

Номограммы для прогнозирования местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения

К.М. Ньюшко^{1,2}, В.М. Перепухов¹, Б.Я. Алексеев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

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

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко Kirandja@yandex.ru

Введение. При наличии положительного хирургического края после проведенной радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы существует необходимость прогнозирования вероятности развития местного рецидива для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Цель исследования – на основе базы данных пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, разработать номограмму, с помощью которой можно спрогнозировать вероятность местного рецидива у пациентов с наличием положительного хирургического края.

Материалы и методы. По результатам планового патоморфологического исследования после проведенного хирургического лечения 2255 больных клинически значимым локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы было выявлено 364 случая положительного хирургического края. С помощью статистического анализа определены наиболее значимые факторы прогноза. На основе отобранных предоперационных факторов с использованием математической модели построена номограмма, прогнозирующая вероятность развития местного рецидива у пациентов с наличием положительного хирургического края резекции.

Результаты. Построенная номограмма обладает точностью прогноза 93 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,9392; $p < 0,005$), чувствительностью 0,99438, специфичностью 0,94545. Наиболее значимые факторы прогноза: процент положительных биоптатов, степень злокачественности по шкале Глисона (градация по критериям ISUP (Международного общества урологической патологии) по данным планового патоморфологического исследования), наличие и протяженность положительного хирургического края.

Заключение. Полученная математическая модель и построенная на ее основе номограмма с высокой точностью предсказывают вероятность развития местного рецидива и могут использоваться для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Ключевые слова: номограмма, рак предстательной железы, прогнозирование, местный рецидив, положительный хирургический край, математическая модель, адьювантная терапия

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. Номограммы для прогнозирования местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. Онкоурология 2022;18(3):67–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-67-75

Nomograms for predicting local recurrence in prostate cancer patients with a positive resection margin

K.M. Nyushko^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, B. Ya. Alekseev^{1,2}

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

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

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko Kirandja@yandex.ru

Background. Prostate cancer patients with a positive resection margin after radical prostatectomy are at risk of developing local recurrence. This risk should be carefully estimated in order to choose an optimal management strategy.

Aim. To develop a nomogram to predict the risk of local recurrence in patients with a positive resection margin using the data on patients who have undergone surgery.

Materials and methods. Routine pathomorphological examination of surgical specimens from 2255 patients with clinically significant local and locally advanced prostate cancer revealed 364 cases of positive resection margin. Statistical analysis allowed us to identify the most significant prognostic factors. Using selected preoperative factors and a mathematical model, we created a nomogram to predict local recurrence in patients with a positive resection margin.

Results. Our nomogram had an accuracy of 93% (area under the ROC curve (AUC) 0.9392; $p < 0.005$), sensitivity of 0.99438, and specificity of 0.94545. The most significant prognostic factors included proportion of positive biopsy specimens, Gleason score (International Society of Urological Pathology (ISUP) grade estimated at routine pathomorphological examination), and presence and length of positive resection margin.

Conclusion. Our mathematical model and the nomogram based on it are highly accurate for predicting local recurrence and can therefore be used for choosing an optimal management strategy.

Keywords: nomogram, prostate cancer, prognosis, local recurrence, positive resection margin, mathematical model, adjuvant therapy

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya. Nomograms for predicting local recurrence in prostate cancer patients with a positive resection margin. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):67–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-67-75

Введение

Согласно отчету о состоянии онкологической помощи населению России, в 2020 г. было впервые выявлено 33707 случаев рака предстательной железы [1]. Одним из основных методов лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия [2–5], при выполнении которой существует риск того, что опухоль может быть удалена не в полном объеме, в результате чего образуется положительный хирургический край резекции (ПХК). Наличие ПХК может значительно повышать шанс развития местного рецидива заболевания. Создание прогностической номограммы может помочь спрогнозировать местный рецидив, что позволит выбрать дальнейшую тактику лечения.

Цель исследования – на основе базы данных пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, разработать номограмму, с помощью которой можно спрогнозировать вероятность местного рецидива у пациентов с наличием ПХК.

Материалы и методы

В исследование были включены 2255 больных клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы, которым выполнено хирургическое лечение (позадилонная радикальная простатэктомия) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии.

Характеристика больных. Возраст пациентов на момент проведения радикальной простатэктомии составил 41–79 лет, средний возраст – $63,1 \pm 6,2$ года, медиана возраста – 63 года. Инициальный (стартовый) уровень простатического специфического антигена (ПСА)

до лечения составил 0,14–113,0 нг/мл, средний уровень ПСА – $15,4 \pm 13,5$ нг/мл, медиана уровня ПСА – 10,9 нг/мл. По данным планового патоморфологического исследования послеоперационного материала у всех больных верифицирована ацинарная аденокарцинома. Распределение больных на группы по шкале Глисона: ≤ 6 баллов – у 1242 (55,1 %) пациентов, 7 (3 + 4) баллов – у 455 (20,2 %), 7 (4 + 3) – у 278 (12,3 %), 8–10 – у 280 (12,4 %). Распределение больных по клинической стадии представлено в табл. 1.

В среднем процент положительных биоптатов составил $47,8 \pm 30,4$ (0,17–100) %, медиана – 41,7 %. Индекс массы тела – $27,8 \pm 5,0$ (17,5–43,1) кг/м², медиана – 27,4 кг/м². В соответствии с классификацией Европейской ассоциации урологов рак предстательной железы низкого риска диагностирован у 306 (14,5 %) больных, промежуточного – у 463 (20,5 %), высокого – у 1486 (65,9 %). В зависимости от градации по критериям ISUP (Международного общества урологической патологии)

Таблица 1. Распределение больных по клинической стадии ($n = 2255$)
Table 1. Distribution of patients by clinical stage of prostate cancer ($n = 2255$)

Стадия рака предстательной железы Stage of prostate cancer	<i>n</i>	%
Локализованный: Local:		
T1a–T2aN0M0	527	23,4
T2bN0M0	319	14,1
T2cN0M0	883	39,2
Местно-распространенный: Locally advanced:		
T3aN0M0	316	14,0
T3bN0M0	210	9,3

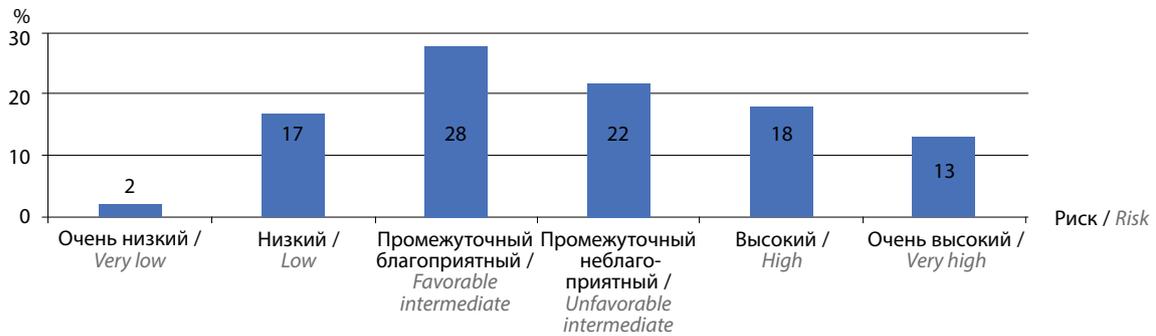


Рис. 1. Распределение больных по группам риска в соответствии с классификацией NCCN (Национальной сети по борьбе с раком)
 Fig. 1. Patient risk stratification (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk stratification system)

больные распределились следующим образом: 1-я градуирующая группа верифицирована у 1242 (55,1 %) больных, 2-я – у 455 (20,2 %), 3-я – у 278 (12,3 %), 4-я – у 167 (7,4 %), 5-я – у 113 (5 %). Распределение больных по группам риска в соответствии с классификацией NCCN (Национальной сети по борьбе с раком) представлено на рис. 1.

Статистический анализ. Параметры прогностических факторов выражали в виде минимальных и максимальных значений признака, описывали средние значения и стандартное отклонение среднего, при распределении признака, который отличался от нормального, использовали медиану. Для статистически достоверных различий определен уровень значимости $p < 0,05$. Для независимых переменных проводили однофакторный регрессионный анализ отдельно для каждого предиктора для выявления его влияния на каждый из вариантов исхода. При сравнении независимых групп использовали непараметрические методы: U-метод Манна–Уитни (для 2 групп) и ANOVA Краскела–Уоллиса для количественных признаков, χ^2 -критерий Пирсона, а также таблицы 2×2 для качественных признаков. С помощью корреляционного анализа по Спирмену или таблиц сопряженности (χ^2 -критерий Пирсона, точный критерий Фишера) оценивали взаимосвязь 2 признаков. Метод Каплана–Майера использовали для оценки выживаемости, влияние различных признаков на выживаемость определяли с помощью регрессионного анализа Кокса.

Программное обеспечение. Для работы со статистическими данными использовали различные программные обеспечения. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Отношение шансов (odds ratio) взаимосвязи между предикторами и вариантами исхода рассчитывали в программной среде Python с помощью пакета sklearn [6], данный пакет позволяет построить модель логистической регрессии и подобрать коэффициенты, наилучшим образом описывающие используемые данные. Отношение рисков (hazard ratio) рассчитывали с помощью пакета lifelines [7] и модуля CoxPHFitter. В статистической программной

среде R созданы модели логистической регрессии с использованием пакетов Survival, MASS, car, ggplot2 [8–12], проведен дисперсионный анализ, далее с помощью пакета RMS [13] построены прогностическая номограмма и ROC-кривая.

Результаты

Результаты планового патоморфологического исследования послеоперационного материала

Среди 2255 больных, которым была выполнена радикальная простатэктомия, по данным планового патоморфологического исследования локализованный рак предстательной железы (pT2) выявлен в 1162 (51,5 %) случаях, местно-распространенный рак (pT3a–T4) – в 1093 (48,5 %). По данным предоперационного обследования клинически местно-распространенный процесс диагностирован только у 23,3 % больных, клиническая стадия занижена у 25,2 % пациентов. Экстракапсулярная экстензия выявлена в 490 (21,7 %) случаях, инвазия в семенные пузырьки – в 565 (25,1 %). У 96 (18,3 %) из 526 пациентов с местно-распространенным процессом по данным клинического обследования верифицирован локализованный процесс. Завышение клинической стадии выявлено в 18,3 % случаев, сумма баллов по шкале Глисона увеличилась по сравнению с предоперационными данными у 535 (43,1 %) пациентов.

По данным планового патоморфологического исследования 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 пациентами в общей группе составила 60 (3–205) мес. Средняя длительность наблюдения – 63 ± 43 мес. Данные о выживаемости и уровне ПСА после радикальной простатэктомии за этот период времени были доступны у 1581 (70,1 %) больного. Биохимический рецидив (повышение уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл в 3 последовательных измерениях) выявлен у 502 (31,8 %) больных. Пятилетняя

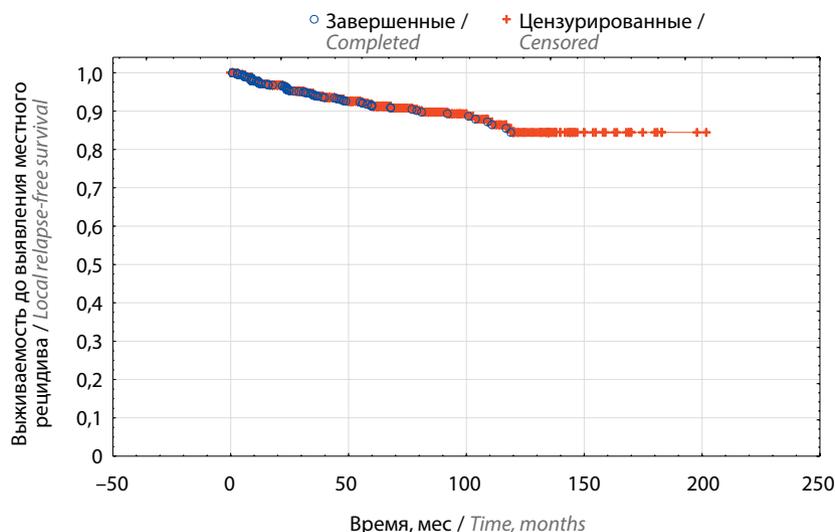


Рис. 2. Выживаемость больных без местного рецидива в общей когорте
Fig. 2. Local relapse-free survival in the general cohort

ПСА-безрецидивная выживаемость составила $64,3 \pm 1,5$ %, 10-летняя – $45,9 \pm 2,4$ %. Медиана ПСА-безрецидивной выживаемости – 8,3 года. За указанный период наблюдения умерли 158 (10 %) больных, из них в 61 (3,9 %) случае смерть связана с прогрессированием основного заболевания. Пятилетняя общая выживаемость больных составила $94,6 \pm 0,8$ %, 10-летняя – $79,1 \pm 2,7$ %. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость составила $98,1 \pm 0,5$ %, 10-летняя – $92,4 \pm 1,7$ %.

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

В общей группе больных выживаемость до выявления местного рецидива за 5 лет составила $91,5 \pm 0,9$ %, за 10 лет – $84,4 \pm 2,2$ %, медиана не достигнута (рис. 2). Большинство случаев развития местного рецидива (78,9 %) отмечено в течение первых 5 лет наблюдения после проведенной операции.

Факторы прогноза

Факторами прогноза, которые наиболее значительно влияли на вероятность развития местного рецидива по результатам многофакторного анализа, стали процент позитивных биоптатов (абсолютное значение), ПХК резекции и степень злокачественности по шкале Глисона по данным планового патоморфологического исследования.

Процент позитивных биоптатов достоверно коррелировал с вероятностью развития местного рецидива (в 1,56 раза выше у пациентов с >50 % позитивных биоптатов). Так, в группе больных с гистологически подтвержденным местным рецидивом и ≤ 50 %

позитивных биоптатов 5-летняя выживаемость без выявленного местного рецидива составила $94,5 \pm 1,0$ %, 10-летняя – $88,4 \pm 2,8$ % (медиана не достигнута); в группе больных с >50 % позитивных биоптатов – $87,4 \pm 2,2$ и $80,9 \pm 4,3$ % (медиана также не достигнута) соответственно ($p = 0,0009$).

Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования также оказывала статистически значимое влияние как на риск развития местного рецидива, так и на сроки его выявления. По данным многофакторного регрессионного анализа послеоперационная градация по шкале Глисона достоверно коррелировала с частотой верификации местного рецидива. В табл. 2 представлена частота выявления местного рецидива в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования. Таким образом, по данным многофакторного регрессионного анализа вероятность выявления местного рецидива достоверно увеличивалась в 2,21 раза у больных с наличием низкодифференцированного паттерна опухоли.

Время до появления и верификации местного рецидива также существенно различалось в группах больных, стратифицированных в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования (рис. 3). Так, в группе больных с суммой баллов по шкале Глисона 6 выживаемость без признаков местного рецидива в течение 5 лет составила $96,6 \pm 0,9$ %, в течение 10 лет – также $96,6 \pm 0,9$ %. Таким образом, при длительных сроках наблюдения местный рецидив в группе пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 наблюдался крайне редко. В группе пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) данные показатели составили

Таблица 2. Частота выявления подтвержденного результатами биопсии местного рецидива в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования

Table 2. Local recurrence rate (biopsy confirmed) depending on Gleason score estimated at routine morphological examination

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Число больных без местного рецидива, n (%) Patients without local recurrence, n (%)	Число больных с верифицированным местным рецидивом, n (%) Patients with verified local recurrence, n (%)	p (χ ²)
6 (3 + 3)	504 (22,4)	17 (3,4)	0,6
7 (3 + 4)	612 (27,1)	22 (3,6)	
7 (4 + 3)	456 (20,2)	36 (7,9)	0,002*
8–10	245 (10,9)	51 (20,8)	<0,00001*
Не определена Not assessed	438 (19,4)	2 (0,5)	—
<i>Всего</i> <i>Total</i>	2255 (100)	128 (100)	—

*При сравнении с группой больных с дифференцировкой по шкале Глисона 6.

*Compared to patients with Gleason score 6.

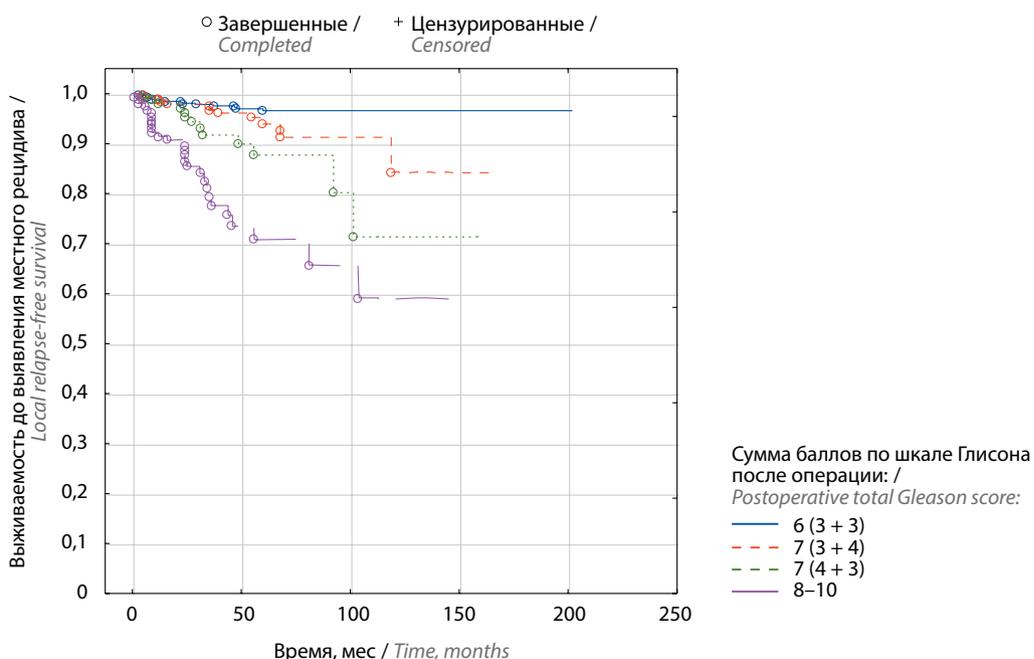


Рис. 3. Выживаемость до выявления местного рецидива в группах больных, стратифицированных в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования

Fig. 3. Local relapse-free survival in patients stratified by Gleason score estimated at routine morphological examination

94,1 ± 1,9 и 84,3 ± 7,1 % соответственно. В группах пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 и 7 (3 + 4) различия показателей выживаемости до выявления местного рецидива статистически недостоверны ($p = 0,12$). В группе больных с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) выживаемость без местного рецидива за 5 и 10 лет составила 87,6 ± 3,9 и 71,4 ± 10,9 % соответственно ($p < 0,00001$). В группе больных с дифференцировкой

опухоли по шкале Глисона 8–10 данные показатели составили только 70,7 ± 5,5 и 59,2 ± 8,9 % соответственно ($p < 0,00001$) (см. рис. 3).

Наличие ПХК также было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском выявления местного рецидива. Так, в группе больных с наличием ПХК при последующем наблюдении местный рецидив верифицирован в 76 (59,4 %) случаях, в то время

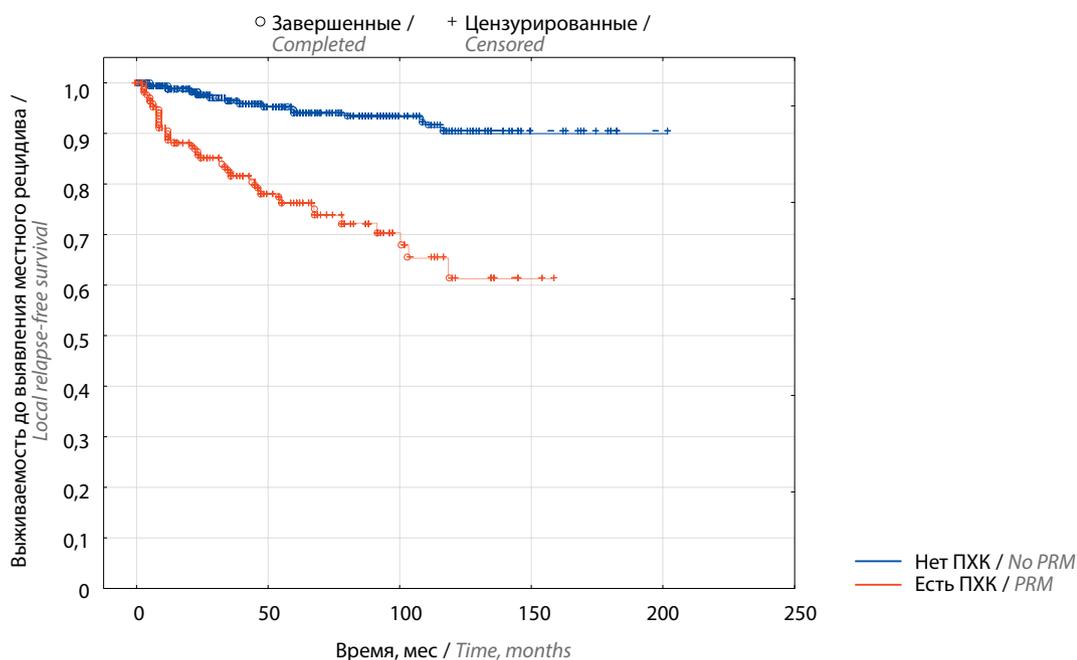


Рис. 4. Выживаемость до выявления местного рецидива в группах больных, стратифицированных с учетом наличия положительного хирургического края (ПХК)

Fig. 4. Local relapse-free survival in patients stratified by the presence of positive resection margin (PRM)

как в группе пациентов с отсутствием ПХК – только в 52 (40,6 %) ($p = 0,003$; χ^2). Выживаемость больных до развития местного рецидива также статистически значимо различалась в группах больных с наличием и отсутствием ПХК по результатам планового морфологического исследования (рис. 4).

Таким образом, в группе больных без ПХК 5-летняя выживаемость без признаков местного рецидива составила $94,5 \pm 0,8$ %, 10-летняя – $89,9 \pm 2,1$ %. В группе больных с наличием ПХК данные показатели составили $76,1 \pm 3,4$ и $60,9 \pm 6,3$ % соответственно ($p < 0,00001$).

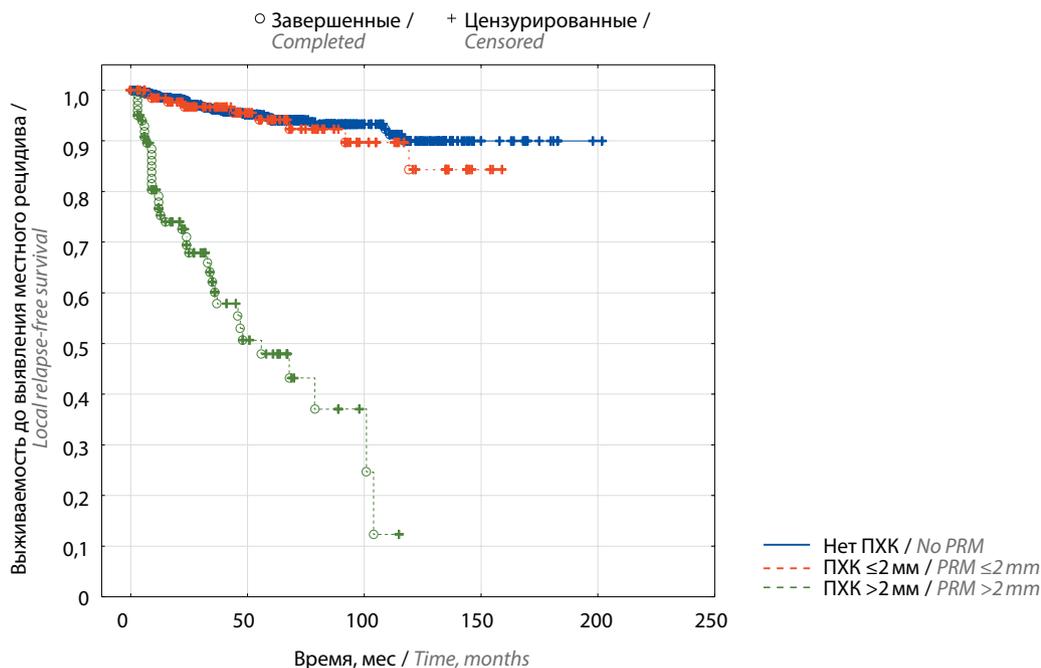


Рис. 5. Выживаемость до выявления местного рецидива в подгруппах больных, стратифицированных в зависимости от протяженности положительного хирургического края (ПХК)

Fig. 5. Local relapse-free survival in patients stratified by the length of positive resection margin (PRM)

Для более детального анализа группы больных с наличием ПХК с учетом рисков выявления подтвержденного местного рецидива мы дополнительно стратифицировали данную когорту на подгруппы в зависимости от протяженности ПХК. В 1-ю подгруппу включены пациенты с протяженностью ПХК ≤ 2 мм, во 2-ю — больные с протяженностью ПХК > 2 мм. Сравнение времени до развития местного рецидива в данных 2 подгруппах проведено с контрольной группой пациентов с отсутствием ПХК. Время до развития местного рецидива в когортах больных, стратифицированных с учетом наличия ПХК и его протяженности, представлено на рис. 5.

На рис. 5 видно, что непротяженный ПХК (≤ 2 мм) статистически значимо не был ассоциирован с увеличением риска выявления местного рецидива и сроков до его обнаружения по сравнению с группой пациентов с отсутствием ПХК. Так, 5-летняя выживаемость без верифицированного местного рецидива в группе больных с отсутствием ПХК составила $94,5 \pm 0,8$ %, 10-летняя — $89,9 \pm 2,1$ %; в подгруппе больных с непротяженным ПХК (≤ 2 мм) — $94,1 \pm 2,4$ и $84,3 \pm 6,3$ % соответственно ($p = 0,7$). Медиана выживаемости без признаков местного рецидива в данных группах больных не достигнута. В то же время наличие протяженного ПХК (> 2 мм) по результатам планового морфологического исследования достоверно приводило к увеличению количества случаев выявленного

местного рецидива и сокращению сроков до его возникновения. Так, в подгруппе больных с ПХК > 2 мм за 5 лет без местного рецидива живы $47,9 \pm 6,8$ % пациентов, за 10 лет — только $12,3 \pm 10,5$ % ($p < 0,00001$). Медиана выживаемости без признаков местного рецидива в данной подгруппе больных составила только 46,2 мес, у большинства пациентов местный рецидив реализовался в течение первых 2 лет от момента проведенной операции.

Таким образом, при наличии ПХК вероятность местного рецидива возрастала в 5,25 раза, а большая протяженность ПХК (длина > 2 мм) ассоциировалась с увеличением риска развития местного рецидива в 3,73 раза.

Номограмма для прогнозирования вероятности развития местного рецидива при положительном хирургическом крае резекции

Протяженность ПХК по данным многофакторного анализа наиболее значимо ассоциировалась с вероятностью развития местного рецидива.

Точность математической модели, построенной на основе пред- и послеоперационных факторов прогноза, составляет около 93 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,9392; $p < 0,005$), чувствительность — 0,99438, специфичность — 0,94545 (рис. 6, 7). Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 3.

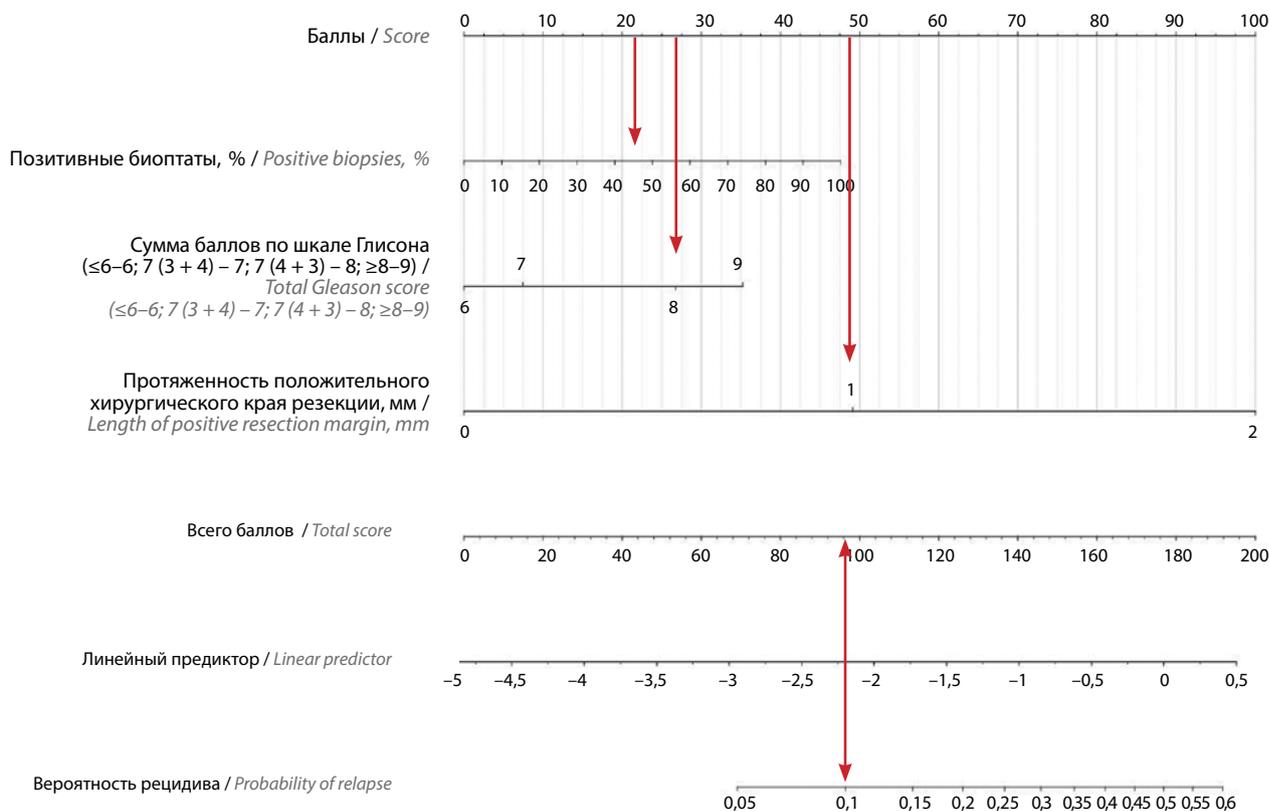


Рис. 6. Номограмма прогнозирования вероятности местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции
 Fig. 6. Nomogram for predicting local recurrence in case of positive resection margin

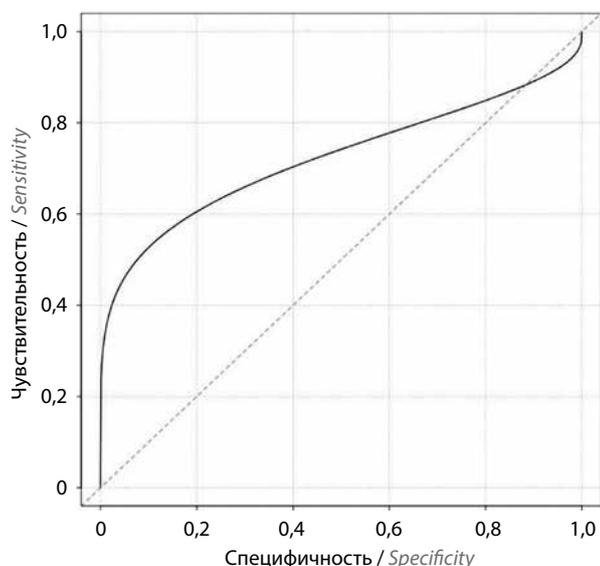


Рис. 7. Площадь под ROC-кривой для номограммы прогнозирования вероятности местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции
 Fig. 7. Area under the ROC curve for the nomogram predicting local recurrence in case of positive resection margin

Уравнение гиперплоскости для номограммы:

$$Y = -4,8299 + 0,0130 \times X1 + X2 + X3.$$

Вероятность развития местного рецидива рассчитывается по формуле:

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

где Y – линейный предиктор на номограмме. Полученное значение от 0 до 1 соответствует вероятности развития рецидива от 0 до 100 %.

Для того чтобы рассчитать вероятность развития местного рецидива по номограмме, необходимо суммировать баллы для каждого фактора прогноза, провести прямую вертикальную линию от суммы баллов к вероятности события, где значение 1 соответствует 93 %.

Клинический пример. У пациента по данным биопсии выявлено 45 % позитивных биоптатов, 7 (4 + 3) баллов по шкале Глисона по результатам планового патоморфологического исследования, протяженность положительного хирургического края 2 мм. В сумме получается около 97 баллов, что соответствует примерно 10 % вероятности развития местного рецидива с точностью прогноза 93 %.

Таблица 3. Значения параметров для номограммы прогнозирования вероятности местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции

Table 3. Nomogram parameters for predicting local recurrence in case of positive resection margin

Значение Value	Параметр Parameter
X1	0–100 Процент позитивных биоптатов Proportion of positive biopsy samples
X2	0 Сумма баллов по шкале Глисона 6 Total Gleason Score 6
	0,2027 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	0,7299 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	0,9611 Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Total Gleason Score ≥ 8
X3	0 Отсутствие положительного хирургического края No positive resection margin
	1,3417 Длина положительного хирургического края ≤ 2 мм Length of positive resection margin ≤ 2 mm
	2,7297 Длина положительного хирургического края > 2 мм Length of positive resection margin > 2 mm

Заключение

Таким образом, протяженный ПХК > 2 мм ассоциирован с высоким риском возникновения местного рецидива. Пациенты с наличием данного неблагоприятного прогностического фактора нуждаются в проведении дополнительных методов терапии, в частности дистанционной лучевой терапии на ложе предстательной железы, для снижения вероятности развития рецидива. Кроме этого, по результатам нашего исследования, от назначения адьювантной дистанционной лучевой терапии на ложе предстательной железы после проведенного хирургического лечения могут иметь потенциальную пользу больные с наличием агрессивных опухолей с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) и выше, а также с наличием экстракапсулярной экстензии опухоли за пределы капсулы предстательной железы. Номограмма прогнозирования вероятности местного рецидива у пациентов с наличием ПХК резекции имеет высокую точность прогноза и может быть использована для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Электронная версия номограмм «Номограммы Ньюшко. Рак простаты»[®] доступна в AppStore[®] и PlayMarket[®] для бесплатной загрузки и установки на мобильное устройство и может функционировать на планшетах или смартфонах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. Bill-Axelsson 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. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V. Scikit-learn: machine learning in python. *JMLR* 2011;12:2825–30.
7. CamDavidsonPilon/lifelines: v0.21.0. (2019) Available at: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.2638135>
8. 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.Rproject.org/package=survival>.
9. Therneau T.M., Grambsch P.M. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer, 2000.
10. Venables W.N., Ripley B.D. Modern applied statistics with S. 4th edn. New York: Springer, 2002. Available at: <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>.
11. Fox J., Weisberg S. An R companion to applied regression. 3rd edn. Sage Publications, 2019. Available at: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>.
12. Wickham H. ggplot2: elegant graphics for data analysis. New York: Springer, 2016. Available at: <https://ggplot2.tidyverse.org>.
13. 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;
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;
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.
Funding. 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: 27.02.2022. **Принята к публикации:** 22.03.2022.
Article submitted: 27.02.2022. **Accepted for publication:** 22.03.2022.