дели и цены деления шкалы баллов [18—21]. Дополнительно применена операция исключения мало-значимых факторов, анализ шкал которых с практической точки зрения невозможен (в предельном случае длина таких шкал стремится к нулю). Для реализации алгоритма построения номограмм в рамках данной работы разработано специализированное программное обеспечение, позволяющее в автоматическом режиме на основании исходной выборки получать номограммы по значениям коэффициентов логистической регрессии (рис. 1).

Для оценки качества модели бинарной классификации рассчитано значение площади под кривой ROC (AUC—ROC). В целях определения прогностической эффективности модели выполнен сравнительный анализ с прогностической эффективностью таблиц Партина. При сравнении AUC—ROC для номограммы ЭИ и таблиц Партина (по вероятности ЭИ) отмечена большая прогностическая эффективность разработанной номограммы (рис. 2). Точные значения AUC—ROC для обеих моделей указаны в табл. 4.

Таким образом, разработанная модель прогнозирования вероятности ЭИ обладает высокой прогностической ценностью, превышающей прогностическую ценность таблиц Партина на 24,2 %.

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии с использованием алгоритма построения графического представления прогностической модели получена графическая интерпретация функциональных зависимостей (номограмма) вероятности опухолевого поражения ЛУ (рис. 3).

Оценку качества модели проводили аналогичным методом. Для разработанной модели рассчита-

но значение площади под кривой ROC. При сравнении AUC—ROC для номограммы вероятности метастатического поражения ЛУ и AUC—ROC для таблиц Партина (по вероятности наличия метастазов в ЛУ) выявлена большая прогностическая эффективность разработанной номограммы (рис. 4). Точные значения AUC—ROC для обеих моделей указаны в табл. 5.

Таким образом, разработанная модель прогнозирования вероятности метастатического поражения ЛУ обладает высокой прогностической ценностью, превышающей прогностическую ценность таблиц Партина по этому признаку на 10,5%.

На рис. 3 и 4 представлены различия прогностической эффективности разработанной прогностической модели вероятности метастатического поражения ЛУ и таблиц Партина.

При создании прогностической модели мы основывались на ряде критериев построения номограмм. Одним из основных показателей эффективности модели являлась прогностическая ценность. При анализе существующих номограмм и по данным литературы хорошим критерием прогностической ценности служит значение в диапа-

Таблица 4. Точные значения AUC—ROC для модели ЭИ и таблиц Партина

Показатель	Корреляция	AUC—ROC
Номограмма ЭИ	0,726985078	0,917184265
Таблицы Партина	0,319054	0,675

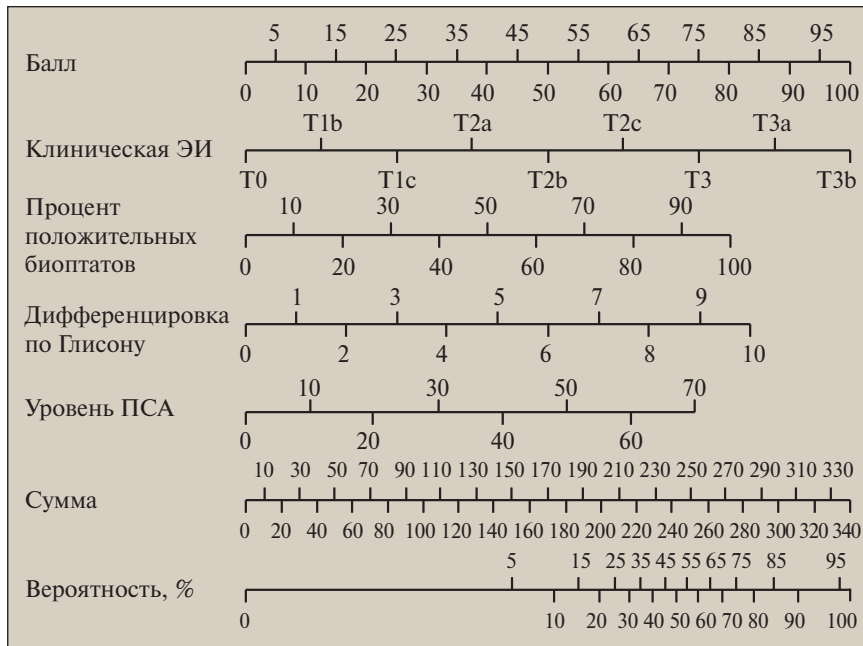


Рис. 3. Номограмма вероятности опухолевого поражения ЛУ на основании предоперационного обследования

зоне от 70 до 80% [1–13, 17, 22–27]. Для расчетов прогностической ценности моделей использовали общепринятую методику расчета площади под кривой AUC–ROC для каждого исхода [20, 27, 28]. Для проверки номограмм при помощи алгоритма случайной выборки сформирована контрольная группа из 53 (10%) больных. После расчета прогностической ценности моделей проведен их сравнительный анализ с экспертными номограммами [20, 21, 29, 30]. В качестве экспертной моде-

ли нами выбраны таблицы Партина. Также важный критерий качества номограмм — их наглядность и простота в использовании.

**Заключение**

Разработанные системы прогнозирования при проверке на случайной выборке больных показали хорошую прогностическую эффективность (для наличия экстракапсулярного распространения опухоли — AUC 0,92, метастатического поражения ЛУ — AUC 0,75). При оценке полученных результатов следует отметить расхождение в эффективности разработанных моделей и таблиц Партина. Возможно, данные различия связаны с характерными для всех прогностических моделей особенностями, а именно:

- каждая прогностическая модель показывает наибольшую прогностическую эффективность на той выборке больных, на которой она разработана [14]. В связи с этим наши модели будут наиболее эффективны при использовании в РФ;
- при проверке любой прогностической модели на внешней выборке значение показателей прогностической эффективности снижается [14, 31]. Данный эффект обусловлен различиями ха-

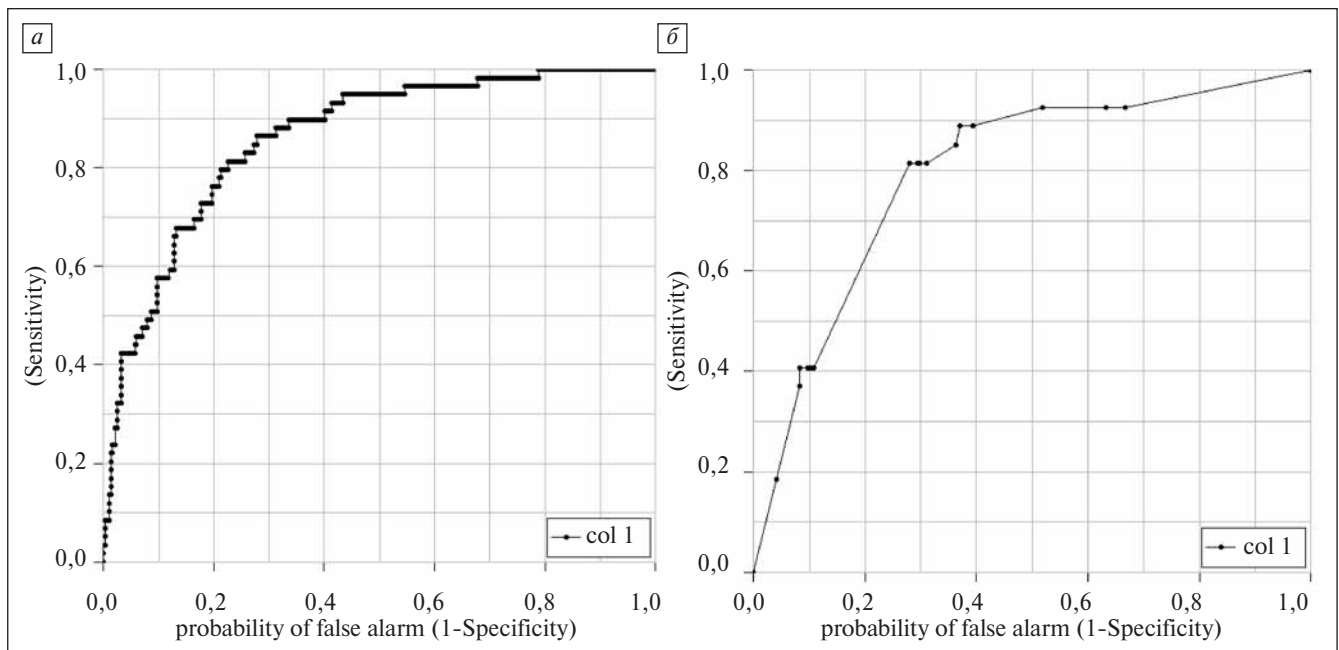


Рис. 4. Кривые ROC для номограммы ЭИ (а) и таблиц Партина (б)

ктеристик опухолевого процесса в различных когортах больных, отличиями в диагностических подходах, квалификации специалистов. Возможно, этим объясняются невысокие цифры прогностической эффективности таблиц Партина у нашей группы больных;

— любая прогностическая модель является результатом ретроспективного анализа. Она отражает подходы к диагностике и лечению именно той группы больных, которые включены в исследование. Так, большинство разработанных моделей основаны на результатах секстантной биопсии ПЖ и классического обследования больных, тогда как в настоящее время больным РПЖ вы-

Таблица 5. Точные значения AUC—ROC для модели ЭИ и таблиц Партина

Показатель	Корреляция	AUC—ROC
Номограмма ЭИ	0,285	0,75
Таблицы Партина	0,036291	0,646552

полняют 12-точковую биопсию ПЖ, оценивают число и процент положительных биоптатов, учитывают данные МРТ (ряду больных выполняют МРТ с эндоректальным датчиком), проводят исследования генетических маркеров РПЖ.

### Литература

- Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15—36.
- Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. М., 2007.
- Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
- Лопаткин Н.А., Поповкин Н.Н., Зиборова И.В. и др. К вопросу об эпидемиологии рака предстательной железы в России. В сб.: Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Омск, 2003. с. 27—30.
- Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2003.
- Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М.; МЕДпресс-информ, 2002.
- Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков, 2004.
- Wang L., Hricak H., Kattan M.W. et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743—8.
- Levrn Z., Gonzalez J.A., Diokno A.C. et al. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol* 1995;75(6):778—81.
- Suarez P., Mondes L., Bernardo N. et al. Correlation between computed axial tomography and ileum obturating lymphadenectomy in localized adenocarcinoma of the prostate. *Arch Esp Urol* 1997;50:131—3.
- Ohori M., Kattan M.W., Koh H. et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1844—9.
- Partin A.W., Carter H.B. The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1996;23(4):531—40.
- Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445—51.
- 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.
- Koh H., Kattan M.W., Scardino P.T. et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol* 2003;170:1203—8.
- Cagiannos I., Karakiewicz P., Eastham J.A. et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798—803.
- Briganti A., Chun F.K., Salonia A. et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49:1019—27.
- Schwarzer G., Vach W., Schumacher M. On the misuses of artificial neural networks for prognostic and diagnostic classification in oncology. *Stat Med* 2000;19:541—61.
- Karakiewicz P.I., Chun F.K., Briganti A. et al. Prostate cancer nomograms are superior to neural networks. *Can J Urol* 2006;13:18—25.
- Kattan M.W. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol* 2003;170:6—9.
- Kattan M.W. Nomograms. Introduction. *Semin Urol Oncol* 2002;20:79—81.
- Ross P.L., Scardino P.T., Kattan M.W. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562—8.
- Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766—71.
- Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:715—7.
- Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499—507.
- Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005—12.
- Snow P.B., Smith D.S., Catalona W.J. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol* 1994;152:1923—6.
- Pepe M.S., Janes H., Longton G. et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882—90.
- Kattan M.W. Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:634—5.
- Bradley E., Tibshirani R.J. Monographs on statistics and applied probability: an introduction to the bootstrap. NY: Chapman and Hall/CRC, 1993. p. 275.
- Schroder F., Kattan M.W. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2008;54(2):274—90.