

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Е. Коновалов, А.А. Зимичев, Е.С. Губанов, В.Н. Маклаков

Городская клиническая больница №1, г. Самара

Коновалов Сергей Евгеньевич,
зав. урологическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова,
443096, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80,
тел. 8 (846) 263-87-26.

Корреляционно-регрессионный анализ позволяет выявить комплекс наиболее весомых независимых факторов, оказывающих влияние на результаты лечения рака предстательной железы. Эти факторы могут быть положены в основу математической модели прогноза исхода рака предстательной железы. Разработана компьютерная программа для оценки прогноза жизни больных. Применение программы позволяет разработать наиболее оптимальную тактику лечения конкретного пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, корреляционно-регрессионный анализ, прогноз.

PROSTATA GLAND OUTCOME PROGNOSIS

S.E. Konovalov, A.A. Zimichev, E.S. Gubanov, V.N. Maklakov

City Clinical Hospital №1, Samara

Correlation and regression analysis lets reveal the number of the most important independent factors which influence the prostate gland cancer treatment results. These factors can be taken as a basis for the mathematical model of prostate gland cancer outcome prognosis. A special computer program to estimate patients' life prognosis has been developed. The application of the program lets develop the most optimal therapeutic approach to the concrete patient treatment.

The key words: prostate gland cancer, correlation and regression analysis, prognosis.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) - одна из главных причин смерти мужчин от злокачественных опухолей. В России рак простаты вышел на 2 место по темпам прироста заболеваемости. Заболеваемость достигла 17,8 на 100 тыс. мужского населения [7]. В последнее время число обнаружения РПЖ на ранних стадиях увеличивается, соответственно увеличивается и возможность радикального лечения. Одним из наиболее распространенных и эффективных методов лечения больных локализованной формой рака предстательной железы считается радикальная простатэктомия (РПЭ) [1,6]. Это обусловлено наиболее благоприятными отдаленными онкологическими результатами и относительно высоким качеством жизни после операции по сравнению с другими видами лечения данной категории пациентов. По результатам некоторых исследований [7,8] общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость больных, перенесших позадилодную РПЭ, превосходит аналогичные показатели, полученные после проведения лучевой терапии, и составляет 84,0%, 74,0% и 65,0% соответственно. Но на результаты

лечения больных раком предстательной железы оказывают влияние различные факторы, и их совокупность создает большие трудности при выборе адекватного способа лечения.

Целью исследования является улучшение результатов лечения пациентов раком предстательной железы на основе выявления комплекса факторов, влияющих на прогноз злокачественного заболевания.

Материалы и методы

Для оценки прогнозирования результатов лечения рака предстательной железы использована выборка из 105 пациентов, которым в период с 2002 по 2006 год в отделении урологии ММУ МСЧ №1 Промышленного района г.Самары была выполнена позадилодная радикальная простатэктомия (ПРПЭ). У всех пациентов диагноз был подтвержден данными мультифокальной тонкоигольной биопсии под УЗ-контролем. В качестве входящих переменных использованы клинические и морфологические информативные признаки: возраст пациента, степень распространенности опухоли (Т), уровень ПСА,

данные биопсии простаты по Глиссону, объем предстательной железы, использование неоадъювантной гормональной терапии, время с момента установления диагноза до начала лечения, количество остаточной мочи, вариант выполненной простатэктомии, выполнение лимфаденэктомии, использование специальных инструментов, применение специального раствора для липолизирования, время операции, интраоперационная кровопотеря, наличие интраоперационных осложнений, применение аутогемотрансфузии, применение донорской крови и ее компонентов, гистологическое исследование хирургического края, гистологическое послеоперационное исследование предстательной железы, проведение адъювантной гормональной терапии.

В качестве выходящей переменной y принят уровень состояния здоровья пациента (наличие биохимического или клинического рецидива опухоли, летальный исход). Каждой из входящих и выходящей переменных присвоено то или иное дискретное числовое значение натурального ряда в соответствии со степенью проявления переменной для каждого пациента.

Определены коэффициенты линейной корреляции R_{yx} , характеризующие степень взаимосвязи между величинами y , x . Однако по абсолютному значению коэффициента корреляции проблематично судить о тесноте связей с количественной точки зрения. Поэтому в данном случае были привлечены процедуры проверки статистических гипотез [2,5]. Процедура проверки значимости начинается с формулировки проверяемой гипотезы или нулевой гипотезы H_0 . Например, в рассматриваемом случае $H_0: R=1$ (корреляция имеет место). Тогда альтернативная гипотеза считается как $H_0: R=0$ (корреляция отсутствует). Оценка значимости коэффициента корреляции производится с помощью статистики F распределения. Если $F_{набл} > F_{крит}$, то нулевая гипотеза H_0 принимается, а альтернативная отвергается, при этом вероятность отвергнуть правильную гипотезу H_0 равна уровню значимости α (0,01). Значение статистики F наблюдаемого вычисляется по имеющимся данным, а значение F критического находится по таблицам F распределения с учетом степеней свободы, зависящих от объема выборки и уровня значимости α (вероятность отвергнуть правильную гипотезу). Доверительный интервал для коэффициента корреляции строится с использованием z -преобразования Фишера [2].

Статистическая обработка проводилась на ЭВМ Intel Pentium 4 с использованием специально разработанной прогностической программы в среде Visual Basic 7.0 for Application, позволяющей построить математическую модель по определению прогноза рака предстательной железы.

Результаты и обсуждение

В начале исследования вычислены парные коэффициенты корреляции для всех информационных признаков x_j и выходящей переменной y . При этом исключались факторы, для которых не получено достоверной корреляции с возникновением рака

мочевого пузыря и факторы, не влияющие на исход заболевания. Далее рассмотрен вопрос мультиколлинеарности. Явление мультиколлинеарности состоит в существовании линейной связи между объясняющими переменными. Наличие мультиколлинеарности вызывает технические трудности, связанные с уменьшением точности оценки тех или иных параметров или даже с невозможностью оценки вообще.

В результате из исследования были исключены факторы, не связанные с исходом заболевания, а также связанные между собой. Всего было использовано 5 признаков ($m=5$): использование на операции специальных инструментов, применение специального раствора для липолизирования, степень распространенности опухоли (Т), данные биопсии простаты по Глиссону, уровень ПСА.

При исследовании влияния информативных факторов на развитие рака мочевого пузыря и выживаемость онкологических больных было использовано уравнение множественной линейной регрессии [3]. Но на практике в каждом конкретном случае следует предварительно убедиться, является ли зависимость между рассматриваемыми величинами ($x_j, j=1,6, y$) линейной $y=ax+b$ [5]. Для всех независимых признаков $x_j, j=1,6$ и зависимой переменной y для уровня значимости $\alpha=0,01$ была проверена статистическая гипотеза о том, является ли зависимость между величинами x_j, y линейной. В случае, когда связь между величинами x_j, y не является линейной, можно воспользоваться квазилинейной зависимостью, т.к. известно, что при увеличении степени полинома точность аппроксимации увеличивается [5].

$$y = a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_kx^k = a_0 + \sum_{j=1}^k a_jx^j$$

Для всех перечисленных выше признаков вплоть до $k=15$ были вычислены коэффициенты соотношения по методу наименьших квадратов (МНК) [2,5],

$$\text{дисперсии остатков } s_u^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}, \text{ точность}$$

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|y_i - \hat{y}_i|}{y_i} * 100\% \quad [4],$$

где y_i - исходные данные, $\hat{y}$ - результаты расчетов. Отметим, что дисперсию остатков S_u^2 можно рассматривать как относительную характеристику, тогда как величину L - как абсолютную. Но увеличение порядка полинома k практически не привело к уменьшению дисперсии остатков и величин ошибок. Поэтому можно воспользоваться уравнением множественной линейной регрессии.

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_6x_6 = a_0 + \sum_{j=1}^6 a_jx_j$$

Для определения прогноза заболевания необходимо найти значения коэффициентов уравнения множественной линейной регрессии, для которых

сумма квадратов отклонений опытных и теоретических значений зависимой переменной минимальна. Нами получены следующие коэффициенты соотношения (а): свободный член (a_0) = - 0,40, использование на операции специальных инструментов (a_1) = 0,55, применение специального раствора для липолизирования (a_2) = 0,12, степень распространенности опухоли (Т) (a_3) = 0,11, данные биопсии простаты по Глиссону (a_4) = 0,04, уровень ПСА (a_5) = 0,04.

Для характеристики тесноты связи между зависимой величиной y и несколькими независимыми величинами $x_1, x_2, \dots, x_m$ вычислялся коэффициент множественной корреляции [2,5]. Для рассматриваемых данных коэффициент множественной корреляции оказался равным $R_{y.12\dots m} = 0,59$ (F наблюдаемая = 16,9; F критическая = 2,2), что указывает на высокую взаимосвязь между величинами y и $x_1, x_2, \dots, x_m$ и в связи с этим может служить косвенным оправданием выбора функции в виде уравнения множественной линейной регрессии. Заметим, что для всех признаков коэффициент множественной корреляции оказался равным $R_{y.12\dots m} = 0,61$, практически не отличается от указанного выше, что косвенно подтверждает правильность исключения некоторых признаков из рассмотрения.

Изложенная методика может быть использована для оценки степени риска и прогнозирования состояния здоровья отдельного пациента. Для нахождения риска и прогноза, если коэффициенты $a_0, a_1, \dots, a_m$ найдены по МНК, достаточно в уравнение линейной регрессии подставить отдельные значения признаков пациента в виде вектора x_j и вычислить $\hat{y}$. Для вычисленного риска и прогноза может $\hat{y}$ быть построен доверительный интервал для уровня значимости $\alpha = 0,01$ с использованием неравенств $\hat{y} - t_{f,\alpha} s_e \leq \tilde{y} \leq \hat{y} + t_{f,\alpha} s_e$, где $t_{f,\alpha}$ – квантиль t – распределения при заданном уровне значимости α и числе степеней свободы

$$f = n - m - 1, s_e^2 = s_u^2 (X'X)^{-1} x + s_u^2$$

где X – матрица отдельных значений информативных признаков, символ «верхний штрих» означает операцию транспонирования, символ «-1» означает операцию вычисления обратной матрицы [1,4]. Тогда с вероятностью $P = 0,99$ ($1 - \alpha$) можно утверждать, что истинное значение y при фиксированных значе-

ниях признаков x , отдельного пациента находится в этом интервале.

Прогноз считается хорошим (безрецидивная выживаемость 5 и более лет), если число находится в интервале 0-2,5; прогноз считается удовлетворительным (биохимический рецидив), если число находится в интервале 2,5-3,5; прогноз считается сомнительным (выживаемость больного более 5 лет, но возник клинический рецидив заболевания), если число находится в интервале 3,5-4,5; прогноз считается неудовлетворительным (летальный исход в течение 5 лет), если число превышает 4,5.

Заключение

С помощью корреляционно-регрессионного анализа создана математическая модель оценки прогноза рака предстательной железы. Использование математической модели и разработанной на ее основе компьютерной программы позволяет рассчитать индивидуальный прогноз для каждого пациента проспективно и спланировать оптимальный объем проводимого лечения, учитывающий индивидуальные особенности пациента.

Список литературы

1. Закс Л. Статистическое оценивание. - М.: Статистика, 1976. - 598 с.
2. Зимичев А.А. и соавт. Возможности определения исхода рака мочевого пузыря // Урология. - 2009. - № 3. - С 52-53.
3. Мацкевич И.П., Свирид Г.П., Булдык Г.М. Теория вероятностей и математическая статистика. - Минск: Вишэйшая школа, 1996. - 318 с.
4. Ферстер Э., Ренц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. - М.: Финансы и статистика, 1983. - 302 с.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. - М., 2006.
6. Tewarry A., Menon M. Vattikuti Institute prostatectomy: surgical technique and current results // Curr Urol Rep. - 2003. - Vol. 4 (2). - P. 119-123.
7. Walsh P.C., Lepor H., Eggleston J.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations // Prostate. - 1983. - Vol. 4(5) - P. 473-485.

МЕДИА ГРУППА

ЗДОРОВЬЕ




e-mail: domdoctor@mail.ru

- Издательство медицинской литературы (монографии, учебники, руководства, материалы конференций, журналы и др.)
- Принимаем заказы на печать авторефератов, брошюр и другой литературы

Телефон +7 (347) 292 9865