

# Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения

К.М. Ньюшко<sup>1,2</sup>, В.М. Перепухов<sup>1</sup>, В.Д. Гаврилова<sup>3</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, проспект Гагарина, 11

**Контакты:** Кирилл Михайлович Ньюшко [Kirandja@yandex.ru](mailto:Kirandja@yandex.ru)

**Введение.** Рак предстательной железы – заболевание, после радикального хирургического лечения которого нередко возникают рецидивы. Для подбора дальнейшей тактики лечения и предотвращения возможного рецидива необходим инструмент, который с высокой точностью поможет спрогнозировать риск прогрессирования заболевания у российской популяции пациентов.

**Цель исследования** – провести статистический анализ пред- и послеоперационных факторов прогноза, влияющих на прогрессирование рака предстательной железы, отобрать наиболее значимые факторы.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 2255 пациентов с клинически локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы, которым выполнено радикальное хирургическое лечение. С помощью математических моделей рассчитаны и построены номограммы, прогнозирующие риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения.

**Результаты.** Созданы номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива и безрецидивной выживаемости по уровню простатического специфического антигена у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0) по результатам планового морфологического исследования и у пациентов с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1) с точностью прогноза 71 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) и 76 % (AUC 0,7617) соответственно.

**Заключение.** Полученные номограммы обладают высокой точностью прогноза и могут использоваться для российской популяции пациентов.

**Ключевые слова:** номограмма, рак предстательной железы, биохимический рецидив, прогнозирование, ПСА-безрецидивная выживаемость, математическая модель, оценка рисков прогрессирования заболевания

**Для цитирования:** Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Гаврилова В.Д., Алексеев Б.Я. Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. Онкоурология 2021;17(4):100–110. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110.

## Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery

K.M. Nyushko<sup>1,2</sup>, V.M. Perepukhov<sup>1</sup>, V.D. Gavrilova<sup>3</sup>, B. Ya. Alekseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>3</sup>Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Gagarina St., Orenburg 460021, Russia

**Contacts:** Kirill Mihaylovich Nyushko [Kirandja@yandex.ru](mailto:Kirandja@yandex.ru)

**Background.** Prostate cancer (PCa) patients often develop recurrent disease after radical surgery. A tool that can accurately predict the risk of disease progression in the population of Russian patients will be very helpful to choose an optimal treatment strategy and prevent possible recurrence.

**Objective:** to analyze preoperative and postoperative prognostic factors for PCa progression and identify the most significant of them.

**Materials and methods.** This study included 2,255 patients with localized and locally advanced PCa who underwent radical surgery. We constructed nomograms for predicting the risk of disease progression after surgery using mathematical models.

**Results.** We created nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence and probability of relapse-free survival by the level of prostate specific antigen (PSA) in patients with no lymph node metastases (pN0) according to the results of morphological examination and in patients with lymph node metastases (pN1). The accuracy of nomograms reached 71 % (area under the ROC curve (AUC) 0.7119) and 76 % (AUC 0.7617), respectively.

**Conclusion.** The nomograms demonstrated high accuracy of prognosis and can be used in the population of Russian patients.

**Key words:** nomogram, prostate cancer, biochemical recurrence, prognosis, PSA relapse-free survival, mathematical model, assessment of risks of disease progression

**For citation:** Nyushko K.M., Perepukhov V.M., GavriloVA V.D., Alekseev B.Ya. Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):100–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110.

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире. Международное агентство по изучению рака опубликовало статистический отчет GLOBOCAN 2020, согласно которому РПЖ находится на 4-м месте по числу впервые выявленных случаев злокачественных новообразований — почти 1,4 млн (7,3 %) за 2020 г., а количество смертельных исходов составило около 375 тыс. [1]. Тактика лечения больных РПЖ определяется с учетом распространенности опухолевого процесса. Для локализованной и местно-распространенной форм это радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия и активное наблюдение. РПЭ является одним из «золотых стандартов» терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ [2–5].

Для более точного подхода к лечению больных РПЖ используются различные методы прогнозирования риска рецидива заболевания. В 1998 г. A.V. D'Amico и соавт. предложили классификацию РПЖ по группам риска прогрессирования после проведенного лучевого лечения. Классификация D'Amico предусматривает распределение больных РПЖ на 3 группы: с низким, промежуточным и высоким риском биохимического рецидива (БР) в соответствии с клинической стадией по TNM, суммой баллов по шкале Глисона и предоперационным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) [6]. В дальнейшем появилось множество различных маркеров прогноза риска прогрессирования РПЖ, а также прогностических панелей, состоящих из комбинаций этих маркеров.

Результаты исследований, опубликованных ранее, продемонстрировали, что использование комплексов прогностических факторов существенно увеличивает точность прогноза вероятности прогрессирования РПЖ. Авторами использовались различные клинические

или морфологические параметры прогноза заболелания. Одними из первых таких номограмм явились номограммы Partin (точность при прогнозировании вероятности патоморфологической стадии 72,4 %, при оценке распространения опухоли за капсулу предстательной железы 59,6 %, при оценке вероятности инвазии опухоли в семенные пузырьки 79,6 %, при прогнозировании поражения тазовых лимфатических узлов (ЛУ) 82,9 %) [7] и Kattan (точность прогноза по данным нескольких исследований 64–89 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,64–0,89)) [8–10]. Эти номограммы включают оценку исходного уровня ПСА плазмы крови, клинической стадии TNM и суммы баллов по шкале Глисона.

По данным систематического обзора M. Jared и соавт. [11], оптимальными инструментами прогнозирования БР являются номограмма CAPRA-S, созданная по результатам 3837 РПЭ (AUC 0,77) [12], номограмма Stephenson, основанная на данных лечения 1881 пациента с РПЖ (AUC 0,72) [13], номограмма Kattan (версия 2009 г.) (AUC 0,79) [14], номограмма DPC (AUC 0,74) [15] и номограмма Suardi (AUC 0,86) [16].

Существующие номограммы обладают высокой точностью, однако они разработаны на когортах пациентов, проживающих в США или Западной Европе, и могут не подходить для больных, проживающих в России. Существует необходимость систематизации данных, полученных при выполнении РПЭ в российской выборке пациентов, валидации уже известных прогностических параметров, а также поиска новых значимых предикторов.

**Цель исследования** — на основе анализа базы данных, включившей 2255 больных РПЖ после РПЭ, провести детальный комплексный анализ пред- и послеоперационных факторов прогноза для оценки вероятности реализации БР и местного рецидива заболелания.

## Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное исследование были включены 2255 больных клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ (клиническая стадия cT1a–cT3bN0M0), которым проведено хирургическое лечение (позадилонная РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) или без нее) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в период с 1998 по 2018 г.

**Характеристика больных.** Возраст больных на момент проведения хирургического лечения составил 41–79 лет, средний возраст –  $63,1 \pm 6,2$  года, медиана – 63 года. Начальный уровень ПСА до проведения хирургического лечения у больных в общей группе составил  $0,14\text{--}113,0$  нг/мл, средний уровень ПСА –  $15,4 \pm 13,5$  нг/мл, медиана – 10,9 нг/мл. У всех больных при морфологическом исследовании выявлена аденокарцинома предстательной железы. Сумма баллов по шкале Глисона  $\leq 6$  верифицирована у 1242 (55,1 %) больных, 7 (3 + 4) – у 455 (20,2 %), 7 (4 + 3) – у 278 (12,3 %), 8–10 – у 280 (12,4 %). В среднем количество позитивных биоптатов составило  $47,8 \pm 30,4$  (0,17–100) %, медиана – 41,7 %. В соответствии с классификацией группы риска D'Amico РПЖ низкого риска диагностирован у 306 (14,5 %) больных, промежуточного – у 463 (20,5 %), высокого – у 1486 (65,9 %).

С 2006 по 2008 г. больным групп промежуточно-го и высокого риска прогрессирования выполняли как стандартную, так и расширенную ТЛАЭ. С 2008 г. – только расширенную ТЛАЭ. У больных РПЖ низкого риска прогрессирования, прооперированных после 2008 г., ТЛАЭ не выполняли. К 2010 г. техника расширенной ТЛАЭ была окончательно отработана и включала удаление коллекторов всех указанных анатомических зон: наружных, общих, внутренних подвздошных, obturatorных и пресакральных.

**Статистический анализ.** Для описания исследуемых параметров использовали минимальные и максимальные значения признака, среднее значение, стандартное отклонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, – медиану. Статистически достоверными различия считали при уровне  $p < 0,05$ . При сравнении независимых групп использовали непараметрические методы: для сравнения количественных признаков – U-метод Манна–Уитни (для 2 групп) и ANOVA Краскела–Уоллиса; для сравнения качественных признаков – метод  $\chi^2$  Пирсона, а также таблицы  $2 \times 2$ . Для оценки взаимосвязи 2 признаков проводили корреляционный анализ Спирмена или строили таблицы сопряженности (метод  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера). Выживаемость больных оценивали по методу Каплана–Майера, для оценки влияния ряда признаков на показатели выживаемости использовали регрессионный анализ Кокса.

**Программное обеспечение.** Программное обеспечение Statistica 10.0 применяли для обработки данных и использования методов статистического анализа. Программное обеспечение Python с пакетом sklearn [17] – для расчета отношений шансов (odds ratio) и взаимосвязи между факторами прогноза и вариантами исхода. Данный пакет позволяет построить модель логистической регрессии и подобрать коэффициенты, наилучшим образом описывающие предоставленные данные. Для независимых переменных проводили однофакторный регрессионный анализ для каждого фактора прогноза с целью выявить степень его влияния на каждый из вариантов исхода. Пакет lifelines [18] и модуль CoxPHFitter применяли для расчета отношения рисков (OR, hazard ratio). В программной среде R с помощью программных пакетов Survival, MASS, car, ggplot2 [19–23] на основании выявленных прогностических факторов была построена модель логистической регрессии и проведен дисперсионный анализ, с помощью пакета RMS [24] построены прогностические номограммы.

## Результаты

Средняя продолжительность операции составила  $171,8 \pm 44,5$  мин, медиана – 165 мин. Объем кровопотери составил в среднем 793 мл, медиана – 600 мл.

**Результаты планового морфологического исследования послеоперационного материала.** Локализованный РПЖ (стадия pT2) верифицирован у 1162 (51,5 %) больных, местно-распространенный (pT3a–T4) – у 1093 (48,5 %). По результатам предоперационного обследования клинически местно-распространенный процесс диагностирован только у 23,3 % больных, при этом клиническая стадия была занижена у 25,2 % пациентов. При проведении анализа также установлено, что у 96 (18,3 %) из 526 больных с диагностированным на предоперационном этапе клинического обследования местно-распространенным РПЖ верифицирован локализованный процесс по результатам планового морфологического исследования. Таким образом, завышение клинической стадии отмечено у 18,3 % больных. По данным планового морфологического исследования повышение градации по шкале Глисона по сравнению с предоперационными данными отмечено у 535 (43,1 %) больных.

ТЛАЭ проведена 1994 (88,4 %) больным. Среднее число удаленных ЛУ при проведении ТЛАЭ в общей группе больных составило  $22 \pm 11$  (1–64), медиана – 20. В анализ по частоте выявления метастазов в ЛУ в группах стандартной и расширенной ТЛАЭ включены пациенты с сопоставимыми предоперационными характеристиками и оперированные в период с 1998 по 2010 г. В этот временной промежуток ТЛАЭ выполнена 866 (95,4 %) из 908 больных. В группе расширенной ТЛАЭ среднее число удаленных ЛУ составило

$27 \pm 9$  (5–64), медиана – 25; в группе стандартной ТЛАЭ – только  $13 \pm 6$  (1–42), медиана – 13 ( $p < 0,001$ ). В группе стандартной ТЛАЭ, включившей 631 (72,9 %) из 866 больных, прооперированных в этот временной промежуток, метастазы в ЛУ верифицированы у 70 (11,1 %) пациентов. В группе расширенной ТЛАЭ, включившей 235 (27,1 %) больных, метастазы в ЛУ зарегистрированы у 56 (23,8 %) больных, что достоверно выше, чем в группе стандартной ТЛАЭ ( $p < 0,001$ ).

Плотность метастатического поражения ЛУ составила в среднем  $17,6 \pm 19,4$  (0,1–100) %, медиана – 10,3 %.

При наличии метастазов в ЛУ экстракапсулярная экстензия опухоли обнаружена у 246 (56,3 %) из 437 больных. Опухолевая инвазия капсулы ЛУ у больных, оперированных с 1998 по 2010 г., в группе стандартной ТЛАЭ обнаружена у 40 (57 %) из 70 пациентов с наличием лимфогенных метастазов, в группе расширенной ТЛАЭ – у 30 (54 %) из 56 пациентов ( $p = 0,4$ ).

Среди 437 больных с наличием метастазов в ЛУ по результатам планового морфологического исследования у 160 (36,6 %) пациентов отмечено наличие только 1 метастаза в ЛУ, у 71 (16,2 %) – 2 метастазов, у 206 (47,2 %) –  $\geq 3$  метастазов. В когорте больных с наличием 1 метастаза также определен объем опухолевого поражения ЛУ. Микрометастатическое поражение ЛУ ( $< 50$  % объема ткани ЛУ поражено опухолью) верифицировано у 111 (69,4 %) больных, опухолевое поражение  $\geq 50$  % объема ткани ЛУ – у 49 (30,6 %).

Положительный хирургический край (ПХК) выявлен у 364 (16 %) больных. Средняя протяженность ПХК составила  $3,8$  (0,01–20) мм, медиана – 2 мм.

**Отдаленные онкологические результаты.** Медиана периода наблюдения за больными в общей группе составила 60 (3–205) мес. Длительность периода наблюдения – в среднем  $63 \pm 43$  мес. Данные о выживаемости и уровне ПСА после операции за этот временной промежуток были доступны у 1581 (70,1 %) больного. За этот период времени БР (повышение уровня ПСА  $> 0,2$  нг/мл в 3 последовательных измерениях) отмечен у 502 (31,8 %) пациентов. Таким образом, 5-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость составила  $64,3 \pm 1,5$  %, 10-летняя –  $45,9 \pm 2,4$  %. Медиана ПСА-безрецидивной выживаемости составила 8,3 года. За указанный период наблюдения умерли 158 (10 %) больных, из них 61 (3,9 %) – от прогрессирования РПЖ. Таким образом, 5-летняя общая выживаемость больных в общей группе составила  $94,6 \pm 0,8$  %, 10-летняя –  $79,1 \pm 2,7$  %; 5-летняя опухолевоспецифическая выживаемость –  $98,1 \pm 0,5$  %, 10-летняя –  $92,4 \pm 1,7$  %.

За медиану периода наблюдения 60 мес у 128 (8,1 %) больных верифицирован местный рецидив. Генерализация заболевания и появление отдаленных метастазов по данным радиологического обследования установлена у 107 (6,8 %) пациентов.

**Факторы прогноза.** Наиболее значимыми предоперационными прогностическими факторами, достоверно коррелирующими с вероятностью реализации факта биохимического прогрессирования заболевания после проведенного хирургического лечения по данным многофакторного регрессионного анализа, явились предоперационный уровень ПСА (ОР 3,22 при уровне ПСА  $> 20$  нг/мл), клиническая стадия заболевания (ОР 1,78 при стадии  $\geq$  Т3а), процент позитивных биоптатов (ОР 6,78 у больных с количеством позитивных биоптатов  $> 50$  %), а также прогностические группы по критериям NCCN (Национальной сети по борьбе с раком) (в группе высокого риска вероятность выявления БР в 5,46 раза выше) и прогностическая группа по критериям ISUP (Международного общества урологической патологии) (в группах ISUP 4 и 5 вероятность БР в 3,19 раза выше).

Наиболее значимыми послеоперационными факторами прогноза при оценке рисков биохимического прогрессирования заболевания явились наличие опухолевой инвазии семенных пузырьков по результатам планового морфологического исследования (шансы на выявление БР в 3,45 раза выше), наличие метастазов в ЛУ (вероятность развития БР в 3,1 раза выше), их количество (вероятность выявления БР в 7,74 раза выше в когорте больных с наличием  $\geq 3$  метастазов), дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования (вероятность развития БР в 1,89 раза выше в группе больных с преобладанием низкодифференцированного компонента опухоли), а также объем выполненной ТЛАЭ. При этом расширенная ТЛАЭ была ассоциирована с меньшим риском развития БР по сравнению со стандартной/ограниченной ТЛАЭ (вероятность развития БР при последующем наблюдении за больными после проведенного хирургического лечения на 25 % ниже в группе пациентов, которым выполнена расширенная ТЛАЭ).

При комплексном анализе пред- и послеоперационных факторов прогноза наиболее значимыми предикторами развития БР явились местная распространенность опухоли (стадия рТ3а–рТ3b) (ОР 1,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,47–1,83;  $p < 0,00001$ ), наличие  $\geq 3$  метастазов в ЛУ по результатам планового морфологического исследования (ОР 2,84; 95 % ДИ 2,19–9,96;  $p < 0,00001$ ), наличие низкодифференцированной опухоли с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  (4 + 3) по результатам планового морфологического исследования (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,27–1,55;  $p < 0,00001$ ). Факт выполнения расширенной ТЛАЭ у больных групп промежуточного и высокого риска статистически значимо увеличивал показатели ПСА-безрецидивной выживаемости на 19 % (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,71–1,03;  $p = 0,049$ ) по сравнению со стандартной/ограниченной ТЛАЭ.



## Номограммы

На основании комплексного анализа пред- и послеоперационных факторов прогноза разработаны следующие номограммы.

**Номограмма для прогнозирования вероятности развития БР у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0).** В группе пациентов с отсутствием метастазов в ЛУ по результатам планового морфологического исследования наиболее значимыми факторами, влияющими на вероятность развития БР, по данным проведенного нами анализа явились уровень ПСА до операции (группировка по классам), локализованный или местно-распространенный РПЖ (стадия  $\leq$  T2c против  $\geq$  T3a), процент позитивных биоптатов (группировка по классам), наличие распространения опухоли за пределы капсулы предстательной железы (стадия pT3a), опухолевая инвазия семенных пузырьков (стадия pT3b), число удаленных ЛУ (группировка по классам), объем выполненной ТЛАЭ, дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования, наличие ПХК.

Качество математической модели (точность классификации), построенной на этих признаках по результатам комплексного анализа факторов прогноза, составляет 71 % (AUC 0,7119;  $p = 0,001411$ ),

чувствительность — 0,8470, специфичность — 0,4036 (рис. 1, 2).

Уравнение гиперплоскости для номограммы:

$$Y = -1,1419 + X_1 + X_2 + X_3 + X_4 + X_5 + X_6 + X_7 + X_8 + X_9.$$

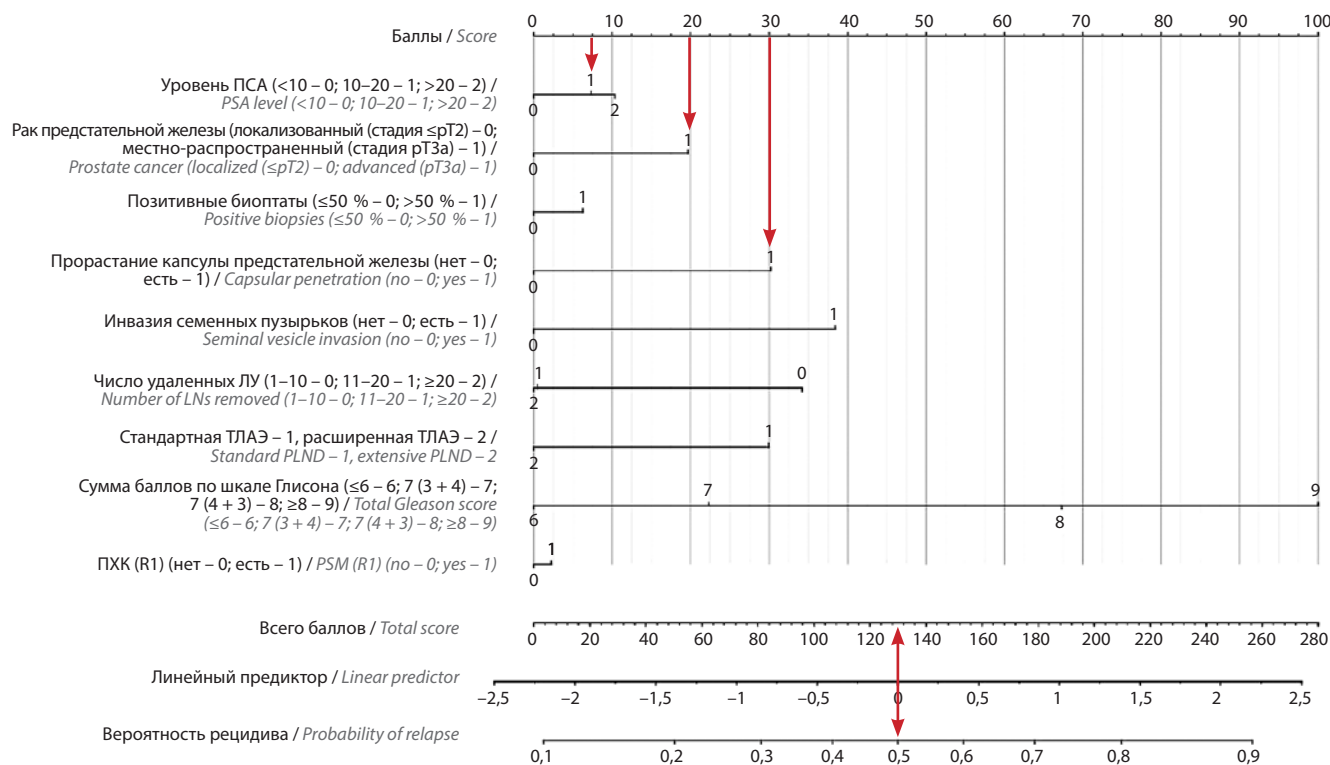
Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 1. Вероятность развития БР рассчитывается по формуле:

$$\exp(Y)/(1 + \exp(Y)),$$

где  $Y$  — линейный предиктор на номограмме. Полученное значение от 0 до 1 соответствует вероятности развития БР от 0 до 100 %.

Для расчетов необходимо суммировать баллы по каждому фактору прогноза, затем от линии суммы баллов провести вертикальную прямую линию к вероятности события, где значение 1 соответствует 100 %.

**Клинический пример.** У пациента по данным клинических исследований выявлена местно-распространенная форма РПЖ, уровень ПСА 18 нг/мл, >50 % позитивных биоптатов; по данным патоморфологического исследования отмечены прорастание капсулы предстательной



**Рис. 1.** Номограмма прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0). ПСА — простатический специфический антиген; ЛУ — лимфатические узлы; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; ПХК — положительный хирургический край

Fig. 1. Nomogram for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with no LN metastases (pN0). PSA — prostate specific antigen; LNs — lymph nodes; PLND — pelvic lymph node dissection; PSM — positive surgical margin

**Таблица 1.** Значения параметров для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0)

Table 1. Parameters for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with no lymph node metastases (pN0)

Значение Value		Параметр Parameter
X1	0	Уровень ПСА <10 нг/мл PSA <10 ng/mL
	0,1265	Уровень ПСА 10–20 нг/мл PSA 10–20 ng/mL
	0,1797	Уровень ПСА >20 нг/мл PSA >20 ng/mL
X2	0	Локализованный рак предстательной железы (стадия ≤pT2) Localized prostate cancer (≤pT2)
	0,3413	Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X3	0	≤50 % позитивных биоптатов ≤50 % of positive biopsies
	0,1083	>50 % позитивных биоптатов >50 % of positive biopsies
X4	0	Нет прорастания капсулы предстательной железы No capsular penetration
	0,5242	Прорастание капсулы предстательной железы Capsular penetration
X5	0	Нет инвазии семенных пузырьков No seminal vesicle invasion
	0,6671	Инвазия семенных пузырьков Seminal vesicle invasion
X6	0	Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	–0,5848	Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	–0,5939	Удалено ≥20 ЛУ ≥20 LNs removed
X7	0	Выполнена стандартная ТЛД Standard PLND
	–0,5201	Выполнена расширенная ТЛД Extensive PLND
X8	0	Сумма баллов по шкале Глисона ≤6 Total Gleason Score ≤6
	0,3871	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	1,1677	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	1,7356	Сумма баллов по шкале Глисона ≥8 Total Gleason Score ≥8
X9	0	Отсутствие ПХК No PSM
	0,0383	Наличие ПХК PSM

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4: ПСА – простатический специфический антиген; ЛУ – лимфатические узлы; ТЛД – тазовая лимфаденэктомия; ПХК – положительный хирургический край.

**Note.** Here and in tables 2–4: PSA – prostate specific antigen; LNs – lymph nodes; PLND – pelvic lymph node dissection; PSM – positive surgical margin.

железы, отсутствие инвазии семенных пузырьков, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3); выполнена расширенная ТЛД и удалено 32 ЛУ; ПХК отсутствует. В сумме получается около 133 баллов, что соответствует 51 % вероятности развития БР с точностью прогноза 71 %.

Также была построена номограмма для расчета выживаемости без БР у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0) через 1, 3, 5 и 10 лет (рис. 3).

Уравнение гиперплоскости для номограммы:

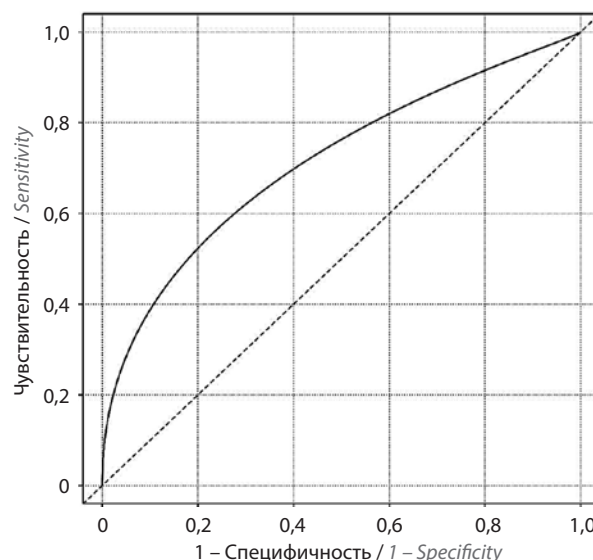
$$Y = 5,6331 + X1 + X2 + X3 + X4 + X5 + X6 + X7 + X8 + X9.$$

Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 2. Выживаемость без БР у больных с отсутствием метастазов в ЛУ рассчитывается по формуле:

$$\exp(-\exp((t.trans - Y)/\exp(parms))),$$

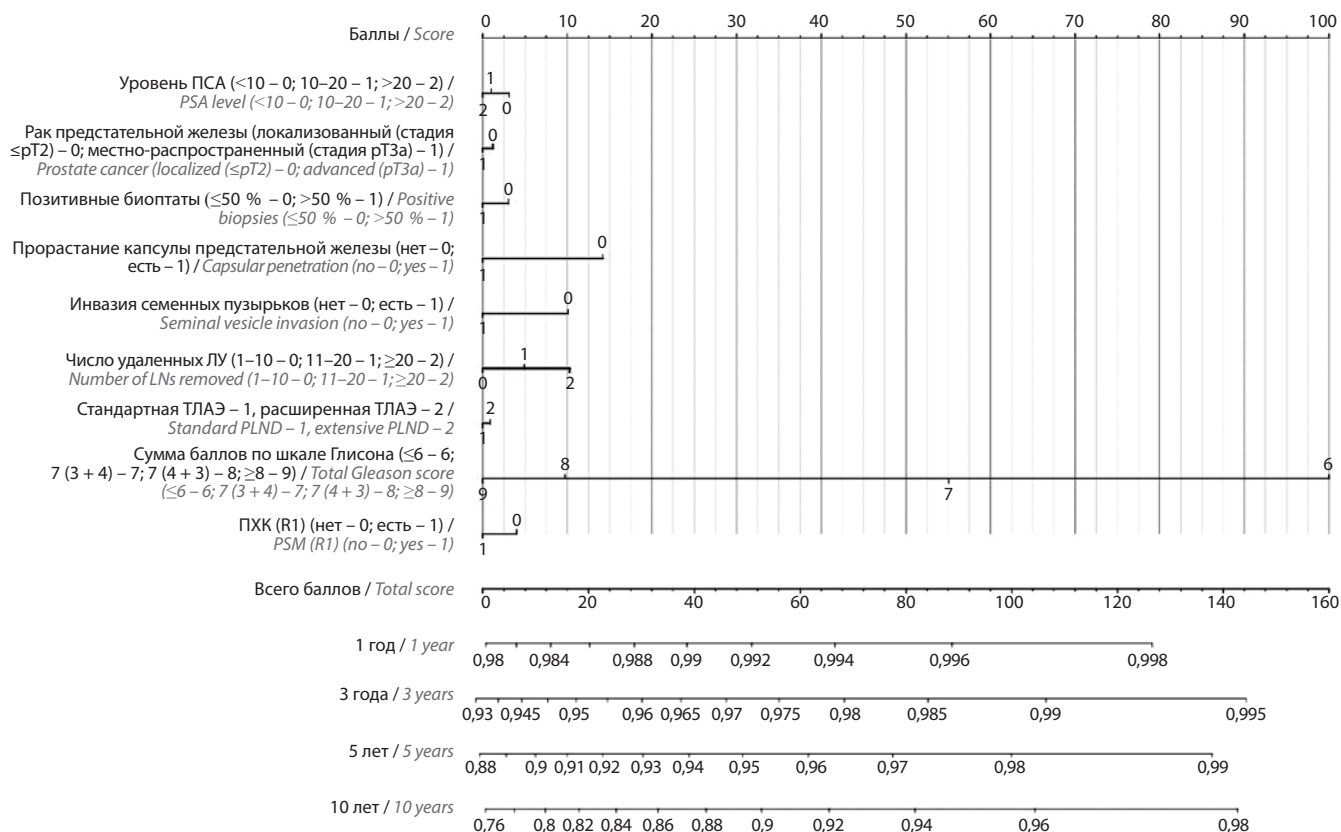
где t – время выживаемости без БР (лет); parms = –0,12; t.trans = log(t).

**Номограмма для прогнозирования вероятности развития БР у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1).** Группа пациентов с наличием метастазов в удаленных ЛУ по результатам планового морфологического исследования имеет высокий риск развития БР и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Тем не менее данная группа пациентов характеризуется чрезвычайной гетерогенностью прогнозов и разнородностью исходов заболевания в зависимости от тех или иных факторов. Комплексный анализ пред-



**Рис. 2.** Площадь под ROC-кривой для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0)

Fig. 2. Area under the ROC curve for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with no lymph node metastases (pN0)



**Рис. 3.** Номограмма расчета выживаемости без биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в ЛУ (pN0). ПСА – простатический специфический антиген; ЛУ – лимфатические узлы; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; ПХК – положительный хирургический край  
**Fig. 3.** Nomogram for calculating biochemical relapse-free survival in patients with no LN metastases (pN0). PSA – prostate specific antigen; LNs – lymph nodes; PLND – pelvic lymph node dissection; PSM – positive surgical margin

**Таблица 2.** Значения параметров для номограммы выживаемости без биохимического рецидива у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0)

**Table 2.** Parameters for the nomogram predicting biochemical relapse-free survival in patients with no lymph node metastases (pN0)

Значение Value		Параметр Parameter
X1	0	Уровень ПСА <10 нг/мл PSA <10 ng/mL
	–0,0340	Уровень ПСА 10–20 нг/мл PSA 10–20 ng/mL
	–0,0504	Уровень ПСА >20 нг/мл PSA >20 ng/mL
X2	0	Локализованный рак предстательной железы (стадия ≤pT2) Localized prostate cancer (≤pT2)
	–0,0195	Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X3	0	≤50 % позитивных биоптатов ≤50 % of positive biopsies
	–0,0495	>50 % позитивных биоптатов >50 % of positive biopsies

X4	0	Нет прорастания капсулы предстательной железы No capsular penetration
	–0,2303	Прорастание капсулы предстательной железы Capsular penetration
X5	0	Нет инвазии семенных пузырьков No seminal vesicle invasion
	–0,1634	Инвазия семенных пузырьков Seminal vesicle invasion
X6	0	Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	0,0793	Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	0,1669	Удалено ≥20 ЛУ ≥20 LNs removed
X7	0	Выполнена стандартная ТЛАЭ Standard PLND
	0,0140	Выполнена расширенная ТЛАЭ Extensive PLND
X8	0	Сумма баллов по шкале Глисона ≤6 Total Gleason Score ≤6
	–0,7301	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)

Окончание табл. 2.

End of table 2

Значение Value	Параметр Parameter
X8	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	Сумма баллов по шкале Глисона $\geq 8$ Total Gleason Score $\geq 8$
X9	Отсутствие ПХК No PSM
	Наличие ПХК PSM

и послеоперационных факторов прогноза для данной группы пациентов выявил следующие значимые предикторы, оказывающие наибольшее влияние на вероятность развития БР: локализованный или местно-распространенный РПЖ (стадия  $\leq pT2$  против  $\geq pT3a$ ), число удаленных ЛУ (группировка по классам), количество метастазов в ЛУ (группировка по классам), дифференцировка опухоли по шкале Глисона

по результатам планового морфологического исследования, ПХК, процент позитивных биоптатов (группировка по классам) (рис. 4, 5).

Уравнение гиперплоскости для номограммы, прогнозирующей вероятность развития БР у больных с наличием метастазов в ЛУ:

$$Y = -0,9629 + X1 + X2 + X3 + X4 + X5 + X6.$$

Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 3. Вероятность развития БР рассчитывается по формуле:

$$\exp(Y)/(1 + \exp(Y)),$$

где  $Y$  — линейный предиктор на номограмме. Полученное значение от 0 до 1 соответствует вероятности развития БР от 0 до 100 %.

Качество математической модели (точность классификации), построенной на этих признаках по результатам комплексного анализа факторов прогноза, составляет 76 % (AUC 0,7617;  $p = 0,045$ ), чувствительность — 0,8684, специфичность — 0,5663 (см. рис. 5).

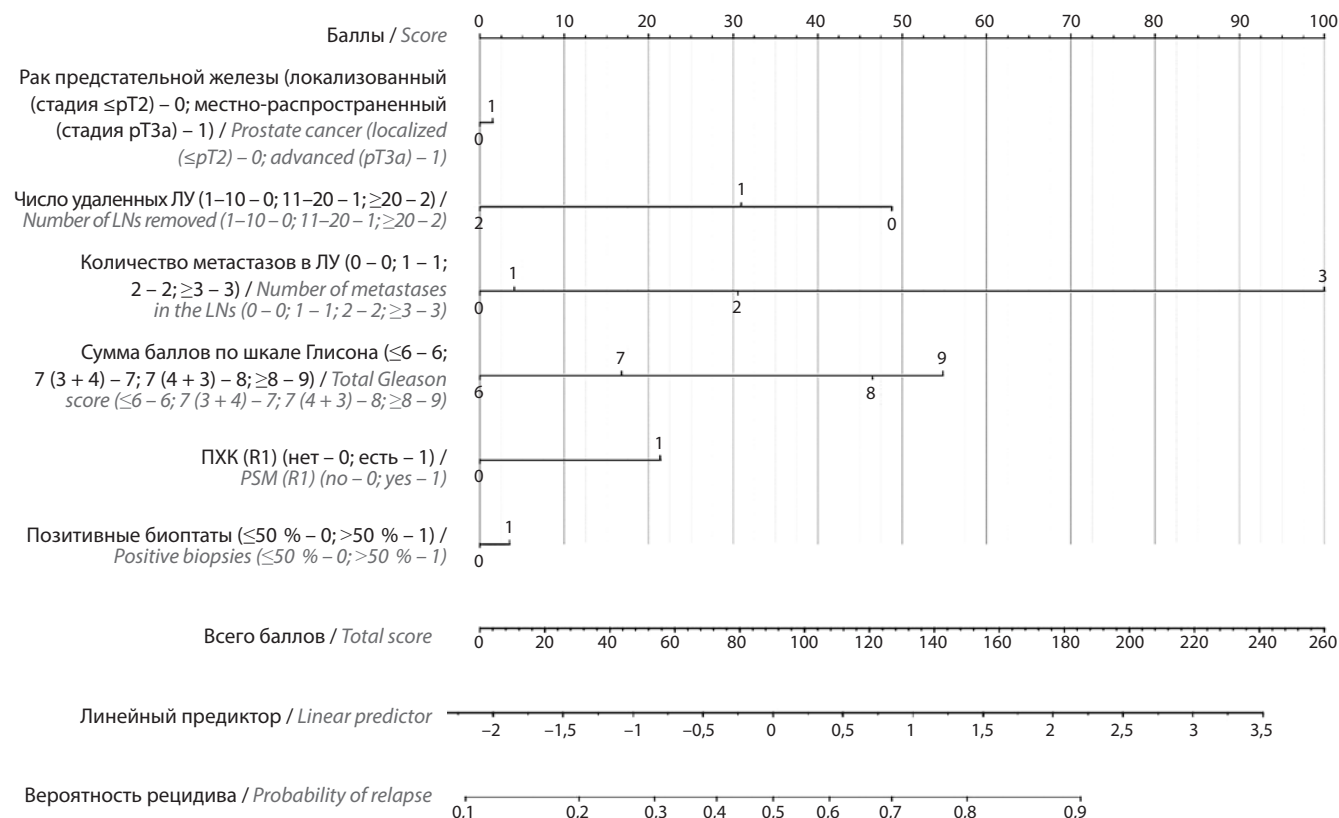


Рис. 4. Номограмма прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1). ЛУ — лимфатические узлы; ПХК — положительный хирургический край

Fig. 4. Nomogram for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with LN metastases (pN1). LNs — lymph nodes; PSM — positive surgical margin



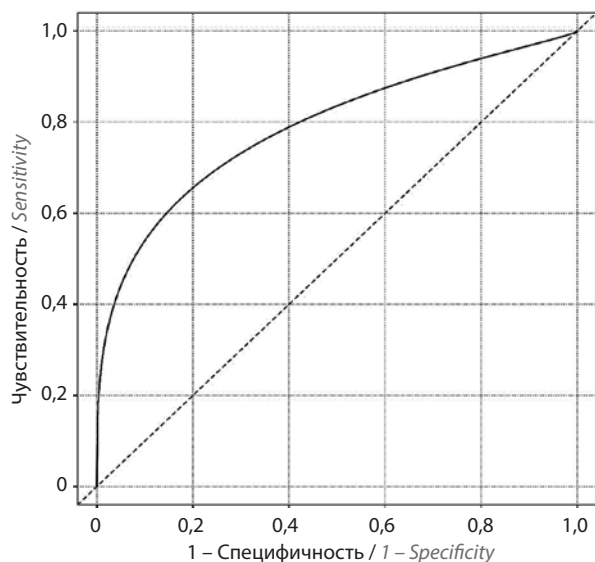


Рис. 5. Площадь под ROC-кривой для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1)

Fig. 5. Area under the ROC curve for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with lymph node metastases (pN1)

Таблица 3. Значения параметров для номограммы прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1)

Table 3. Parameters for the nomogram predicting the risk of biochemical recurrence in patients with lymph node metastases (pN1)

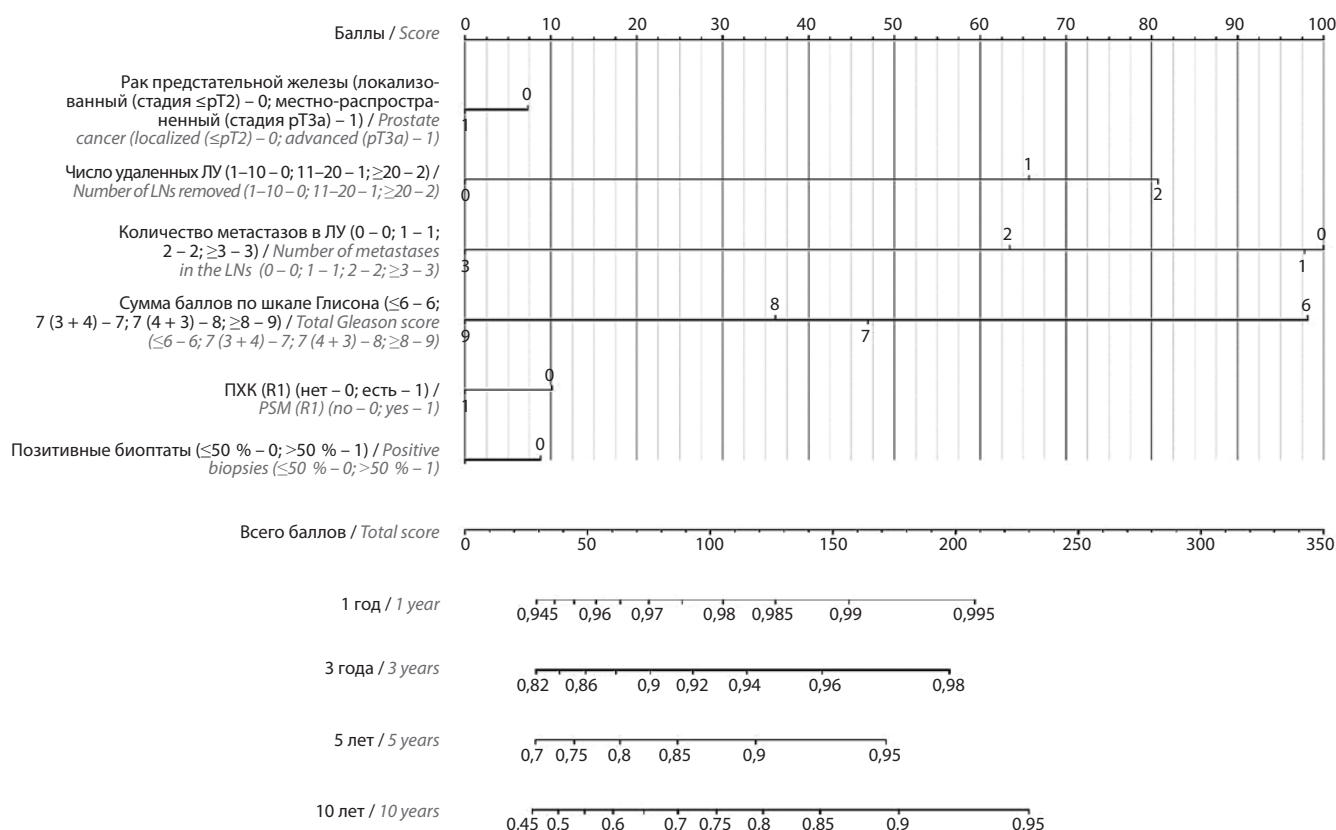
Значение Value	Параметр Parameter
X1	0 Локализованный рак предстательной железы (стадия $\leq pT2$ ) Localized prostate cancer ( $\leq pT2$ )
	0,0356 Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X2	0 Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	–0,4131 Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	–1,1317 Удалено $\geq 20$ ЛУ $\geq 20$ LNs removed
X3	0 Отсутствие метастазов в ЛУ No LN metastases
	0,0943 1 метастаз в ЛУ 1 LN metastasis
	0,7091 2 метастаза в ЛУ 2 LN metastases
	2,3205 $\geq 3$ метастазов в ЛУ $\geq 3$ LN metastases
X4	0 Сумма баллов по шкале Глисона $\leq 6$ Total Gleason Score $\leq 6$
	0,3899 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	1,0781 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)

X4	1,2723	Сумма баллов по шкале Глисона $\geq 8$ Total Gleason Score $\geq 8$
X5	0	Отсутствие ПХК No PSM
	0,4963	Наличие ПХК PSM
X6	0	$\leq 50$ % позитивных биоптатов $\leq 50$ % of positive biopsies
	0,0823	$> 50$ % позитивных биоптатов $> 50$ % of positive biopsies

Таблица 4. Значения параметров для номограммы выживаемости без биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах (pN1)

Table 4. Parameters for the nomogram predicting biochemical relapse-free survival in patients with lymph node metastases (pN1)

Значение Value	Параметр Parameter
X1	0 Локализованный рак предстательной железы (стадия $\leq pT2$ ) Localized prostate cancer ( $\leq pT2$ )
	–0,0870 Местно-распространенный рак предстательной железы (стадия pT3a) Advanced prostate cancer (pT3a)
X2	0 Удалено 1–10 ЛУ 1–10 LNs removed
	0,7829 Удалено 11–20 ЛУ 11–20 LNs removed
	0,9615 Удалено $\geq 20$ ЛУ $\geq 20$ LNs removed
X3	0 Отсутствие метастазов в ЛУ No LN metastases
	–0,0261 1 метастаз в ЛУ 1 LN metastasis
	–0,4354 2 метастаза в ЛУ 2 LN metastases
	–1,1912 $\geq 3$ метастазов в ЛУ $\geq 3$ LN metastases
X4	0 Сумма баллов по шкале Глисона $\leq 6$ Total Gleason Score $\leq 6$
	–0,6098 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	–0,7382 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
X5	–1,1689 Сумма баллов по шкале Глисона $\geq 8$ Total Gleason Score $\geq 8$
	0 Отсутствие ПХК No PSM
X6	–0,1206 Наличие ПХК PSM
	0 $\leq 50$ % позитивных биоптатов $\leq 50$ % of positive biopsies
X6	–0,1047 $> 50$ % позитивных биоптатов $> 50$ % of positive biopsies



**Рис. 6.** Номограмма расчета выживаемости без биохимического рецидива у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1). ЛУ – лимфатические узлы; ПХК – положительный хирургический край

**Fig. 6.** Nomogram for calculating biochemical relapse-free survival in patients with LN metastases (pN1). LNs – lymph nodes; PSM – positive surgical margin

Для расчета выживаемости без БР у больных с наличием метастазов в ЛУ (pN1) через 1, 3, 5 и 10 лет также построена соответствующая номограмма (рис. 6). Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 4.

### Заключение

Полученные послеоперационные предикторные номограммы позволяют с высокой точностью про-

гнозировать вероятность БР в группах пациентов с наличием или отсутствием метастазов в ЛУ, а также определить показатели ПСА-безрецидивной выживаемости у данных пациентов за различные временные интервалы. Главным отличием этих номограмм является то, что они разработаны на выборке пациентов, проживающих в России, а значит, лучше подходят именно для российской популяции больных РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCA Nestimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer – 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379(24):2319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801.
3. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy *versus* observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869.
4. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.
5. Hegarty J., Beirne P.V., Walsh E. et al. Radical prostatectomy *versus* watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub2.
6. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969.
7. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score

- to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445–51.
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(10):766–71. DOI: 10.1093/jnci/90.10.766.
  9. Kattan M.W., Eastham J.A., Wheeler T.M. et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170(5):1792–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000091806.70171.41.
  10. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Oncol* 1999;17(5):1499–507. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1499.
  11. Jared M., Raymond E., O'Callaghan M.E. et al. Optimum tools for predicting clinical outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: a systematic review of prognostic accuracy and validity. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(5):e827–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.06.001.
  12. Cooperberg M.R., Hilton J.F., Carroll P.R. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117(22):5039–46. DOI: 10.1002/cncr.26169.
  13. 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(28):7005–12. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.867.
  14. Kattan M.W., Vickers A.J., Yu C. et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2009;115(5):1005–10. DOI: 10.1002/cncr.24083.
  15. Schroeck F.R., Sun L., Freedland S.J. et al. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;1(4):1:371–6. DOI: 10.1038/pcan.2008.18.
  16. Chun F.K.H., Graefen M., Briganti A. et al. Initial biopsy outcome prediction – head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram *versus* artificial neural network. *Eur Urol* 2007;51(5):1236–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.021.
  17. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V. Scikit-learn: machine learning in python. *JMLR* 2011;12:2825–30.
  18. CamDavidsonPilon/lifelines: v0.21.0. (2019) Available at: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.2638135>.
  19. Therneau T.M., Lumley T., Atkinson E., Crowson C. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-11. (2021). Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
  20. Therneau T.M., Grambsch P.M. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer, 2000.
  21. Venables W.N., Ripley B.D. Modern applied statistics with S. Fourth edition. New York: Springer, 2002. Available at: <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>.
  22. Fox J., Weisberg S. An R companion to applied regression. Third edition. Sage Publications, 2019 Available at: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>.
  23. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. New York: Springer, 2016. Available at: <https://ggplot2.tidyverse.org>.
  24. Zhang Z., Kattan M.W. Drawing Nomograms with R: applications to categorical outcome and survival data. *Ann Transl Med* 2017;5(10):211. DOI: 10.21037/atm.2017.04.01.

**Вклад авторов**

К.М. Ньюшко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 В.Д. Гаврилова: обзор публикаций по теме статьи;  
 Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

**Authors' contributions**

K.M. Nyushko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
 V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
 V.D. Gavrilova: reviewing of publications of the article's theme;  
 B.Ya. Alekseev: developing the research design.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>  
 В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>  
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.**

Financing. The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол № 26 от 17.10.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 26 dated 17.10.2018.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила: 10.11.2021. Принята к публикации: 13.12.2021.**

Article submitted: 10.11.2021. Accepted for publication: 13.12.2021.