



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71323** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)

**G01N 33/58** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

**G06Q 99/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 15427**

(22) Дата подання заявки: **27.12.2011**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.07.2012**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.07.2012, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Сакало Валерій Севастьянович (UA),  
Яковлев Павло Георгійович (UA),  
Клюшин Дмитро Анатолійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
УРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",  
вул. Ю. Коцюбинського, 9-а, м. Київ, 04053  
(UA)**

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО УРОТЕЛІАЛЬНОГО РАКУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку належить до медицини, а саме до онкоурології, і може бути використаний для ранньої діагностики мікрометастазів уротеліального раку верхніх та/або нижніх сечовидільних шляхів у хворих на рак сечоводу, ниркової миски або сечового міхура без радіографічних ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

UA 71323 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкоурології, і може бути використана для ранньої діагностики мікрометастазів уротеліального раку верхніх та/або нижніх сечовидільних шляхів у хворих на рак сечоводу, ниркової миски або сечового міхура без радіографічних ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Відомий спосіб маркерної діагностики місцевого поширення раку сечового міхура [1, 2], взятий за прототип, який включає визначення рівня сироваткового маркера СА-125 у хворих на уротеліальний рак сечового міхура перед хірургічним лікуванням з післяопераційною оцінкою патогістологічних даних з метою прогнозування результатів виживаності хворих.

Недоліком способу є те, що метод використовують тільки для визначення місцевого поширення раку сечового міхура.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку шляхом застосування рівняння логістичної регресії для визначення наявності мікрометастазів уротеліального раку в регіонарних лімфатичних вузлах передопераційно та його корелювання із патогістологічними результатами у хворих чоловічої статі з використанням сироваткового онкомаркера СА-125, що має пороговий рівень 9,127 МО/мл, вище якого у пацієнта визначають вірогідне виявлення мікрометастазів уротеліального раку у регіонарні лімфатичні вузли, при цьому показники якості діагностичного тесту складають: чутливість - 77,3 %, специфічність - 94,3 %, точність методу - 91,7 %, та з високою прогностичною силою, за оцінками ROC аналізу, при якій площа під кривою AUC дорівнює 0,884.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку, що включає визначення рівня сироваткового маркера СА-125 у хворих на уротеліальний рак сечового міхура перед хірургічним лікуванням з післяопераційною оцінкою патогістологічних даних, згідно з корисною моделлю, додатково методом логістичної регресії визначають пороговий рівень сироваткового маркера СА-125, що дорівнює 9,127 МО/мл, вище якого у пацієнта визначають вірогідне виявлення мікрометастазів уротеліального раку у регіонарні лімфатичні вузли, при цьому показники якості діагностичного тесту складають: чутливість - 77,3 %, специфічність - 94,3 %, точність методу - 91,7 %, та з високою прогностичною силою, за оцінками ROC аналізу, при якій площа під кривою AUC дорівнює 0,884.

Спосіб пояснюють ілюстративними матеріалами.

На фіг. 1 представлена точка балансу (поріг відсічі, cut off value) між чутливістю та специфічністю, при цьому рівні відсічі - cut-off value=0,5, значення маркера СА-125 становить 9,127 МО/мл.

На фіг. 2 - крива логістичної регресії вірогідності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах від рівня сироваткового маркера СА-125.

На фіг. 3 - ROC-крива, що відображає передбачувану цінність маркерного тесту СА-125.

Запропонований спосіб використаний для діагностики та лікування 60 хворих на уротеліальний рак у відділенні онкоурології ДУ "Інститут урології НАМН України" на базі відділення урології Київського міського клінічного онкологічного центру.

Спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку виконують наступним чином: для побудови прогностичного тесту використовують ретроспективні патогістологічні дані хворих на уротеліальний рак сечовидільних шляхів без радіографічних ознак метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, яким передопераційно був визначений рівень маркера СА-125 у сироватці крові. Післяопераційно отримані дані патологістологічного заключення стосовно наявності ураження лімфатичних вузлів метастазами або їх відсутності, вносять в таблицю як дві змінні, що стосуються одного спостереження: незалежна змінна - рівень сироваткового маркера СА-125 у крові хворого перед операцією та залежна змінна - наявність метастазу у регіонарному лімфатичному вузлі (статус N0 або N+). Таким чином було протестовано 60 чоловіків, хворих на уротеліальний рак. Післяопераційно метастази у регіонарних лімфатичних вузлах були виявлені у 22 хворих. Дані по цих хворих наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Рівень сироваткового маркера СА-125 у хворих чоловіків на уротеліальний рак з відповідним станом регіонарних лімфатичних вузлів

п/№ хворого	Рівень СА-125	Статус N	п/№ хворого	Рівень СА-125	Статус N
1	13,80	1	31	1,60	0

Продовження таблиці 1

2	7,10	0	32	4,20	0
3	2,01	0	33	5,10	1
4	6,45	0	34	16,20	1
5	40,71	1	35	7,57	0
6	23,87	1	36	5,57	0
7	39,01	1	37	0,70	0
8	2,30	0	38	7,60	1
9	2,10	0	39	3,50	0
10	5,40	0	40	4,30	0
11	99,40	2	41	2,20	0
12	19,84	1	42	1,70	1
13	10,00	0	43	1,90	2
14	61,70	2	44	33,44	2
15	107,40	2	45	32,07	2
16	2,20	0	46	11,82	0
17	2,50	0	47	5,10	0
18	236,40	2	48	11,65	1
19	17,60	1	49	4,01	0
20	30,80	1	50	7,15	0
21	3,50	0	51	22,30	1
22	3,20	0	52	11,11	0
23	11,70	0	53	4,80	0
24	3,30	0	54	10,54	0
25	4,50	0	55	69,16	2
26	6,92	0	56	8,78	0
27	8,50	0	57	13,13	1
28	3,90	0	58	3,80	0
29	2,10	0	59	2,80	0
30	6,40	0	60	2,70	0

Подані у табл. 1 дані використовують для розрахунку ймовірності знаходження метастазів у лімфовузлах за допомогою методу логістичної регресії.

5 Метод логістичної регресії дозволить досліджувати залежність двох станів, а саме наявності мікрометастазів у ретеліального раку в регіонарних лімфатичних вузлах, таких, як тазових - при раку сечового міхура та нижньої третини сечоводу, та заочеревинних - при раку ниркової миски та верхньої частини сечоводу, - від незалежних змінних, таких, як рівень сироваткового маркера СА-125.

10 Коли мова йде про якусь подію, яка може відбутися чи не відбутися, логістична регресія розраховує ймовірність настання події у залежності від значень незалежних змінних.

Ймовірність настання події для деякого випадку розраховують по формулі:

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

де  $z = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$  - рівняння, яке розраховують логістичною регресією;

15 а - константа, яку визначає програма;

b1 - коефіцієнти, які розраховуються програмою;

x1 - значення незалежних змінних.

Якщо значення p виходить менше 0,5, то припускають, що подія не відбудеться; в протилежному разі припускають появу події.

20 Для статистичного аналізу використовують пакети програм: Excel, корпорації Майкрософт; STATISTICA 8.0, StatSoft, Inc.; PASW statistics 18.0, SPSS, Inc.

Головний результат логістичної регресії - формула для оцінки вірогідності метастазів, за даними дослідження, отримана наступна:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-3,55 + 0,29 \text{CA}}}, \text{ де}$$

25 P - вірогідність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах;

e - основа натурального логарифму;

СА - рівень сироваткового маркера у певного хворого.

Модель логістичної регресії використовують як для оцінки вірогідності метастазів, так і для класифікації спостережень. В цьому випадку чутливість та специфічність застосовують в моделі логістичної регресії як оцінку точності класифікації, при цьому, якщо СА-125 вище рівня, що відповідає рівню cut-off, то хворий належить до групи з підвищеним ризиком метастазів, а якщо менше - до групи зі зниженим ризиком метастазів у лімфатичних вузлах. Ідеальна модель має 100 % чутливість та 100 % специфічність. Однак на практиці досягнути таких показників неможливо. Більш того, неможливо одночасно підвищити чутливість та специфічність моделі. Компроміс знаходять за допомогою порога відсічі (cut-off value), тому що порогові значення впливають на співвідношення чутливості та специфічності. Варто казати про задання знаходження оптимального порога відсічі (optimal cutoff value), який потрібен для того, щоб застосовувати модель на практиці, аби класифікувати нові отримані параметри (величини СА-125) до одного з двох класів (є метастаз уротеліального раку у регіонарний лімфатичний вузол або немає).

Для визначення оптимального порога потрібно задати критерій його визначення. В даному випадку обрали критерієм вибору порога відсічі вимогу балансу між чутливістю та специфічністю моделі, тобто, коли чутливість дорівнює або близька до специфічності (фіг. 1)

Розраховані таким чином рівні вірогідності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Розрахунок вірогідності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли у хворих на уротеліальний рак

п/№ пацієнта	Рівень СА-125	Статус N	Вірогідність метастазів у лімфатичні вузли, P	п/№ пацієнта	Рівень СА-125	Статус N	Вірогідність метастазів у лімфатичні вузли, P
1	13,80	1	0,617	31	1,60	0	0,044
2	7,10	0	0,186	32	4,20	0	0,089
3	2,01	0	0,049	33	5,10	1	0,113
4	6,45	0	0,159	34	16,20	1	0,764
5	40,71	1	1,000	35	7,57	0	0,207
6	23,87	1	0,968	36	5,57	0	0,127
7	39,01	1	1,000	37	0,70	0	0,034
8	2,30	0	0,053	38	7,60	1	0,209
9	2,10	0	0,050	39	3,50	0	0,074
10	5,40	0	0,122	40	4,30	0	0,092
11	99,40	2	1,000	41	2,20	0	0,052
12	19,84	1	0,903	42	1,70	1	0,045
13	10,00	0	0,347	43	1,90	2	0,048
14	61,70	2	1,000	44	33,44	2	0,998
15	107,40	2	1,000	45	32,07	2	0,997
16	2,20	0	0,052	46	11,82	0	0,474
17	2,50	0	0,056	47	5,10	0	0,113
18	236,40	2	1,000	48	11,65	1	0,462
19	17,60	1	0,830	49	4,01	0	0,085
20	30,80	1	0,996	50	7,15	0	0,188
21	3,50	0	0,074	51	22,30	1	0,950
22	3,20	0	0,068	52	11,11	0	0,423
23	11,70	0	0,466	53	4,80	0	0,104
24	3,30	0	0,070	54	10,54	0	0,383
25	4,50	0	0,096	55	69,16	2	1,000
26	6,92	0	0,178	56	8,78	0	0,271
27	8,50	0	0,255	57	13,13	1	0,569
28	3,90	0	0,082	58	3,80	0	0,080
29	2,10	0	0,050	59	2,80	0	0,061
30	6,40	0	0,157	60	2,70	0	0,059

Показником якості моделі класифікації є чотири показники - чутливість, специфічність, точність та показник AUC (area under curve) - площа під кривою ROC. Наведені в таблиці розрахунки свідчать, що чутливість=77,27 %, специфічність=94,3 %, точність=91,67 %, AUC=0,884. Ці дані кажуть про дуже високу прогностичну важливість показника СА-125 для передбачення метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (фіг. 2). ROC-крива, що відображає передбачувальну цінність маркерного тесту СА-125, наведена на фіг. 3.

Наводимо приклад використання запропонованого способу.

Приклад. Хворий Ю., і. х. № 3810, 1952 р. н. (52 роки), був прийнятий до клініки 25.02.2009 зі скаргами на домішки крові у сечі протягом 6 місяців. За даними УЗД та КТ малого тазу та органів черевної порожнини та заочеревинного простору в сечовому міхурі визначають 3 екзофітні утворення в шийці та на бокових стінках максимальним розміром до 25 мм з потовщенням бокової стінки сечового міхура до 9 мм, даних за лімфаденопатію немає. 26.02.2009 р. хворому за запропонованим способом проведений аналіз крові на СА-125, одержаний результат дорівнює 40,71 МО/мл, що свідчить про вірогідність наявності метастазів. Хворому виконана цистоскопія з біопсією пухлини, 08.04.2009 р. - операція, радикальна цистектомія, патогістологічне заключення № 8453-70 від 15.04. 2009 - уротеліальна карцинома G2 з інвазією власної пластини слизової, в пухлині шийки сечового міхура - передінвазивна карцинома (CIS) з плоскоклітинною метаплазією, в одному з видалених лімфатичних вузлів з ділянки внутрішньої здухвинної вени виявлений метастаз аналогічної будови. Це свідчить, що хворий, який за даними візуалізаційних методів дослідження не мав даних за метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів, при морфологічному обстеженні видалених під час радикальної операції лімфатичних вузлів мав метастази, що підтверджує результат передопераційного аналізу крові на СА-125, який дорівнює 40,71 МО/мл, що вище порогового рівня 9,127 МО/мл для хворих чоловічої статі на уротеліальний рак, та свідчить про вірогідність знаходження метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє передопераційно виявити вірогідність наявності метастазів уротеліального раку у регіонарних лімфатичних вузлах з чутливістю - 77,3 %, специфічністю - 94,3 %, точність методу складає 91,7 %, площа під кривою AUC дорівнює 0,884, що відповідає високій прогностичній силі тесту.

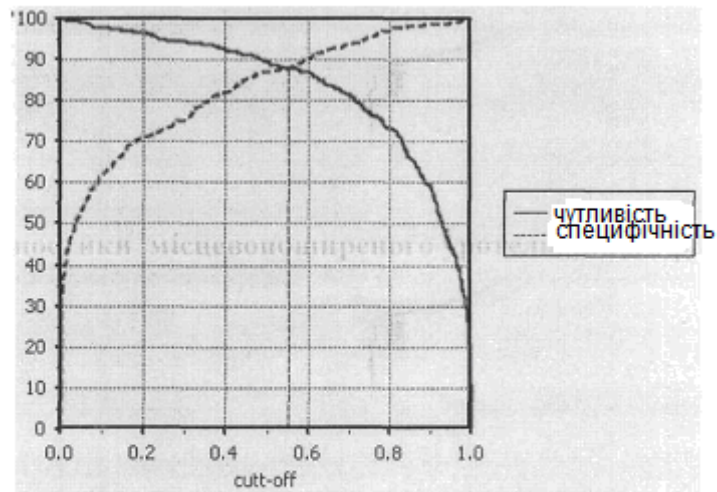
Джерела інформації:

1. Margela D. Prediction of extravesical disease by preoperative serum markers in patients with clinically organ confirmed invasive bladder cancer /Margela D., Tala R., Neumanb A. et al. //J. Urol - 2006. - № 175. - P. 1253-1257.

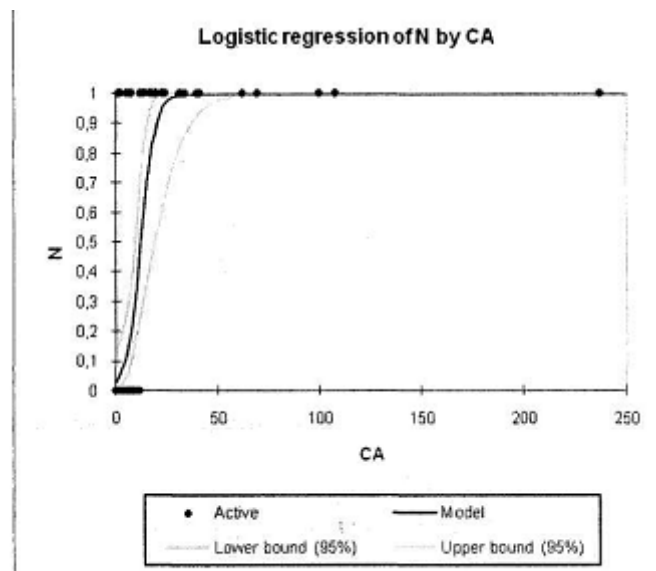
2. Margela D. Serum tumor markers may predict overall and disease specific survival in patients with clinically organ confirmed invasive bladder cancer /Margela D., Tala R., Baniel J. //J. Urol. - 2007. - № 178. - P. 2297-2301.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

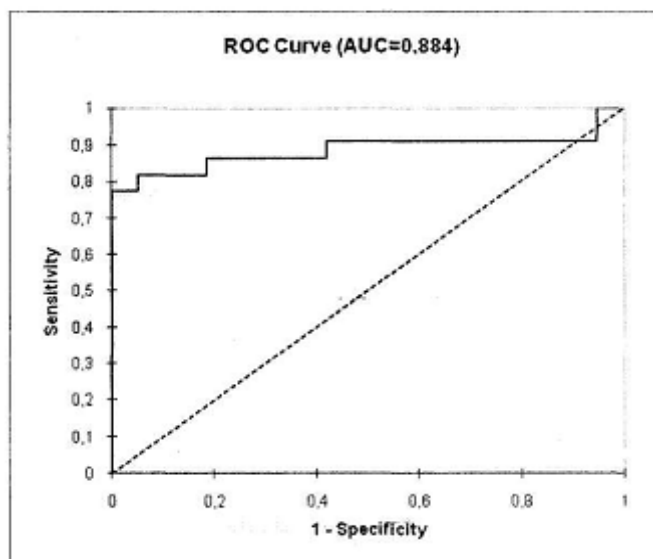
Спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку, що включає визначення рівня сироваткового маркера СА-125 у хворих на уротеліальний рак сечового міхура перед хірургічним лікуванням з післяопераційною оцінкою патогістологічних даних, який **відрізняється** тим, що додатково методом логістичної регресії визначають пороговий рівень сироваткового маркера СА-125, що дорівнює 9,127 МО/мл, вище якого у пацієнта визначають вірогідне виявлення мікрометастазів уротеліального раку у регіонарні лімфатичні вузли, при цьому показники якості діагностичного тесту складають: чутливість - 77,3 %, специфічність - 94,3 %, точність методу - 91,7 %, з високою прогностичною силою, за оцінками ROC аналізу, при якій площа під кривою AUC дорівнює 0,884.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фіг. 3

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601