

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Понкратов С.В.¹, Олексюк И.Б.¹, Козлов К.Л.¹, Олексюк А.В.²

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» СЗО РАМН, 197110, Санкт-Петербург, Россия²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Дифференциальная диагностика рака предстательной железы является актуальной задачей современной медицины. Существующие в настоящее время методы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, что приводит к гипер- или гиподиагностике этой патологии. Нами предложена и апробирована новая логистическая регрессионная модель для диагностики рака предстательной железы у мужчин разных возрастных групп. В модели учитываются возраст, объем предстательной железы, концентрация простатспецифического антигена (ПСА), 2-про-ПСА в крови, наличие уплотнения при пальцевом ректальном исследовании и гипоэхогенного участка при трансректальном ультразвуковом исследовании. Модель апробирована на 114 пациентах. Показана ее более высокая точность и специфичность по сравнению с другими методами дифференциальной диагностики рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; диагностика; точность; специфичность.

Для цитирования: Понкратов С.В., Олексюк И.Б., Козлов К.Л., Олексюк А.В. Перспективы применения новой логистической регрессионной модели для дифференциальной диагностики предстательной железы. *Клиническая медицина*. 2021;99(2): 98–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-2-98-102>

Для корреспонденции: Олексюк Игорь Богданович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии мочеполовой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», e-mail: ig_oleksjuk@mail.ru

Информация об авторах

Понкратов С.В. (Ponkratov S.V.), <https://orcid.org/0000-0002-4773-1922>Олексюк И.Б. (Oleksjuk I.B.), <https://orcid.org/0000-0001-5087-7247>Козлов К.Л. (Kozlov K.L.), <https://orcid.org/0000-0003-3660-5864>Олексюк А.В. (Oleksjuk A.V.), <https://orcid.org/0000-0002-8416-0540>Ponkratov S.V.¹, Oleksjuk I.B.¹, Kozlov K.L.¹, Oleksjuk A.V.²

PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF A NEW LOGISTIC REGRESSION MODEL FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia²Military Medical Academy named after Kirov S.M. of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg, Russia

The differential diagnostic of prostate cancer is the actual task of modern medicine. The existing methods lack accuracy and specificity. It's the reason of hyper- or hypo-diagnostic of this disease. We developed and tested the new logistic regression model for diagnostic of prostate cancer in men of various age. The model includes age, the volume of prostate, concentration of prostate specific antigen (PCA), 2-pro-PCA in the blood, the presence of the concretion revealed during digital rectal investigation of prostate and hypoechogenic area in transrectal ultrasound investigation. The model was tested in 114 patients. It has shown the higher accuracy and specificity of the new regression model in comparison to other methods of differential diagnostic of prostate cancer.

Key words: prostate cancer; diagnostic; accuracy; specificity.

For citation: Ponkratov S.V., Oleksjuk I.B., Kozlov K.L., Oleksjuk A.V. Prospects for the application of a new logistic regression model for the differential diagnosis of prostate cancer. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(2):98–102.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-2-98-102>

For correspondence: Igor B. Oleksjuk — MD, PhD, the senior researcher of the Laboratory of age-related pathology of urogenital system of the Department of clinic gerontology and geriatrics of Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; e-mail: ig_oleksjuk@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Рак простаты занимает 3-е место в России в структуре онкологической заболеваемости мужского населения и составляет в среднем 24,8 человека на 100 000 населения. При опухолевом росте происходит нарушение различных этапов иммунного ответа и развивается его несостоятельность [1, 2].

В связи с этим актуальна проблема дифференциальной диагностики РПЖ. Диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита согласно современным клиническим рекомендациям не требует морфологической верификации диагноза. Необходимость морфологической верификации диагноза возникает при подозрении на РПЖ по данным пальцевого ректального исследования, повышении уровня простатспецифического антигена (ПСА) плазмы крови, наличии очаговых изменений паренхимы простаты при инструментальных методах диагностики или сочетании этих факторов [3, 4].

На сегодняшний день широкое распространение получила методика определения ПСА, позволяющая заподозрить РПЖ на начальной стадии [5]. В то же время ПСА является органоспецифичным маркером, но не специфическим маркером РПЖ. В связи с этим повышение ПСА имеет место и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, хроническом и остром простатите. Известно, что в результате биопсии простаты у пациентов с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл диагноз получает морфологическую верификацию меньше, чем в половине случаев [1, 3].

Цель работы — создание новой логистической регрессионной модели для дифференциальной диагностики РПЖ.

Материал и методы

В основу работы положены результаты обследования 632 пациентов, которым при подозрении на РПЖ была выполнена трансректальная системная двенадцатизонная биопсия предстательной железы. Из них 518 пациентов были обследованы в ООО «Клиника Андрос» г. Санкт-Петербург в 2015–2018 гг. и составили основную группу, 114 пациентов прошли обследование в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2016–2018 гг. и составили группу сравнения. Данные пациентов основной группы были проанализированы и использованы для разработки диагностических индексов и логистической регрессионной модели. Данные пациентов группы сравнения были использованы для проверки эффективности разработанных диагностических индексов и логистической регрессионной модели. Дополнительно каждая из групп пациентов была разделена на 2 подгруппы: мужчины в возрасте 40–59 лет (средний возраст) и 60–88 лет (пожилой и старческий возраст). От всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: подозрение на новообразование предстательной железы, в связи с чем была проведена биопсия предстательной железы; возраст от 42 до 88 лет; отсутствие метастазов. **Критерии исключения:** наличие злокачественного новообразования любой локализации (кроме предстательной железы); наличие в анамнезе открытых и/или закрытых травм и/или операций на органах малого таза и мочеполовой системы; анамнестические данные о перенесенной доброкачественной аденоме и/или аденокарциноме предстательной железы; признаки воспалительного бактериального или абактериального воспаления предстательной железы; наличие признаков



некупированной сопутствующей инфекции, передающейся половым путем.

Все пациенты исходно госпитализировались с первичным подозрением на объемное образование предстательной железы. Основной диагноз выставляли на основании российских рекомендаций с учетом анамнестических данных, урологического осмотра, пальцевого обследования предстательной железы через прямую кишку, результатов ультразвукового и лабораторного и морфологического исследования (первоначально — по биопсийному материалу, окончательно — по интраоперационному материалу). Размеры опухоли и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также наличие/отсутствие метастазов в предоперационном периоде предварительно определяли по результатам лабораторного и морфологического исследования, а окончательно — с помощью магнитно-резонансной и компьютерной томографии.

Концентрация ПСА в сыворотке крови пациентов основной группы находилась в диапазоне 0,3–212 нг/мл с медианой 11,8 нг/мл и квартилями 7,8 нг/мл и 19,3 нг/мл. Концентрация ПСА в крови у пациентов группы сравнения находилась в диапазоне 1,9–146 нг/мл с медианой 9,8 нг/мл, квартилями 6,8 нг/мл и 20,2 нг/мл.

С целью получения необходимых показателей использовались данные амбулаторных карт больных, протоколов выполнения морфологического исследования железы, заключений данного исследования материала и журналов регистрации биопсий железы. Информацию, полученную из первичной документации, вводили в компьютерную базу данных, сформированную на платформе программы JMP (версия 5.0.1) SAS Institute Inc.

Статистические вычисления и обработка данных проводились при помощи компьютерных программ JMP (версия 5.0.1) SAS Institute Inc., «Биостатистика» (версия 4.03), McGraw Hill. Для определения зависимости между группой признаков и одним качественным признаком применяли номинальную многофакторную логистическую регрессию. Для определения зависимости между двумя совокупностями количественных признаков производили вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При статистических сравнениях в качестве уровня значимости была принята вероятность α -ошибки (величина p), равная 0,05. Для описания эффективности диагностических тестов определяли чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата, прогностическую ценность отрицательного результата, прогностическую точность, отношение шансов.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была создана многофакторная логистическая регрессионная модель для дифференциальной диагностики РПЖ, в которую в качестве независимых переменных вошли возраст, концентрации ПСА, 2-про-ПСА, объем предстательной железы, обнаружение уплотнения при пальцевом ректальном исследовании, обнаружение гипоехогенного участка при транс-

Таблица 1

Коэффициенты регрессии эффектов модели

Эффект	Коэффициент регрессии	Достоверность влияния эффекта на выявление РПЖ (p)
Начальная ордината	-4,029	< 0,05
Возраст	0,068	< 0,05
Концентрация ПСА	0,022	< 0,05
Концентрация 2-про-ПСА	0,015	< 0,05
Объем предстательной железы	-0,013	< 0,05
Уплотнение при пальцевом ректальном исследовании	0,375	< 0,05
Гипоехогенный участок при ТРУЗИ	0,254	< 0,05

ректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ). Возможность использования выбранных показателей для модели была определена в ходе начальных этапов настоящей работы.

Тестирование модели выявило статистически достоверное влияние выбранной комбинации эффектов на выявление РПЖ (критерий хи-квадрат; $p < 0,0001$; $R_2 = 0,12$). Следовательно, при помощи созданной модели можно судить о вероятности выявления РПЖ при биопсии.

Коэффициенты регрессии эффектов модели представлены в табл. 1. Тестирование вариантов сокращенной модели показало, что все переменные модели независимо друг от друга имели статистически достоверное влияние на выявление РПЖ, являясь самостоятельными прогностическими факторами. Так, наиболее выраженное статистическое влияние на выявление РПЖ оказывали возраст и объем предстательной железы, наименее выраженное — обнаружение гипоехогенного участка при ТРУЗИ.

При помощи коэффициентов регрессии модели нами было составлено логистическое регрессионное уравнение вероятности РПЖ:

$$P = 1 / (1 + e^{-[(0,068 \times X_1) + (0,015 \times X_3) + (0,022 \times X_2) + \{-0,013 \times X_4\} + (0,375 \times X_5) + (0,244 \times X_6)] - 4,029}),$$

где:

e — основание натурального логарифма;

X_1 — возраст пациента;

X_2 — концентрация ПСА;

X_3 — концентрация 2-про-ПСА;

X_4 — объем предстательной железы, определенный при ТРУЗИ;

X_5 — обнаружение уплотнения в предстательной железе при пальцевом ректальном исследовании;

X_6 — обнаружение гипоехогенного участка в ткани предстательной железы при ТРУЗИ.

Возраст, объем предстательной железы и концентрации ПСА, 2-про-ПСА в полученное уравнение вводятся в виде количественного показателя, а переменные «уплотнение при пальцевом ректальном исследовании»

Таблица 2

Применение модели в основной группе

Показатель	Показание к выполнению биопсии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Прогностическая точность (%)
Вероятность РПЖ	> 0,26	80	30	73
	> 0,34	90	49	

Таблица 3

Применение модели в группе сравнения

Показатель	Показание к выполнению биопсии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Прогностическая точность (%)
Вероятность РПЖ	0,26	97	11	79
	> 0,34	94	25	
	> 0,47	90	46	

и «гипоэхогенный участок при ТРУЗИ» при обнаружении признака вводятся как «1», а при отсутствии признака — как «-1».

Эффективность применения логистической регрессионной модели по выявлению РПЖ проанализирована путем определения вероятности РПЖ для каждого из пациентов при помощи логистического регрессионного уравнения с последующим сравнением расчетной вероятности РПЖ с гистологическим диагнозом по результатам биопсии. В ходе работы была проанализирована эффективность модели как в основной группе, в которой проводилась тренировка модели (внутренняя валидация), так и в группе сравнения, пациенты которой проходили обследование в другом лечебном учреждении (внешняя валидация). Так, прогностическая точность применения модели в основной группе составила 83%. При использовании значения вероятности > 0,26 как показателя к выполнению биопсии чувствительность выявления РПЖ в основной группе составила следующие показатели: прогностическая точность была равна 90%, а специфичность — 30% (табл. 2).

Прогностическая точность применения модели в группе сравнения составила 89%, несколько превысив прогностическую точность модели в основной группе. Использование порогового значения вероятности > 0,26 в группе сравнения позволяло добиться чувствительности 97% и специфичности 11%. В то же время для достижения чувствительности 90% в группе сравнения в качестве показателя к выполнению биопсии должно применяться значение вероятности > 0,47, при этом специфичность составит 46% (табл. 3). Использование в группе сравнения разработанной нами модели с пороговым значением вероятности > 0,47 вместо ПСА > 4,0 нг/мл приведет к сокращению на 43,5% количества необоснованных биопсий, выполненных пациентам, не имеющим РПЖ (критерий хи-квадрат; $p = 0,011$).

В результате активного внедрения в повседневную урологическую практику определения в сыворотке крови уровня ПСА, биопсии железы и новых методов диагностики РПЖ отмечается тенденция к улучшению ре-

зультатов диагностики и лечения данного заболевания. В свою очередь средний возраст больных с впервые установленным диагнозом значительно снизился, что повлекло за собой увеличение процента выявления заболевания на ранних стадиях (T1–2). Ранняя диагностика РПЖ позволяет провести пациенту радикальное лечение на начальных стадиях развития заболевания: простатэктомия, брахитерапия, дистанционную лучевую терапию, применить аблятивные технологии (криоабляцию простаты, HIFU-терапию и др.). Тем не менее, несмотря на все успехи в диагностике и лечении рака предстательной железы, существует еще много проблем, которые предстоит решить в ближайшем будущем. Ежегодно появляются новые маркеры заболевания. Активно изучаются PCA3, 2-про-ПСА, TMPRESS2: ERG, uPA/uPAR, PSCA, PSP 94, ECPA, ECPA-2, GSTP1 [6–8].

Наиболее перспективным и изученным биомаркером РПЖ является 2-про-ПСА, определяемый в сыворотке крови [9]. Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении маркеров злокачественного поражения предстательной железы, а также изоформ ПСА, вопрос гипердиагностики РПЖ и позднего выявления агрессивных форм этой патологии остается важной проблемой онкоурологии [10–12]. Предложенные нами диагностические индексы превосходят эффективность других известных индексов, созданных при определении показаний к выполнению первичной биопсии предстательной железы.

Заключение

Применение для дифференциальной диагностики РПЖ логистической регрессионной модели, в которую в качестве переменных входят возраст, объем предстательной железы, ПСА, 2-про-ПСА, обнаружение уплотнения при пальцевом ректальном исследовании и гипоэхогенного участка при ТРУЗИ, благодаря высокой прогностической точности позволяет оптимизировать показания к выполнению первичной биопсии предстательной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г. Скрининг рака предстательной железы на основе многофакторного анализа. *Вестник медицинского института РЕАВИЗ*. 2014;4:39–43. [Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G. Shrining of prostate cancer on the base of multifactor analysis. *Vestnik of Medical Institute REAVIZ*. 2014;4:39–43. (in Russian)]
2. Ломшаков А.А., Асташов В.В., Бородин Ю.И., Казаков О.В. Лимфатические узлы при экспериментальном канцерогенезе простаты и простатэктомии. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(1):51–57. [Lomshakov A.A., Astashov V.V., Borodin Yu.I., Kazakov O.V. Lymph nodes during experimental cancerogenesis of prostate and prostatectomy. *Journal of anatomy and histopathology*. 2017;6(1):51–57. (in Russian)]
3. Зайцев В.Г., Скворцов В.В. Простатический специфический антиген (ПСА) в диагностике рака предстательной железы. *Поликлиника*. 2012;3–4:55–58. [Zaitshev V.G., Skvortsov V.V. Prostatic specific antigen (PSA) in prostate cancer diagnostic. *Poliklinika*. 2012;3–4:55–58. (in Russian)]
4. Gadzinski A.J., Cooperberg M.R. Prostate cancer markers. *Cancer Treat. Res*. 2018;175:55–86.
5. Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S.A. Rich array of prostate cancer molecular biomarkers: opportunities and challenges. *Int. J. Mol Sci*. 2019;20(8):1813.
6. Taitt H.E. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am. J. Mens Health*. 2018;12(6):1807–1823.
7. Kretschmer A., Tilki D. Biomarkers in prostate cancer — current clinical utility and future perspectives. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2017;120:180–193.
8. Peshkov M.N. Epigenetic markers of early diagnostics of prostate cancer. *Clin. Lab. Diagn*. 2018;63(10):605–609.
9. Igawa T., Takehara K., Onita T., Ito K., Sakai H. Stability of [-2]Pro-PSA in whole blood and serum: analysis for optimal measurement conditions. *Clin. Lab. Anal*. 2014;28(4):315–319.
10. Schulze A., Christoph F., Sachs M., Schroeder J., Stephan C. et al. Use of the prostate health index and density in 3 outpatient centers to avoid unnecessary prostate biopsies. *Urol. Int*. 2020;104(3):181–186.
11. Hart N.H., Galvão D.A., Newton R.U. Exercise medicine for advanced prostate cancer. *Curr. Opin. Support Palliat. Care*. 2017;11(3):247–257.
12. Gong X., Wang J.S., Yu X.D., Liu R.J., Chu L.Y. et al. Assessment of the efficacy of Chinese patent medicine on treating pain caused by prostate cancer: a protocol for systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51):e17820.

Поступила 20.12.2020