

# Валидация пороговых решающих правил и калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенного для уточнения стадии рака предстательной железы до начала лечения

Н.С. Сергеева<sup>1,2</sup>, Т.Е. Скачкова<sup>1</sup>, Н.В. Маршутина<sup>1</sup>, К.М. Нюшко<sup>1</sup>, И.М. Шевчук<sup>3</sup>, М.Р. Назиров<sup>3</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>4</sup>, С.А. Пирогов<sup>5</sup>, Е.Ф. Юрков<sup>5</sup>, В.Г. Гитис<sup>5</sup>, А.Д. Каприн<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>5</sup>ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук»; Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1

**Контакты:** Наталья Сергеевна Сергеева prognos.06@mail.ru

**Введение.** Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ (Возраст, Индекс Здоровья предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона), предназначенный для уточнения стадирования рака предстательной железы (РПЖ) до начала лечения. Алгоритм разработан путем логистической регрессии на учебной выборке и валидирован на валидационной выборке (ВВ) данных.

**Цель исследования** – валидация пороговых решающих правил и программы-калькулятора для алгоритма ВИЗГ на ВВ данных.

**Материалы и методы.** ROC-анализ данных ВВ ( $n = 83$ ).

**Результаты и заключение.** Показано, что чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность пороговых решающих правил и площадь под кривой (AUC) для ВИЗГ по результатам ROC-анализа данных ВВ, включающей 83 случая РПЖ, достоверно не отличаются от показателей, рассчитанных по данным учебной выборки, на основании которой был разработан алгоритм ВИЗГ, состоящей из 337 наблюдений РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, стадирование до лечения, алгоритм ВИЗГ, валидация

**Для цитирования:** Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Валидация пороговых решающих правил и калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенного для уточнения стадии рака предстательной железы до начала лечения. Онкоурология 2020;16(1):43–53.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-43-53



The validation of threshold decision rules and calculator for APhiG algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment

N.S. Sergeeva<sup>1,2</sup>, T.E. Skachkova<sup>1</sup>, N.V. Marshutina<sup>1</sup>, K.M. Nushko<sup>1</sup>, I.M. Shevchuk<sup>3</sup>, M.R. Nazirov<sup>3</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>4</sup>, S.A. Pirogov<sup>5</sup>, E.F. Yurkov<sup>5</sup>, V.G. Gitis<sup>5</sup>, A.D. Kaprin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>P.A. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>5</sup>Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences; Build. 1, 19 Bol'shoy Karetny Pereulok, Moscow 127051, Russia

**Background.** We have previously described an algorithm APhiG (Age of patients, Prostate health index and Gleason score), for staging of prostate cancer before treatment. The algorithm was developed by logistic regression on a training dataset and validated on a validation dataset (VD).

**Objective.** Validation of threshold decision rules and a program for APhiG calculation on the VD.

**Materials and methods.** ROC curve analysis on VD (83 cases).

**Results and conclusion.** It was shown that sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, diagnostic accuracy threshold decision rules and area under the curve (AUC) for APhiG in the VD ( $n = 83$ ) not significantly different from those indicators in the training dataset ( $n = 337$ ), which was the basis for the algorithm APhiG development.

**Key words:** prostate cancer, staging before treatment, APhiG algorithm, validation

**For citation:** Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. The validation of threshold decision rules and calculator for APhiG algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):43–53. (In Russ.).

## Введение

Уточнение стадирования рака предстательной железы (РПЖ) до начала лечения остается актуальной проблемой в онкоурологии вследствие большого числа ошибок (по некоторым данным, суммарно до 40 %) в оценке как суммы баллов по шкале Глисона (индекса Глисона) по данным биопсии, так и степени распространенности опухолевого процесса в предстательной железе [1, 2]. В то же время именно стадия определяет выбор подхода к оперативному вмешательству, его объем, равно как и объем облучения – альтернативно-хирургическому методу лечения [3].

Для уточнения задачи стадирования РПЖ использовались маркеры и алгоритмы, ассоциированные с простатическим специфическим антигеном (ПСА), включая [-2]проПСА и индекс здоровья предстательной железы (ИЗП) [4, 5]. Однако они оказались недостаточно информативными для решения этой и более частной задачи разделения индолентных и агрессивных форм РПЖ.

Известен алгоритм CAPRA, включающий, кроме лабораторных, клиничко-морфологические данные, сконструированный для долечебного уточнения стадии РПЖ, который продемонстрировал несколько лучшее совпадение с последующими послеоперационными данными, чем ПСА и ассоциированные маркеры [6].

Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ (Возраст + ИЗП + индекс Глисона), разработанный именно для долечебного уточнения стадии РПЖ [7–9].

Формула расчета для алгоритма ВИЗГ:

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 \times \text{возраст} + 0,01 \times [-2]\text{проПСА}/\text{свПСА} \times \sqrt{\text{общПСА} + \text{гр. ин. Глисона}} + 0,6 \times \text{гр. Т},$$

где: **возраст** – число полных лет; **общПСА** (уровень общего ПСА, нг/мл), **свПСА** (уровень свободного ПСА, нг/мл) и **[-2]проПСА** (пг/мл) измерены по калибровке Hybritech и объединены в формулу ИЗП; **гр. ин. Глисона** (группа индекса Глисона), которая принимает ранговое значение «1», если индекс Глисона по результатам биопсии  $\leq 6$ , «2» – если индекс Глисона 7 (3 + 4), «3» – если индекс Глисона 7 (4 + 3), «4» – если индекс Глисона  $\geq 8$ ; **гр. Т** (группа Т), которая принимает ранговое значение «1», если по первичному обследованию РПЖ был расценен как T1N0 или T2N0, ранговое значение «2» – при T3N0.

Путем ROC-анализа было показано, что ВИЗГ достоверно лучше, чем ПСА-ассоциированные маркеры

и алгоритмы, позволяет различить клинически значимые группы больных до начала лечения: патоморфологический индекс Глисона (рГл)  $< 7$  vs  $\geq 7$ , pT2 vs pT3, индолентный РПЖ vs агрессивный РПЖ [7].

Был разработан ряд пороговых решающих правил и создана компьютерная программа-калькулятор, рассчитывающая ВИЗГ и выдающая вероятность агрессивного/индолентного РПЖ с обоснованием прогноза путем демонстрации решающих правил [10].

Далее на независимой выборке (83 наблюдения) была осуществлена валидация ВИЗГ, в результате которой алгоритм ВИЗГ подтвердил свое преимущество перед общПСА, долей [-2]проПСА в свПСА и ИЗП в способности различать клинически значимые случаи РПЖ до начала лечения [11].

**Цель** данного этапа **исследования** – проверка результатов прогноза агрессивности/индолентности РПЖ, полученных с использованием пороговых решающих правил и программы-калькулятора для алгоритма ВИЗГ на валидационной выборке (ВВ) больных.

## Материалы и методы

В исследование включены данные о первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и уровнем ПСА  $< 30$  нг/мл по калибровке Всемирной организации здравоохранения (ARCHITECT i1000SR, Abbott, США), которым на 1-м этапе лечения была выполнена радикальная простатэктомия. В учебную выборку (УВ) вошли данные о 337 пациентах, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2007 по 2015 г. По этой выборке и был разработан алгоритм ВИЗГ. В ВВ вошли данные о 83 пациентах (60 пациентов – МНИОИ им. П.А. Герцена и 23 пациента – Институт урологии, филиалы НМИЦ радиологии), получивших лечение в 2016–2018 гг. УВ и ВВ были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Учитываемые дооперационные данные о пациентах включали степень дифференцировки опухолевой ткани по результатам биопсии (6–12 точек) согласно шкале Глисона, лабораторные параметры (уровни общПСА, свПСА, [-2]проПСА), классификацию опухоли по TNM по результатам клинического обследования, возраст. После операции пациенты были охарактеризованы по pTNM-классификации [12], включая оценку агрессивности опухоли по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением. К агрессивным опухолевым процессам относили случаи РПЖ с категорией pT3 или при выявлении

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных РПЖ учебной и валидационной выборки

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with PC in the training and validation datasets

Характеристика Characteristic	Учебная выборка Training dataset		Валидационная выборка Validation dataset	
	Индолентный РПЖ (n = 124) Indolent PC (n = 124)	Агрессивный РПЖ (n = 213) Aggressive PC (n = 213)	Индолентный РПЖ (n = 21) Indolent PC (n = 21)	Агрессивный РПЖ (n = 62) Aggressive PC (n = 62)
Возраст, лет: Age, years: M ± SD медиана median min–max	61,16 ± 6,48 61 41–74	63,67 ± 6,69 64 46–85	63,1 ± 5,12 63 55–74	64,0 ± 6,09 64 46–76
Категория (после лечения), n: Category (after treatment), n:				
локализированный индолентный РПЖ (pT2a–c, сумма баллов по шкале Глисона <7) localized indolent PC (pT2a–c, Gleason score <7)	124		21	
локализированный агрессивный РПЖ (pT2a–c, сумма баллов по шкале Глисона ≥7) localized aggressive PC (pT2a–c, Gleason score ≥7)		82		19
местно-распространенный РПЖ (pT3) locally advanced PC (pT3)		88		34
РПЖ с N+ PC with N+		43		9
Стадия T, n: T stage, n:				
T1–T2ab	76	72	11	21
T2c	43	82	10	29
T3a		37		4
T3b		27		8
Стадия pT, n: pT stage, n:				
pT2ab	10	6	4	3
pT2c	114	77	17	17
pT3a		67		26
pT3b		63		16
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии, n: Biopsy-based Gleason score, n:				
<7	117	89	20	32
7, в том числе: 7, including:	7	100		19
7 (3 + 4)	7	59		12
7 (4 + 3)		41		7
>7		24		11
Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования, n: Pathomorphological examination-based Gleason score, n:				
<7	124	28	21	6
7, в том числе: 7, including:		155		39
7 (3 + 4)		96		18
7 (4 + 3)		58		20
>7		30		17

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы.

Note. PC – prostate cancer.

в биоптатах степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона 7 и более, или при сочетании этих 2 факторов. В случаях с категорией рТ2 и индексом Глисона  $\leq 6$  наблюдение признавали индолентным РПЖ. Распределение больных РПЖ по клинически значимым категориям (до и после лечения) для УВ и ВВ было сходным (см. табл. 1).

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) как в УВ, так и в ВВ оценивали хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа Beckman Coulter Access 2 (США) по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны показатели %свПСА, %[-2]проПСА и ИЗП по стандартным формулам.

Статистический анализ данных проводили с использованием программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel, оценивая чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическую точность решающих правил, а также претестовую вероятность, характеризующую долю больных с искомым значением параметра в анализируемой выборке.

Для суждения о достоверности различий в перечисленных параметрах для каждого представили 95 % доверительный интервал (ДИ).

При валидации калькулятора для ВИЗГ осуществили ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

### Результаты

В табл. 2 представлены результаты диагностической значимости пороговых решающих правил для выявления случаев с  $rГл \geq 7$ ,  $< 7$  и  $\leq 7$  (3 + 4), установленных для некоторых ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов на УВ по сравнению с ВВ. Необходимо отметить, что для утверждения  $rГл \geq 7$  претестовая вероятность, характеризующая долю искомым случаев в выборке (т.е. случаев, попадающих в рассматриваемый диапазон значений решающего правила), для УВ хотя и недостоверно, но была несколько выше, чем для ВВ. Соответственно для утверждения  $rГл < 7$  она выше в ВВ, т.е. соотношения случаев с  $rГл \geq 7$  и  $rГл < 7$  в ВВ и УВ хотя и недостоверно, но различались.

При сравнении критериев диагностической значимости пороговых решающих правил для разделения случаев РПЖ с разным  $rГл$  очевидно, что в большинстве случаев по диагностическим параметрам УВ и ВВ достоверно не различались (см. табл. 2). Исключение составляли достоверные различия в чувствительности ВВ и УВ по пороговым решающим правилам для общПСА и ИЗП для утверждения  $rГл < 7$ , в отрицательном прогностическом значении для %[-2]проПСА и ВИЗГ (для утверждения  $rГл \geq 7$ ) и в положительном прогностическом значении ВИЗГ (для утверждения  $rГл \leq 7$  (3 + 4)). В то же время

необходимо отметить, что по таким диагностическим критериям, как чувствительность, отрицательное прогностическое значение и диагностическая точность, ВИЗГ превосходил остальные маркеры и алгоритмы как в УВ, так и в ВВ.

Сходный анализ диагностической значимости пороговых решающих правил, установленных для УВ, для разделения случаев рТ2 и рТ3 РПЖ был проведен для ВВ (табл. 3).

В соответствии с претестовой вероятностью в ВВ случаев рТ2 и рТ3 оказалось примерно одинаковое количество (49,4 и 50,6 %), а в УВ доля наблюдений рТ2 была несколько выше, чем рТ3 (61,42 и 38,58 %). Однако эти различия были недостоверными.

Достоверных различий в анализируемых диагностических критериях для разделений случаев РПЖ рТ2 и рТ3 между УВ и ВВ не выявлено (см. табл. 3): чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность в УВ и ВВ были сходными. Кроме этого, ВИЗГ превосходил по каждому из диагностических критериев общПСА и ИЗП, для которых также были выявлены пороговые решающие правила для дискриминации рТ2 и рТ3 наблюдений (см. табл. 3).

На заключительном этапе анализа в сравнительном аспекте для УВ и ВВ была исследована значимость пороговых решающих правил для различения индолентного и агрессивного РПЖ с использованием алгоритма ВИЗГ и конвенционных параметров (общПСА, %[-2]проПСА и ИЗП) (табл. 4). Соотношение случаев агрессивного и индолентного РПЖ (характеризуемого претестовой вероятностью) в УВ и ВВ было близким (см. табл. 4).

Достоверных различий в диагностических критериях между УВ и ВВ по пороговым решающим правилам для исследуемых параметров (общПСА, %[-2]проПСА и ВИЗГ) не выявлено. Исключение составили достоверно более низкие чувствительность и диагностическая точность в ВВ для порогового решающего правила для %[-2]проПСА и более низкое отрицательное прогностическое значение для порогового решающего правила для ИЗП.

Результаты валидации программы-калькулятора, оценивающей на основе решающих правил вероятность индолентного/агрессивного РПЖ по исходным данным пациента, представлены на рисунке и в табл. 5. Очевидно, что AUC программы-калькулятора в ВВ ниже, чем в УВ (0,785 vs 0,872), хотя эти различия (в соответствии с 95 % ДИ) недостоверны.

### Обсуждение

Ранее нами был описан алгоритм ВИЗГ, базирующийся на клиничко-морфологических (категория Т, индекс Глисона (оцененный по биопсии), возраст пациента) и лабораторных (общПСА, свПСА,

**Таблица 2.** Сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в УВ и ВВ для различения случаев РПЖ с разными индексами Глисона

**Table 2.** Diagnostic significance of threshold decision rules for PSA-associated markers and algorithms to distinguish PC with different Gleason indices in TD and VD

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
<b>Утверждение: pGл ≥ 7</b> Statement: pGI ≥ 7													
ОбщПСА tPSA	>24 нг/мл >24 ng/ml	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	13,51 (8,59–18,44)	10,71 (2,61–18,82)	95,39 (92,06–98,73)	100 (100)	78,13 (63,80–92,45)	100 (100)	47,54 (41,94–53,15)	35,06 (24,41–45,72)	50,45 (45,11–55,78)	39,76 (29,23–50,29)
%[-2]проПСА %[-2]proPSA	>3,9 %	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	9,19 (5,03–13,35)	3,57 (0–8,43)	98,03 (95,82–100)	100 (100)	85,00 (69,35–100)	100 (100)	47,00 (41,51–52,50)	33,33 (23,07–43,60)	49,26 (43,92–54,60)	34,94 (24,68–45,20)
ИЗП PHI	>140 ед. >140 u.	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	9,19 (5,03–13,35)	5,36 (0–11,25)	98,03 (95,82–100)	100 (100)	85,00 (69,35–100)	100 (100)	47,00 (41,51–52,50)	33,75 (23,39–44,11)	49,26 (43,92–54,60)	36,14 (25,81–46,48)
ВИЗГ APhIG	>5,0 ед. >5.0 u.	54,90 (49,58–60,21)	67,47 (57,39–77,55)	55,68 (48,52–62,83)	41,07 (28,19–53,96)	96,05 (92,96–99,15)	96,30 (89,17–100)	94,50 (90,21–98,78)	95,83 (87,84–100)	64,04 (57,81–70,26)	44,07 (31,40–56,74)	73,89 (69,20–78,58)	59,04 (48,46–69,62)
<b>Утверждение: pGл &lt; 7</b> Statement: pGI < 7													
общПСА tPSA	<2,5 нг/мл <2.5 ng/ml	45,10 (39,79–50,42)	32,53 (22,45–42,61)	4,61 (1,27–7,94)	0 (0)	95,68 (92,74–98,61)	96,43 (91,57–100)	46,67 (21,42–71,91)	0 (0)	54,97 (49,53–60,40)	66,67 (56,40–76,93)	54,60 (49,28–59,92)	65,06 (54,80–75,32)
ИЗП PHI	<25 ед. <25 u.	45,10 (39,79–50,42)	32,53 (22,45–42,61)	7,24 (3,12–11,36)	0 (0)	96,22 (93,47–98,97)	92,86 (86,11–99,60)	61,11 (38,59–83,63)	0 (0)	55,80 (50,35–61,25)	65,82 (55,36–76,28)	56,08 (50,78–61,38)	62,65 (52,24–73,06)



Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
<b>Утверждение: рГл ≤ 7 (3 + 4)</b> Statement: pG1 ≤ 7 (3 + 4)													
ВИЗГ AphiG	<3,6 ед. <3.6 u.	73,59 (68,88–78,30)	54,22 (43,50–64,94)	25,40 (19,99–30,82)	26,67 (13,75–39,59)	98,88 (96,69–100)	81,58 (69,25–93,90)	98,44 (95,40–100)	63,16 (41,47–84,85)	32,23 (26,69–37,78)	48,44 (36,19–60,68)	44,81 (39,50–50,12)	51,81 (41,06–62,56)

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4: в скобках представлен 95 % доверительный интервал; ПСА – простатический специфический антиген; РПЖ – рак предстательной железы; УВ – учебная выборка; ВВ – валидационная выборка; рГл – сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) по данным патоморфологического исследования; общПСА – общий ПСА; ВИЗГ – возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), индекс Глисона.  
**Note.** Here and in the tables 3, 4: 95 % confidence interval is shown in parenthesis; PSA – prostate-specific antigen; PC – prostate cancer; TD – training dataset; VD – validation dataset; pG1 – pathomorphological examination-based Gleason score (Gleason score); tPSA – total PSA; AphiG – Age, Prostate health index (PHI), Gleason score.

Таблица 3. Сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в УВ и ВВ для различения случаев РПЖ рТ2 vs рТ3

Table 3. Diagnostic significance of threshold decision rules for PSA-associated markers and algorithms to distinguish PC pT2 vs pT3 in TD and VD

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
<b>Утверждение: наблюдение – рТ3</b> Statement: observation – pT3													
общПСА tPSA	>22 нг/мл >22 ng/ml	38,58 (33,38–43,77)	50,60 (39,85–61,36)	28,46 (20,70–36,22)	21,43 (9,02–33,84)	97,10 (94,82–99,39)	92,68 (84,71–100)	86,05 (75,69–96,40)	75,00 (50,50–99,50)	68,37 (63,05–73,68)	53,52 (41,92–65,12)	70,62 (65,76–75,49)	56,63 (45,96–67,29)

Окончание табл. 3  
End of table 3

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
ИЗП rPI	>150 ед. >150 u.	38,58 (33,38–43,77)	50,60 (39,85–61,36)	10,77 (5,44–16,10)	7,14 (0–14,93)	99,52 (98,57–100)	100 (100)	93,33 (80,71–100)	100 (100)	63,98 (58,73–69,22)	51,25 (40,30–62,20)	65,28 (60,20–70,36)	53,01 (42,27–63,75)
ВИЗГ ARPhiG	>7,0 ед. >7,0 u.	38,58 (33,38–43,77)	50,60 (39,85–61,36)	16,15 (9,83–22,48)	16,67 (5,40–27,94)	98,55 (96,92–100)	100 (100)	87,50 (74,27–100)	100 (100)	65,18 (59,90–70,45)	53,95 (42,74–65,15)	66,77 (61,74–71,79)	57,83 (47,21–68,46)
<b>Утверждение: наблюдение – pT2</b> Statement: observation – pT2													
ИЗП rPI	<25 ед. <25 u.	61,42 (56,23–66,62)	49,40 (38,64–60,15)	6,76 (3,34–10,18)	4,88 (0–11,47)	96,15 (92,85–99,46)	97,62 (93,01–100)	73,68 (53,88–93,48)	66,67 (13,32–100)	39,31 (33,94–44,68)	51,25 (40,30–62,20)	41,25 (35,99–46,50)	51,81 (41,06–62,56)
ВИЗГ ARPhiG	<3,6 ед. <3,6 u.	61,42 (56,23–66,62)	49,40 (38,64–60,15)	29,47 (23,26–35,68)	39,02 (24,09–53,96)	97,69 (95,11–100)	92,86 (85,07–100)	95,31 (90,13–100)	84,21 (67,81–100)	46,52 (40,60–52,44)	60,94 (48,98–72,89)	55,79 (50,48–61,09)	66,27 (56,09–76,44)

[-2]проПСА) данных [7–9]. Алгоритм был получен методом логистической регрессии и предназначен для разделения клинически значимых групп пациентов до начала лечения (pГл <7 vs pГл ≥7, pТ2 vs pТ3, агрессивный vs индолентный РПЖ). Анализ всей совокупности клиничко-лабораторных данных 337 больных РПЖ позволил установить и ряд пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных параметров и алгоритмов, включая ВИЗГ, и разработать на этой основе программу-калькулятор, дающую вероятность агрессивного/индолентного РПЖ по данным, известным до начала лечения.

Новый алгоритм ВИЗГ требовал валидации, на 1-м этапе которой было осуществлено сравнение уровней ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в дискриминируемых группах больных УВ (n = 337) и ВВ (n = 83). Также был осуществлен ROC-анализ всех маркеров и ПСА-ассоциированных алгоритмов (общПСА, %[-2]проПСА, ИЗП и ВИЗГ). В независимой ВВ ВИЗГ подтвердил свое преимущество перед перечисленными маркерами и алгоритмами в точности различать клинически значимые группы больных (pТ2 vs pТ3, pГл <7 vs pГл ≥7, индолентный vs агрессивный РПЖ).

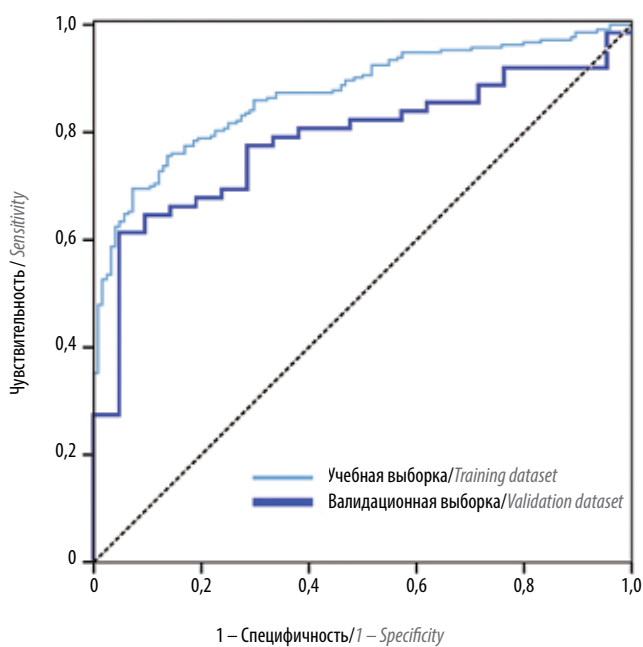
**Таблица 4.** Сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов в УВ и ВВ для различения агрессивных и индолентных случаев РПЖ

**Table 4.** Diagnostic significance of threshold decision rules for PSA-associated markers and algorithms to distinguish aggressive and indolent PC in TD and VD

Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
<b>Утверждение: наблюдение – агрессивный РПЖ</b> Statement: observation – aggressive PC													
общПСА tPSA	>20 нг/мл > 20 ng/ml	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	25,35 (19,51–31,19)	19,35 (9,52–29,19)	95,16 (91,38–98,94)	85,71 (70,75–100)	90,00 (82,41–97,59)	80,00 (59,76–100)	42,60 (36,78–48,42)	26,47 (15,98–36,96)	51,04 (45,70–56,38)	36,14 (25,81–46,48)
%[-2] проПСА %[-2]proPSA	>3,6 %	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	12,68 (8,21–17,14)	3,23 (0–7,62)	98,39 (96,17–100)	100 (100)	93,10 (83,88–100)	100 (100)	39,61 (34,15–45,07)	25,93 (16,38–35,47)	44,21 (38,91–49,52)	27,71 (18,08–37,34)
ИЗП PHI	>120 ед. >120 u.	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	16,90 (11,87–21,93)	6,45 (0,34–12,57)	98,39 (96,17–100)	95,24 (86,13–100)	94,74 (87,64–100)	80,00 (44,94–100)	40,80 (35,23–46,37)	25,64 (15,95–35,33)	46,88 (41,56–52,21)	28,92 (19,16–38,67)
ВИЗГ ARPhiG	>4,7 ед. >4,7 u.	63,20 (58,06–68,35)	74,70 (65,35–84,05)	57,75 (51,11–64,38)	43,55 (31,21–55,89)	96,77 (93,66–99,88)	95,24 (86,13–100)	96,85 (93,81–99,89)	96,43 (89,55–100)	57,14 (50,45–63,84)	36,36 (23,65–49,08)	72,11 (67,32–76,90)	56,63 (45,96–67,29)
<b>Утверждение: наблюдение – локализованный агрессивный РПЖ</b> Statement: observation – localized aggressive PC													
ВИЗГ ARPhiG	>5,6 ед. >5,6 u.	39,81 (33,12–46,49)	47,50 (32,02–62,98)	25,61 (16,16–35,06)	21,05 (2,72–39,38)	99,19 (97,62–100)	95,24 (86,13–100)	95,45 (86,75–100)	80,00 (44,94–100)	66,85 (60,05–73,65)	57,14 (40,75–73,54)	69,90 (63,64–76,17)	60,00 (44,82–75,18)
<b>Утверждение: наблюдение – РПЖ без регионарных метастазов</b> Statement: observation – PC without regional metastases													
ИЗП PHI	<30 ед. <30 u.	87,24 (83,68–90,80)	89,16 (82,47–95,85)	10,54 (7,03–14,05)	10,81 (3,74–17,89)	97,67 (93,17–100)	66,67 (35,87–97,47)	96,88 (90,85–100)	72,73 (46,41–99,05)	13,77 (9,90–17,64)	8,33 (1,95–14,72)	21,66 (17,26–26,06)	16,87 (8,81–24,92)



Параметр Characteristic	Пороговое решающее правило Threshold decision rule	Претестовая вероятность, % Pre-test probability, %		Чувствительность, % Sensitivity, %		Специфичность, % Specificity, %		Положительное прогностическое значение, % Positive predictive value, %		Отрицательное прогностическое значение, % Negative predictive value, %		Диагностическая точность, % Overall accuracy, %	
		УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD	УВ TD	ВВ VD
ВИЗГ APhIG	<3,7 ед. <3,7 u.	87,24 (83,68–90,80)	89,16 (82,47–95,85)	28,91 (23,73–34,09)	25,68 (15,72–35,63)	100 (100)	88,89 (68,36–100)	100 (100)	95,00 (85,45–100)	17,06 (12,42–21,71)	12,70 (4,48–20,92)	37,98 (32,80–43,16)	32,53 (22,45–42,61)



Результаты валидации программы-калькулятора, оценивающей на основе решающих правил вероятность индолентного/агрессивного рака предстательной железы по исходным данным пациента

Validation results of the program that, based on decision rules, estimates indolent/aggressive prostate cancer risk according to patient's initial data

На данном этапе валидации осуществлено сравнение диагностической значимости пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров и алгоритмов (включая ВИЗГ), демонстрируемых программой-калькулятором, для тех же выборок (УВ и ВВ). Для анализа были выбраны традиционные критерии – чувствительность, специфичность,

Таблица 5. Результаты валидации программы-калькулятора, оценивающей на основе решающих правил вероятность индолентного/агрессивного рака предстательной железы по исходным данным пациента

Table 5. Validation results of the program that, based on decision rules, estimates indolent/aggressive prostate cancer risk according to patient's initial data

Выборка Dataset	Индолентный рак предстательной железы, n Indolent prostate cancer, n	Агрессивный рак предстательной железы, n Aggressive prostate cancer, n	Площадь под ROC-кривой Area under the ROC curve	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Учебная Training	124	213	0,872	0,835–0,908
Валидационная Validation	21	62	0,785	0,684–0,885

положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность. Дополнительно подсчитали претестовую вероятность – долю случаев с искомым значением параметра в ВВ и УВ, которая может быть ответственной за различия в традиционных критериях в этих выборках. Для каждого из критериев, пороговых диагностических правил, маркеров и алгоритмов оценили 95 % ДИ.

В подавляющем большинстве случаев по претестовой вероятности УВ и ВВ достоверно не различались, т. е. их следует признать адекватными для сравнения. В большинстве случаев диагностические критерии

для пороговых решающих правил и АУС для ВИЗГ по результатам ROC-анализа в УВ и ВВ также достоверно не различались (в соответствии с 95 % ДИ).

### Заключение

На независимой выборке из 83 наблюдений РПЖ осуществлена валидация пороговых решающих правил для ПСА-ассоциированных маркеров (общПСА, %[-2]проПСА, ИЗП), нового алгоритма ВИЗГ и про-

граммы-калькулятора для алгоритма ВИЗГ, предназначенной для разделения индолентных и агрессивных форм РПЖ до начала лечения. Показано, что чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения, диагностическая точность пороговых решающих правил и АУС для ВИЗГ по результатам ROC-анализа в ВВ ( $n = 83$ ) достоверно не отличаются от таковых в УВ ( $n = 337$ ), на основании которой был разработан алгоритм ВИЗГ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волченко Н.Н., Каприн А.Д., Беляков М.М., Петров А.Н. Сравнительный анализ степени дифференцировки рака предстательной железы на биопсийном и операционном материалах. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;1(5):18–22. [Volchenko N.N., Kaprin A.D., Belyakov M.M., Petrov A.N. Comparative analysis of the degree of differentiation of prostate cancer on biopsy and surgical materials. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2016;1(5):18–22. (In Russ.)].
2. Tsui K., Shen B., Sun G. et al. Probability based diagnostic biopsy specimens as predictors of tumor grade and stage found. *Syst Bio Reprod Med* 2004;50(5):333–7.
3. Лукьянов И.В. Трудности стадирования рака предстательной железы. Онкоурология 2013;9(1):10–6. [Lukyanov I.V. The difficulties of staging prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(1):10–6. (In Russ.)].
4. Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3379–85. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
5. Guazzoni G., Lazzeri M., Nava L. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):455–66. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
6. Lorent M., Maalmi H., Tessier Ph. et al. Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered medical decision making: application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA). *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2019;19(2):1–12. DOI: 10.1186/s12911-018-0727-2.
7. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я. и др. Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(4):94–103. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Alekseev B.Ya. et al. APhiG: a new multiparameter index for prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):94–103. (In Russ.)].
8. Alekseev B., Skachkova T., Sergeeva N. et al. MP53-09 New algorithm APhiGT for prostate cancer staging. AUA 2018. The Moscone Center. San Francisco, CA, USA. May 18–21, 2018. *J Urol* 2018;199(4 Suppl.):e707. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1680.
9. Сергеева Н.С., Питис В.Г., Юрков Е.Ф. и др. Способ прогнозирования стадии и агрессивности рака предстательной железы до операции по лабораторным и клиническим параметрам. Патент на изобретение. RU 2614501 C1. МПК G01N 33/48 от 28.03.2017. [Sergeeva N.S., Gitis V.G., Yurkov E.F. et al. A method for predicting the stage and aggressiveness of prostate cancer before surgery on laboratory and clinical parameters. Patent for invention. RU 2614501 C1. IPC G01N 33/48 dated 03.28.2017. (In Russ.)].
10. Скачкова Т.Е., Сергеева Н.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Калькулятор расчета мультипараметрических показателей для дооперационного стадирования рака предстательной железы. Свидетельство на программу ЭВМ. № 2017616515 от 08.06.2017. [Skachkova T.E., Sergeeva N.S., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Calculator for calculating multiparameter indicators for pre-operative staging of prostate cancer. The certificate on the computer program. No 2017616515 dated 06.06.2017. (In Russ.)].
11. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Итоги первого этапа валидации алгоритма ВИЗГ для уточнения стадирования рака предстательной железы до начала лечения. Онкоурология 2019;15(2):72–82. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-42-52. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. The validation results for APhiGT algorithm for clarification of prostate cancer staging before treatment (first step). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):42–52. (In Russ.)].
12. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина, М.К. Господаровича, К. Виттекинда. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM. Classification of malignant tumors. Ed.: L.Kh. Sobin, M.K. Gospodarovich, K Wittekind. Moscow: Logosfera, 2011. 304 p. (In Russ.)].

### Вклад авторов

Н.С. Сергеева: разработка идеи и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание отдельных глав текста рукописи;

Т.Е. Скачкова: обзор публикаций по теме статьи, получение лабораторных данных для анализа, статистический и математический анализ клинико-лабораторных данных, создание базы клинико-лабораторных данных;

Н.В. Маршутина: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав текста рукописи, подготовка рукописи для публикации;

К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных для исследования, анализ клинических данных исследования, написание отдельных глав текста рукописи;

И.М. Шевчук: сбор клинических данных для исследования и их анализ;  
М.Р. Назиров: получение данных по лабораторному этапу исследования, анализ полученных данных;  
Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка идеи и дизайна исследования, научное редактирование текста;  
С.А. Пирогов: математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
Е.Ф. Юрков: математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных, анализ полученных данных;  
В.Г. Гитис: обзор публикаций по теме статьи, математическая обработка полученных клинико-лабораторных данных и их анализ.

**Authors' contributions**  
N.S. Sergeeva: developing the study idea and design, reviewing publications on the topic, analyzing obtained data, writing individual chapters;  
T.E. Skachkova: reviewing publications on the topic, collecting laboratory data, statistical and mathematical analysis of the clinical and laboratory data, creating a database of the clinical and laboratory data;  
N.V. Marshutina: reviewing publications on the topic, writing individual chapters, preparing manuscript for publication;  
K.M. Nushko: reviewing publications on the topic, collecting and analyzing the clinical data, writing individual chapters;  
I.M. Shevchuk: collecting and analyzing the clinical data for the research;  
M.R. Nazirov: collecting and analyzing data on the laboratory phase of the study;  
B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the study idea and design, manuscript scientific editing;  
S.A. Pirogov: mathematical treatment of the obtained clinical and laboratory data and their analysis, reviewing publications on the topic;  
E.F. Yurkov: mathematical treatment of the obtained clinical and laboratory data and their analysis;  
V.G. Gitis: reviewing publications on the topic, mathematical treatment of the obtained clinical and laboratory data and their analysis.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Н.С. Сергеева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>  
Т.Е. Скачкова/T.E. Skachkova: <https://orcid.org/0000-0002-1786-6244>  
Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>  
К.М. Нюшко/K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>  
И.М. Шевчук/I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>  
М.Р. Назиров/M.R. Nazirov: <https://orcid.org/0000-0001-9720-9406>  
Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
С.А. Пирогов/S.A. Pirogov: <https://orcid.org/0000-0002-3522-2020>  
Е.Ф. Юрков/E.F. Yurkov: <https://orcid.org/0000-0001-8932-560X>  
В.Г. Гитис/V.G. Gitis: <https://orcid.org/0000-0003-1123-6433>  
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**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 Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 53 от 13.09.2019.

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 P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. Protocol of the ethics committee No. 53 dated 13.09.2019.

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

**Статья поступила:** 15.10.2019. **Принята к публикации:** 18.01.2020.  
**Article submitted:** 15.10.2019. **Accepted for publication:** 18.01.2020.