



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

С. А. Рева^{1✉}, А. В. Арнаутов¹, О. А. Клиценко², С. Б. Петров¹

1. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

2. СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ sgreva79@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния факторов риска рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после радикального хирургического лечения на неблагоприятное течение рецидива заболевания с формированием из совокупности наиболее значимых факторов модели, отражающей вероятность наступления рецидива.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ клинических, патоморфологических и периоперационных параметров 803 больных раком предстательной железы (РПЖ), которым выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии. Средствами логистической регрессии была построена модель оценки риска рецидива для пациентов с РПЖ, в которую вошли 7 показателей, один из которых количественный (время между биопсией и началом лечения) и шесть категориальных (группа градации ISUP, cT, cN+, позитивный хирургический край, уровень простатического специфического антигена (ПСА) после операции, pN+). Построение логистической регрессионной модели заключалось в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения $y = \exp(\Psi) / (1 + \exp(\Psi))$.

Результаты. Определив коэффициенты для каждого из показателей, получено Ψ для оценки риска рецидива $\Psi = 0,485 \times X1 + 1,937 \times X2 + 0,789 \times X3 + 3,229 \times X4 + 0,443 \times X5 + 0,880 \times X6 + 0,015 \times X7 - 6,65$. В формуле каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора и является положительными. Таким образом, каждый из факторов модели увеличивает общий риск рецидива. Качество полученной модели определено показателем хи-квадрат = 284,3; $p < 0,001$; OR = 28,45. Чувствительность данной модели составила 86,6 %, специфичность – 81,5 %, диагностическая точность – 82,7 %.

Заключение. Построенная модель позволяет оценить вероятность рецидива после радикального лечения (РПЭ) больных раком предстательной железы в зависимости от степени выраженности набора предиктивных факторов прогноза положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного при $y \leq 0,5$, таких как группа градации ISUP, местная распространённость заболевания, клинически определяемое поражение лимфатических узлов, позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 мес. после операции более 0,09 нг/мл, наличие региональных метастазов, а также время между биопсией и началом лечения.

Ключевые слова:

онкология, рак предстательной железы, биохимический рецидив, прогнозирование, безрецидивная выживаемость

Для корреспонденции:

Рева Сергей Александрович – к.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ Урологии, ассистент кафедры онкологии ФПО, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Адрес: 198332, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: sgreva79@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Рева С. А., Арнаутов А. В., Клиценко О. А., Петров С. Б. Прогностическая значимость логистической регрессионной модели для оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 96-105.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-9>

Статья поступила в редакцию 15.07.2022; одобрена после рецензирования 07.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Рева С. А., Арнаутов А. В., Клиценко О. А., Петров С. Б., 2022

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LOGISTIC REGRESSION MODEL FOR ASSESSING THE RISK OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

S. A. Reva^{1✉}, A. V. Arnautov¹, O. A. Klitsenko², S. B. Petrov¹

1. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

2. Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

✉ sgreva79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. The study's objective is to investigate the influence of risk factors for recurrence of prostate cancer (PCa) after radical surgical treatment on the unfavourable course of recurrence of the disease with the formation of a set of the most significant factors of a model that reflects the likelihood of relapse.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical, pathomorphological and perioperative parameters of 803 patients with PCa after radical prostatectomy was carried out. By means of logistic regression, a model for assessing the risk of recurrence for patients with prostate cancer was built, which included 7 indicators, one of which was measured by quantity (time between biopsy and start of treatment) and six categorical ones (ISUP grade group, cT, cN+, positive surgical margin, PSA level after surgery, pN+). The construction of a logistic regression model consisted in obtaining a characteristic of the logistic function Ψ for the standard equation $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$.

Results. Substituting the coefficients obtained for each of the indicators, we obtain Ψ to assess the risk of relapse $\Psi = 0.485 \times X1 + 1.937 \times X2 + 0.789 \times X3 + 3.229 \times X4 + 0.443 \times X5 + 0.880 \times X6 + 0.015 \times X7 - 6.65$. In the resulting formula, each of the regression coefficients describes the size of the contribution of the corresponding factor. In our case, all regression coefficients were positive, which means that this factor increases the overall risk of relapse. The quality of the resulting model is determined by the chi-square = 284.3; $p < 0.001$; OR = 28.45. The sensitivity of this model was 86.6 %, specificity 81.5 %, diagnostic accuracy 82.7 %.

Conclusion. This model makes it possible to obtain the probability of recurrence after radical prostatectomy depending on the severity of a specific set of predictive signs (a positive effect is predicted for $y > 0.5$, a negative one for $y \leq 0.5$) and the degree of influence of one or a group of predictive signs on the likelihood of relapse, such as the ISUP grade group, locally advanced disease, clinically detectable lymph node lesion, positive surgical margin, PSA level of more than 0.09 ng/ml 1 month after surgery, the presence of regional metastases and the time between biopsy and the start of treatment.

Keywords:

oncology, prostate cancer, biochemical recurrence, prognosis, relapse-free survival

For correspondence:

Sergey A. Reva – Cand. Sci. (Med.), head of the department of oncology No. 6 (of andrology and oncurology), Research Institute of Urology, assistant of the department of oncology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Address: 6-8 Lva Tolstogo street, Saint-Petersburg 198332, Russian Federation.

E-mail: sgreva79@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Reva S. A., Arnautov A. V., Klitsenko O. A., Petrov S. B. Prognostic significance of the logistic regression model for assessing the risk of recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 96-105. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-9>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные возможности радикального лечения неметастатического рака предстательной железы, у значительного количества пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) и лучевой терапии (ЛТ) отмечается рецидив заболевания, проявляющийся ростом простатического специфического антигена (ПСА) (биохимический рецидив (БХР)) и/или появлением клинических очагов [1].

Идеи о возможности прогнозирования рецидива развиваются более 20 лет. Изначально они были основаны на лабораторных (уровень ПСА), физикальных (данные ПРИ) и морфологических (степень дифференцировали опухоли) параметрах [2; 3]. Ранние работы показали, что модель с комплексным включением наиболее значимых показателей с большей вероятностью прогнозирует риск прогрессирования по сравнению с отдельными параметрами [4; 5].

Современные методы лучевой диагностики приводят к появлению новых номограмм. Так, Di Taroni E. и соавторы использовали мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) в качестве основного метода прогноза метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 742 пациентов, получивших впоследствии лечение в объеме РПЭ с расширенной тазовой лимфоденэктомией (РТЛАЭ). По данным патоморфологического исследования 149 из них (20 %) имели стадию N1. Мультивариантная логистическая регрессионная модель показала, что уровень ПСА (OR: 1,03; $P = 0.001$), категория ISUP (OR: 1,33; $P = 0.001$), процент позитивных биопсийных столбиков (OR: 1,01; $P = 0.01$) и балл вероятности наличия экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ были ассоциированы с большей вероятностью метастазов в лимфоузлы. Номограмма, основанная на указанных признаках с оценкой экстракапсулярной экстензии показала себя эффективным способом выявить регионарные метастазы с вероятностью 81 %, что превышает показатель номограммы Briganti (74 %) [6].

Таким образом, на сегодняшний день понятно, что «классические» критерии, предложенные более 20 лет назад, не соответствуют современным требованиям ввиду большого разброса результатов лечения у схожих по клиническим характеристикам пациентов. Это требует отбора новых факторов риска прогрессирования и разработки новых номограмм, позволяющих с большей точностью прогнозировать результаты хирургического и комплексного лечения.

Цель исследования: формирование из совокупности наиболее значимых факторов риска рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после радикального хирургического лечения модели, отражающей

вероятность наступления рецидива, а также анализ результативности построенной логистической регрессионной модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ результатов лечения 812 пациентов с РПЖ, которым выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии.

Критерии включения

У всех пациентов, включённых в анализ, был выявлен локализованный или местнораспространенный рак предстательной железы. Стадирование проводилось в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU). Критериями включения в исследование являлись наличие патоморфологически верифицированной аденокарциномы простаты, локализованный или местно-распространенный характер процесса (отсутствие регионарных и отдаленных метастазов), отсутствие в анамнезе противоопухолевой терапии, проводимой по поводу рака простаты, возраст пациента до 75 лет, ожидаемая продолжительность жизни на момент выполнения операции > 10 лет, отсутствие активной сопутствующей патологии, полная информация о клиническом стадировании, лечебном этапе, результатах патоморфологического исследования биопсийного и послеоперационного материала, данные послеоперационного наблюдения в течение как минимум одного года. Из исследования исключены пациенты с метастатическим (отдаленные метастазы и/или поражение регионарных лимфоузлов) процессом, а также получившие с момента постановки диагноза до РПЭ лучевую терапию или системное лечение (гормональную, химиогормональную терапию).

Обследование до операции и стадирование

На этапе консультирования после обследования все пациенты были проинформированы с взятием согласия, что диагностика распространённости процесса и коррекция сопутствующей патологии при необходимости может потребовать больше времени и увеличить интервал времени (ИВ) до выполнения операции. Тактика и конфиденциальность данных соответствовали принципам Хельсинкской декларации. Стадирование и стратификация по группам риска прогрессирования проводилось на основании объективного обследования (включая пальцевое ректальное исследование), лабораторных показателей (ПСА), данных биопсии (выполнялась под трансректальным ультразвуковым контролем, взятием обычно 12–16 столбиков ткани из обеих долей простаты, семенных пузырьков) согласно системы классификации Международной школы уропатологов (ISUP, International Society of Urological

Pathology) пересмотров 2005, 2014 годов, данных лучевой диагностики (МРТ таза, КТ грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфия).

ИВ считалось количество суток между выполнением биопсии простаты и выполнением РПЭ. В зависимости от ИВ, пациенты были разделены на группы: получившие хирургическое лечение в течение 30 дней, в промежутках между 30 и 90 дней и более 90 дней.

Хирургическое лечение и патоморфологическая оценка препарата

Всем пациентам планировалось выполнение лапароскопической радикальной простатэктомии (удаление предстательной железы, семенных пузырьков). Оценка вероятности наличия региональных метастазов проводилось по ранее предложенным номограммам [7]. В случае получения результата, превышающего 5 %, в ходе операции выполнялась двухсторонняя расширенная лимфоденэктомия (ЛАЭ) в ранее описанном объеме [8; 9]. Каждое оперативное вмешательство проводилось одним из хирургов, участвующих в исследовании, каждый из которых обладал опытом выполнения лапароскопической радикальной простатэктомии согласно рекомендациям [10]. Патоморфологическая оценка материала проводилась после биопсии простаты и после простатэктомии.

Режим наблюдения и оценки эффективности лечения

Уровень общего ПСА оценивался до начала лечения, далее – ежемесячно до хирургического лечения, после него – через 1 мес., далее – каждые 3 мес. до 2 лет, далее – каждые 6 месяцев. Биохимическим рецидивом (БХР) считалось выявление уровня ПСА 0,2 нг/мл и более после простатэктомии.

Влияние времени с момента биопсии до радикальной простатэктомии оценивалось по разнице между группами неблагоприятных послеоперационных патоморфологических характеристик (положительный хирургический край (ПХК), местная распространенность, сумма Глисона 8 и выше, метастатическое поражение региональных лимфоузлов), выживаемости без БХР, раковоспецифической (PCB) и общая выживаемости (OB).

Построение модели

Для выявления факторов, влияющих на рецидивирование в мультифакторном регрессионном анализе проведен анализ клинических, патоморфологических и периоперационных данных. Средствами логистической регрессии была построена модель оценки риска рецидива для пациентов с РПЖ, в которую вошли 7 показателей, один из которых количественный (время между биопсией и началом лечения) и шесть категориальных (группа градации ISUP в биопсийном материале, cT, cN+, позитивный хирургический край, уровень ПСА после операции, pN+).

Построение логистической регрессионной модели заключалось в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения $y = \exp(\Psi) / (1 + \exp(\Psi))$. Согласно формуле, логистическая функция определяется как $\Psi = A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + A_3 \times X_3 + A_4 \times X_4 + A_5 \times X_5 + A_4 \times X_6 + A_5 \times X_7 + B$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В окончательный анализ вошли 815 пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение по поводу локализованного или местнораспространенного РПЖ, из которых интервал времени от биопсии до радикального лечения был известен у 812 больных. Медиана наблюдения за пациентами составила 61 мес.

Всего за время наблюдения развитие БХР было отмечено у 179 (22,3 %) пациентов. Клинические, патоморфологические и послеоперационные характеристики этих пациентов в сравнении с теми, у кого развития рецидива не отмечено, представлены в таблице 1.

В построении модели средствами логистической регрессии из представленных в таблице данных значимое влияние на прогнозирование БХР оказали такие качественные параметры как группа градации ISUP, клиническая оценка местной распространённости (> cT2c), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (cN+), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 мес. после операции (более 0,09 нг/мл), наличие региональных метастазов (pN+).

Кроме того, критерием, оказавшим влияние на вероятность развития БХР оказался один количественный признак – время между биопсией и началом лечения, взаимосвязь которого оценена отдельно и представлена в таблице 2.

Суть логистической регрессионной модели заключается в получении характеристик логистической функции Ψ . Построенная модель позволяет оценить вероятность рецидива после РПЭ в зависимости от степени выраженности набора предиктивных факторов (прогноз положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного при $y \leq 0,5$) и степени влияния одного или группы предиктивных факторов (таблица 3), в том числе и в процентах, на вероятность наступления биохимического рецидива. Логистическая функция выглядит следующим образом: $\Psi = A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + A_3 \times X_3 + A_4 \times X_4 + A_5 \times X_5 + A_4 \times X_6 + A_5 \times X_7 + B$.

Используя коэффициенты из таблицы № 3, получим Ψ для оценки риска рецидива после радикальной простатэктомии: $\Psi = 0,485 \times X_1 + 1,937 \times X_2 + 0,789 \times X_3 + 3,229 \times X_4 + 0,443 \times X_5 + 0,880 \times X_6 + 0,015 \times X_7 - 3,65$.

Каждый коэффициент описывает вклад конкретного фактора. В случае положительного значения коэффициента регрессии фактор увеличивает риск

изучаемого исхода при его увеличении. Если же коэффициент отрицательный – этот фактор обратно пропорционально уменьшает риск наступления события. В нашем случае все коэффициенты были положительными.

Оценка качества полученной модели: хи-квадрат = 284,3; $p < 0,001$; OR = 28,45. Свойства полученной модели представлены в таблице 4.

Для оценки риска рецидива после радикального лечения, требуется рассчитать Ψ (ось абсцисс), учиты-

вая имеющиеся данные (X1–X7). Далее определить вероятность изучаемого события (ось ординат) по логистической кривой $y = \exp(\Psi) / (1 + \exp(\Psi))$.

Пороговые значения логистической функции Ψ для определения риска рецидива:

$\Psi < -2,94$ – риск не превышает 5 %;

$\Psi < 0$ – риск не превышает 50 %;

$\Psi > 0$ – риск превышает 50 %;

$\Psi > 2,94$ – риск превышает 95 %.

Таблица 1. Сравнение клинических характеристик пациентов с рецидивом и без него
Table 1. Comparison of clinical characteristics of patients with and without relapse

Показатель / Indicator	Без рецидива / Without relapse (n = 633)	С рецидивом / With relapse (n = 179)	P-value
Возраст (лет) (медиана, IQR) / Age (years) (median, IQR)	64,0 (60,0–68,0)	63,0 (58,0–68,0)	0,02
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (медиана, IQR) / PSA at diagnosis, ng/ml (median, IQR)	10,0 (6,7–15,0)	14,2 (9,1–25,0)	< 0,0001
Степень дифференцировки ISUP по данным биопсии / Degree of differentiation of ISUP according to biopsy data			
ISUP1, n (%)	409 (64,6)	58 (32,3)	< 0,0001
ISUP2, n (%)	134 (21,2)	47 (26,3)	
ISUP3, n (%)	50 (7,9)	27 (15,1)	
ISUP4, n (%)	37 (5,8)	37 (20,8)	
ISUP5, n (%)	3 (0,5)	10 (5,5)	
Клиническая стадия (cTNM) / Clinical stage (cTNM)			
< T2b, n (%)	317 (50,1)	39 (21,8)	< 0,0001
T2c, n (%)	239 (37,8)	72 (40,2)	0,6101
T3a, n (%)	56 (8,8)	33 (18,4)	0,0005
> T3b, n (%)	21 (3,3)	35 (19,6)	< 0,0001
cN+, n (%)	7 (1,1)	23 (12,8)	< 0,0001
Наличие региональных метастазов / The presence of regional metastases (pN+), n (%)	35 (5,6)	53 (29,6)	< 0,0001
Положительный хирургический край / Positive Surgical Edge (R+)	93 (14,7)	51 (28,5)	< 0,0001
ПСА через 1 месяц после операции, нг/мл (медиана, IQR) / PSA 1 month after surgery, ng/ml (median, IQR)	0,008 (0,001–0,06)	0,13 (0,09–0,18)	< 0,0001

Примечание: ПСА – простатспецифический антиген; ISUP – International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов; IQR – интерквартильный интервал.

Note: PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology, International Society of Urologists; IQR – interquartile range.

Таблица 2. Характеристики времени между биопсией и началом лечения
Table 2. Characteristics of the time between the biopsy and the start of treatment

Показатель / Indicator	Характеристики / Characteristics	Без рецидива / Without relapse (n = 633)	С рецидивом / With relapse (n = 179)	P-value
Время между биопсией и началом лечения (количество дней) / Time between biopsy and start of treatment (number of days)	M ± s.d	61,58 ± 35,55	82,17 ± 45,86	P = 0,001
	min ÷ max	10 ÷ 179	12 ÷ 180	
	Me (LQ; UQ)	54 (36;76)	71 (41;118)	

Таблица 3. Комплекс модельных характеристик для оценки риска рецидива пациентов с РПЖ посредством логистической регрессии
Table 3. A set of model characteristics for assessing the risk of recurrence of patients with PCa through logistic regression

Параметры модели / Model parameters	Обозначение переменных / Designation of variables	Величина коэффициентов / The value of the coefficients A1 – A7	Ранг прогностической значимости / Rank of predictive significance
Степень дифференцировки ISUP по данным биопсии / Degree of differentiation of ISUP according to biopsy data	X1	0,485	3
Подозрение на наличие региональных метастазов / Suspicion of the presence of regional metastases (cN+)	X2	1,937	4
Положительный хирургический край / Positive surgical edge	X3	0,789	7
ПСА через 1 мес. после операции / EngPSA in a month after surgery	X4	3,229	6
cT стадия / cT stage	X5	0,443	5
pN+	X6	0,880	2
Время от биопсии до операции / Time from biopsy to surgery	X7	0,015	1
Свободный член / Free member	B	-3,65	n/a

Примечание: ПСА – простатспецифический антиген; ISUP – International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов; IQR – интерквартильный интервал.
 Note: PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology, International Society of Urologists; IQR – interquartile range.

Таблица 4. Основные свойства модели оценки риска рецидива рака простаты после РПЭ
Table 4. Main properties of the model for assessing the risk of recurrence of prostate cancer after RPE

Свойство модели / Model features	%
Чувствительность / Sensitivity	86,6
Специфичность / Specificity	81,5
Прогностичность положительного результата / Positive predictive value	58,3
Прогностичность отрицательного результата / Negative predictive value	95,3
Диагностическая точность / Diagnostic accuracy	82,7

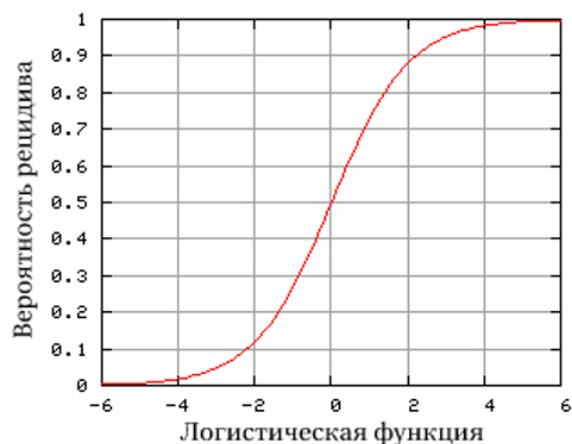


Рис. 1. ROC анализ. Логистическая кривая оценки вероятности рецидива после РПЭ.

Fig. 1. ROC analysis. Logistic curve for estimating the probability of relapse after RPE.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на современный прогресс в понимании патогенеза РПЖ и внедрение новых маркеров, наиболее признанными критериями установления высокого риска до сих пор остаются степень местной распространенности, сумма Глисона и уровень простат-специфического антигена. Проведённые ранее исследования показали, что пациенты с указанными неблагоприятными факторами более склонны к прогрессированию, метастазированию и смерти от заболевания [11–13].

Более 20 лет назад возникла идея комбинировать признаки с целью формирования единой модели для прогнозирования различных онкологических исходов. Наиболее широко валидированные и часто используемые с этой целью – номограммы Partin AW и Kattan MW. В одном из наиболее крупных по количеству набранных пациентов ($n = 996$) и длительном по продолжительности наблюдения за ними (медиана – 37 мес.) анализе Kattan MW и соавторов, выживаемость без БХР в течение 7 лет составила 73 %; при этом прогностическая точность номограммы, предложенной авторами, составила 89 % [5]. Еще большая группа (4133 пациента) в анализе Partin AW и соавторов была оценена на предмет выявления неблагоприятных характеристик после выполнения РПЭ [14]. Полученная в результате оценки данных номограмма показала возможность прогноза патоморфологической стадии в целом в 72,4 % случаев, а отдельных показателей – от 60 % (вероятность распространения опухоли за капсулу простаты) до 82,9 % (вероятность наличия метастазов в региональных лимфоузлах). Оригинальные версии номограмм продолжают развиваться в сторону увеличения их диагностической ценности. Так, валидация оригинальной номограммы D'Amico AV с целью улучшения ее прогностической ценности привела к появлению такого важного критерия оценки результатов лечения как процент положительных биопсийных столбиков [15]. Процент позитивных биоптатов (наряду с предоперационным уровнем ПСА и агрессивностью опухоли) показан значимым предиктором прогрессирования при анализе результатов хирургического лечения 1510 больных с клинически локализованным РПЖ, в ходе которого Gancarczyk KJ и соавторы установили эти факторы (точность номограммы – 83 %) как наиболее важные в плане последующего выявления экстракапсулярной экстензии (pT3a) и инвазии семенных пузырьков (pT3b) [16]. В плане улучшения вероятности прогнозирования БХР, расширенная версия номограммы Kattan MW (2009 г.) показала диагностическую ценность, превышающую оригинальную – 79 % [17].

Дальнейшее развитие систем прогнозирования БХР привело к появлению номограмм с потенциально

большей диагностической ценностью – CAPRA-S (AUC 0,77) [18], номограмма DPC (AUC 0,74) [19] и номограмма Briganti A (AUC 0,86) [20].

Несмотря на высокую прогностическую ценность существующих методов прогнозирования исхода лечения больных РПЖ, в том числе и высокого риска, в последние годы регулярно осуществляются попытки улучшить номограммы за счет уже имеющихся и появляющихся лабораторных показателей, методов лучевой диагностики, патоморфологических критериев и прочего.

В отечественной литературе наиболее высокую прогностическую ценность показала номограмма, предложенная недавно по результатам обследования и лечения 2255 пациентов. Прогностическая ценность развития БХР у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0) по результатам планового морфологического исследования составила 71 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) [21].

В нашей работе мы проанализировали ранее не оцениваемые данные, такие как уровень общего ПСА через месяц после радикальной простатэктомии и время между биопсией и началом лечения, которые потенциально могут оказать влияние на время развития БХР. В ходе анализа выявлено, что вероятность рецидива после радикального лечения прямо пропорционально зависит от значений входящих в полученное уравнение факторов.

Среди недостатков проведенного нами исследования можно отметить относительно небольшую группу больных, включённых в построение данной модели и малое количество пациентов с биохимическим рецидивом. Кроме того, некоторые факторы, ранее признанные влияющими на частоту развития БХР (например, количество позитивных биопсийных столбиков), не были учтены в нашем анализе. В заключение стоит сказать, что полученные нами результаты требуют валидации для подтверждения диагностической ценности представленной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на указанные недостатки, полученная модель позволяет с высокой точностью определить вероятность рецидива после радикального лечения рака предстательной железы в зависимости от выраженности набора предиктивных факторов, таких как группа градации ISUP, местная распространённость заболевания ($> cT2c$), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (cN+), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 месяц после операции более 0,09 нг/мл, наличие региональных метастазов (pN+), время между биопсией и началом лечения, и оценить степень влияния этих признаков на вероятность наступления рецидива.

Список источников

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
2. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–974. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
3. Каприн А. Д., Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Скрининг рака предстательной железы на основе многофакторного анализа. *Вестник медицинского института “РЕАВИЗ”: реабилитация, врач и здоровье*. 2014;(4(16));38–42.
4. Morlacco A, Modonutti D, Motterle G, Martino F, Dal Moro F, Novara G. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):980. <https://doi.org/10.3390/jcm10050980>
5. Ondracek RP, Kattan MW, Murekeyisoni C, Yu C, Kauffman EC, Marshall JR, et al. Validation of the Kattan Nomogram for Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Nov;14(11):1395–1401. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0149>
6. Di Trapani E, Luzzago S, Peveri G, Catellani M, Ferro M, Cordima G, et al. A novel nomogram predicting lymph node invasion among patients with prostate cancer: The importance of extracapsular extension at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urol Oncol* 2021 Jul;39(7):431.e15–431.e22. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.040>
7. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell’Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):632–640. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.049>
8. Рева С. А., Носов А. К., Король В. Д., Арнаутов А. В., Зятчин И. В., Беркут М. В. и др. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;(3):36–42. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42>
9. Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я., Крашенинников А. А., Воробьев Н. В., Сафронова Е. Ю., Калпинский А. С. и др. Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2018;7(1):4–13. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018714-13>
10. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):119–125. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00030>
11. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010; Nov;116(22):5226–5234. <https://doi.org/10.1002/cncr.25456>
12. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2016;(4):68–76.
13. Абоян И. А., Бадьян К. И., Грачев С. В., Галстян А. М., Лемешко С. И., Павлов Д. С. Рак предстательной железы: Актуальные вопросы стадирования и прогнозирования. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;(3):51–55.
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, 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 May;277(18):1445–1451.
15. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000 Apr;55(4):572–577. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00479-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00479-3)
16. Gancarczyk KJ1, Wu H, McLeod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, et al. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. *Urology*. 22003 Mar;61(3):589–595. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02287-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02287-2)
17. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FG, Cronin AM, Eastham JA, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 2009 Mar;115(5):1005–1010. <https://doi.org/10.1002/cncr.24083>
18. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer*. Nov;117(22):5039–5046. <https://doi.org/10.1002/cncr.26169>
19. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(4):371–376. <https://doi.org/10.1038/pcan.2008.18>
20. Chun FK, Graefen M, Briganti A, Gallina A, Hopp J, et al. Initial biopsy outcome prediction – head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network. *Eur Urol*. 2007 May;51(5):1236–1240; discussion 1241–1243. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.021>

21. Нюшко 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. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110>

References

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–974. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
3. Kaprin AD, Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer screening based on multivariate analysis. *Bulletin of the medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*. 2014;(4(16));38–42. (In Russ.).
4. Morlacco A, Modonutti D, Motterle G, Martino F, Dal Moro F, Novara G. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):980. <https://doi.org/10.3390/jcm10050980>
5. Ondracek RP, Kattan MW, Murekeyisoni C, Yu C, Kauffman EC, Marshall JR, et al. Validation of the Kattan Nomogram for Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Nov;14(11):1395–1401. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0149>
6. Di Trapani E, Luzzago S, Peveri G, Catellani M, Ferro M, Cordima G, et al. A novel nomogram predicting lymph node invasion among patients with prostate cancer: The importance of extracapsular extension at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urol Oncol* 2021 Jul;39(7):431.e15–431.e22. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.040>
7. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):632–640. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.049>
8. Reva SA, Nosov AK, Korol VD, Arnautov AV, Zyatchin IV, Berkut MV, et al. Results of treatment of patients with high-risk prostate cancer: multicenter analysis. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;(3):36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42>
9. Nyushko KM, Alekseev BYa, Krasheninnikov AA, Vorobyev NV, Safronova EYu, Kalpinsky AS, et al. Surgical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer: results of a monocentric study. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(1):4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2018714-13>
10. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):119–125. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00030>
11. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010; Nov;116(22):5226–5234. <https://doi.org/10.1002/cncr.25456>
12. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2016;(4):68–76. (In Russ.).
13. Aboyan IA, Badyan KI, Grachev SV, Galstyan AM, Lemeshko SI, Pavlov DS. Prostate cancer: current issues staging and prognostication. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016;(3):51–55. (In Russ.).
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, 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 May;277(18):1445–1451.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000 Apr;55(4):572–577. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00479-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00479-3)
16. Gancarczyk KJ1, Wu H, McLeod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, et al. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. *Urology*. 22003 Mar;61(3):589–595. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02287-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02287-2)
17. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FG, Cronin AM, Eastham JA, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 2009 Mar;115(5):1005–1010. <https://doi.org/10.1002/cncr.24083>
18. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer*. Nov;117(22):5039–5046. <https://doi.org/10.1002/cncr.26169>
19. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(4):371–376. <https://doi.org/10.1038/pcan.2008.18>

20. Chun FK, Graefen M, Briganti A, Gallina A, Hopp J, et al. Initial biopsy outcome prediction – head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network. *Eur Urol*. 2007 May;51(5):1236–1240; discussion 1241–1243.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.021>

21. Nyushko KM, Perepukhov VM, Gavrilova VD, Alekseev BYa. Nomograms for predicting the risk of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after surgery. *Cancer Urology*. 2021;17(4):100–110. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-100-110>

Информация об авторах:

Рева Сергей Александрович[✉] – к.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ Урологии, ассистент кафедры онкологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>, SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Арнаутв Александр Валерьевич – врач–уролог онкологического отделения № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ Урологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>

Клиценко Ольга Анатольевна – к.б.н., доцент кафедры педагогики, философии и права, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>, SPIN: 7354-3080, AuthorID: 344162

Петров Сергей Борисович – д.м.н., профессор, руководитель клиники урологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>, SPIN: 2230-2519, AuthorID: 938083, Scopus Author ID: 56624014200

Information about authors:

Sergey A. Reva[✉] – Cand. Sci. (Med.), head of the department of oncology No. 6 (of andrology and oncurology), Research Institute of Urology, assistant of the department of oncology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>, SPIN: 8021-1510, AuthorID: 801853

Aleksander V. Arnautov – Urologist of the Department of oncology No. 6 (of andrology and oncurology), Research Institute of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>

Olga A. Klitsenko – Cand. Sci. (Biol.), associate professor of the Department of Pedagogy, Philosophy and Law, Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>, SPIN: 7354-3080, AuthorID: 344162

Sergey B. Petrov – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the research institute of urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>, SPIN: 2230-2519, AuthorID: 938083, Scopus Author ID: 56624014200

Вклад авторов:

Рева С. А., Арнаутв А. В., Петров С. Б. – концепция и дизайн исследования;

Рева С. А., Арнаутв А. В., Клиценко О. А. – написание статьи;

Рева С. А., Петров С. Б. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Reva S. A., Arnautov A. V., Petrov S. B. – research concept and design;

Reva S. A., Arnautov A. V., Klitsenko O. A. – writing an article;

Reva S. A., Petrov S. B. – approval of the manuscript for publication.