

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039028**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.24

(51) Int. Cl. **A61K 39/00** (2006.01)

(21) Номер заявки
201792372

(22) Дата подачи заявки
2016.04.29

(54) СПОСОБ, КОМПЬЮТЕР И СИСТЕМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ СОБЫТИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 62/154,616

(32) 2015.04.29

(33) US

(43) 2018.03.30

(86) PCT/US2016/029959

(87) WO 2016/176529 2016.11.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОПКОУ ДАЙАГНОСТИКС, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
**Дон Ян, Виккерс Эндрю Дж.,
Слджерберг Даниел, Скардино Питер Т.,
Лилджа Ханс (US)**

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(56) BRYANT et al. "Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the Protect study", JNCI J. Natl. Cancer Inst. 11 April 2015 [online], Vol. 107. No. 7, p. 1-6. especially, Abstract; page 3; Col. 1, para 2; page 3, Table 1; page 5, Col. 1, para 2; page 2, Col. 2, para 3; page 3, Col. 1, para 1; page 3, Col. 1, para 3; page 3, Col. 2, para 1; page 4, Col. 1, para 2; page 4, Col. 2, para 1; page 5, Col. 1, para 2; page 4, Table 2; page 5, Fig. 1, legend

CARLSSON et al. "Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam", Eur. Urol. November 2013. Vol. 64, No. 5, p. 693-699, especially, abstract
US-A1-20130273643

(57) Изобретение предусматривает способ прогнозирования того, будет ли биопат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, содержать выявляемые признаки агрессивной формы рака предстательной железы, который включает проведение с образцом крови субъекта, ранее диагностированного как имеющего неагрессивный рак предстательной железы, одного или нескольких иммунологических анализов, в которых измеряют уровни калликреиновых маркеров, включающих свободный простатический специфический антиген (fPSA), интактный простатический специфический антиген (iPSA), общий простатический специфический антиген (tPSA) и калликреин 2 человека (hK2); и определение вероятности того, что биопат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, будет содержать выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы путем взвешивания измеренных уровней калликреиновых маркеров и по меньшей мере одного клинического фактора. Изобретение также предусматривает способ, компьютер и систему для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, и машиночитаемый информационный носитель, на котором закодировано множество инструкций, которые при исполнении компьютером обеспечивают осуществление способа определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы.

B1

039028

039028

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Аспекты настоящего раскрытия относятся к улучшенным способам и системам для активного наблюдения за субъектом, имеющим неагрессивный рак предстательной железы.

Предшествующий уровень техники

Повышенные уровни общего простатического специфического антигена (PSA) в крови ассоциированы с нарушениями, связанными с предстательной железой, в том числе с раком предстательной железы. Имеется множество свидетельств того, что измерение уровней изоформ PSA по отдельности, а не объединение их вместе в одну меру общего PSA, приводит к улучшению прогнозов, связанных с наличием рака предстательной железы у субъекта. Имеются также свидетельства того, что измерения уровня hK2, молекулы, которая преобразует PSA из его предшественника в активную форму, являются информативными для таких прогнозов. Кроме того, для оценки статуса рака предстательной железы у субъекта были предложены многомаркерные панели, основывающиеся на таких измерениях. Тем не менее по-прежнему существует необходимость в улучшенных способах оценки рака предстательной железы, в частности, для оценивания необходимости инвазивной биопсии тканей предстательной железы.

Сущность изобретения

Один аспект настоящего изобретения предусматривает способ прогнозирования того, будет ли биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, содержать выявляемые признаки агрессивной формы рака предстательной железы, который включает:

i) проведение с образцом крови субъекта, ранее диагностированного как имеющего неагрессивный рак предстательной железы, одного или нескольких иммунологических анализов, в которых измеряют уровни калликреиновых маркеров, включающих свободный простатический специфический антиген (fPSA), интактный простатический специфический антиген (iPSA), общий простатический специфический антиген (tPSA) и калликреин 2 человека (hK2); и

ii) определение вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, будет содержать выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы путем взвешивания измеренных уровней калликреиновых маркеров и по меньшей мере одного клинического фактора.

Согласно изобретению, если вероятность того, что биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, будет содержать выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы, превышает пороговый уровень, от субъекта получают биоптат ткани предстательной железы в ходе последующего наблюдения и анализируют для дополнительного оценивания наличия агрессивного рака предстательной железы.

Согласно изобретению неагрессивный рак предстательной железы ассоциирован с индексом Глисона, равным 6.

Согласно изобретению агрессивный рак предстательной железы ассоциирован с индексом Глисона, равным 7 или больше.

Согласно изобретению образец крови получают от субъекта в течение периода от 6 до 12 месяцев с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы.

Согласно изобретению способ дополнительно включает повторение стадий i) и ii) по меньшей мере один раз.

Согласно изобретению способ дополнительно включает повторение стадий i) и ii) по меньшей мере один раз в течение периода от 6 до 12 месяцев с момента первого проведения стадий i) и ii).

Согласно изобретению способ дополнительно включает повторение стадий i) и ii) по меньшей мере дважды, где интервал после каждой серии стадий i) и ii) находится в диапазоне от 6 месяцев до 1 года.

Согласно изобретению способ дополнительно включает повторение стадий i) и ii) по меньшей мере один раз в год в течение периода до пяти лет.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает возраст субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат пальцевого ректального исследования, проведенного в отношении субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца крови; общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; объем предстательной железы при предшествующей биопсии; количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии; максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии; плотность PSA; расу субъекта; семейный анамнез рака предстательной железы; максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и/или максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии.

Согласно изобретению указанную вероятность дополнительно определяют путем взвешивания параметра одного или более кубического сплайна, основанного на измеренном(измеренных) уровне(уровнях) одного или более калликреинового маркера.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, который включает:

прием через входной интерфейс информации, указывающей на уровни калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, у которого ранее было диагностировано наличие неагрессивного рака предстательной железы;

прием через входной интерфейс информации по меньшей мере об одном клиническом факторе субъекта;

оценивание с помощью по меньшей мере одного процессора модели логистической регрессии, по меньшей мере частично основанной на принятой информации, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта, где оценивание модели логистической регрессии включает

определение вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании информации, указывающей на уровни tPSA, fPSA, iPSA и hK2, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе; и

вывод показания вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, где событие, ассоциированное с раком предстательной железы, представляет собой переход от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает возраст субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат пальцевого ректального исследования, проведенного в отношении субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови; общего количества биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; объем предстательной железы при предшествующей биопсии; количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии; максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии; плотность PSA; расу субъекта; семейный анамнез рака предстательной железы; максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии; и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает компьютер для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, который содержит:

входной интерфейс, выполненный с возможностью приема информации, указывающей на уровни калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе субъекта;

по меньшей мере один процессор, запрограммированный на оценивание модели логистической регрессии, по меньшей мере частично основанной на принятой информации, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта, где оценивание модели логистической регрессии включает

определение вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании информации, указывающей на уровни из tPSA, fPSA, iPSA и hK2, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе; и

выходной интерфейс, выполненный с возможностью вывода показания вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, где событие, ассоциированное с раком предстательной железы, представляет собой переход от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор представляет собой возраст субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат цифрового ректального исследования, выполненного у субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностиро-

вания неагрессивного рака предстательной железы; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови; общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; объем предстательной железы при предшествующей биопсии; количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии; максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии; плотность PSA; расу субъекта; семейный анамнез рака предстательной железы; максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии; и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает систему для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, которая содержит:

а) детектор, выполненный с возможностью измерения уровня калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта; и

б) компьютер по п.18, находящийся в электронной связи с детектором, где компьютер содержит входной интерфейс, выполненный с возможностью приема информации от детектора.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор представляет собой возраст субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор является параметром, указывающим на результат цифрового ректального исследования, выполненного у субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови; общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; объем предстательной железы при предшествующей биопсии; количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии; максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии; плотность PSA; расу субъекта; семейный анамнез рака предстательной железы; максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии; и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает машиночитаемый информационный носитель, на котором закодировано множество инструкций, которые при исполнении компьютером обеспечивают осуществление способа определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, где способ включает:

оценивание модели логистической регрессии, по меньшей мере частично основанной на информации, указывающей на уровни калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе субъекта, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта, где оценивание модели логистической регрессии включает

определение вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании информации, указывающей на уровни tPSA, fPSA, iPSA и hK2, и по меньшей мере одного клинического фактора; и

вывод показания вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, которое представляет собой переход от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает возраст субъекта.

Согласно изобретению по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат цифрового ректального исследования, выполненного на субъекте.

Согласно изобретению один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца крови; общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; объем предстательной железы при предшествующей биопсии; количество положительных фокусов при предшествующей биопсии; процентное количество

положительных фокусов при предшествующей биопсии; площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии; максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии; плотность PSA; расу субъекта; семейный анамнез рака предстательной железы; максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии; и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

Краткое описание фигур

Фиг. 1А представляет собой неограничивающую схему, на которой показан способ определения вероятности того, что биоптат будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы (например, выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы);

фиг. 1В представляет собой неограничивающую схему компьютера, выполненного с возможностью реализации способа определения вероятности того, что биоптат будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы (например, выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы);

фиг. 1С представляет собой неограничивающую схему компьютерной сети, выполненной с возможностью реализации способа определения вероятности того, что биоптат будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы (например, выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы);

фиг. 2 представляет собой неограничивающий пример графика, на котором сравнивается фактический риск и прогнозируемый риск наличия агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности);

фиг. 3 представляет собой неограничивающий пример графика, на котором сравнивается фактический риск и прогнозируемый риск наличия рака любой степени злокачественности;

фиг. 4 представляет собой неограничивающий пример графика, на котором показан анализ кривой принятия решений для агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности);

фиг. 5 представляет собой неограничивающий пример графика, на котором показан анализ кривой принятия решений для рака любой степени злокачественности;

фиг. 6 представляет собой неограничивающий пример графика кривой рабочих характеристик приемника (ROC) для агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности);

фиг. 7 представляет собой неограничивающий пример графика кривой рабочих характеристик приемника (ROC) для рака любой степени злокачественности;

фиг. 8А представляет собой неограничивающий пример графика зависимости прогностической ценности положительного результата от порогового уровня для биопсии для агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности);

фиг. 8В представляет собой неограничивающий пример графика зависимости прогностической ценности отрицательного результата от порогового уровня для биопсии для агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности);

фиг. 9А представляет собой неограничивающий пример графика зависимости прогностической ценности положительного результата от порогового уровня для биопсии для рака любой степени злокачественности;

фиг. 9В представляет собой неограничивающий пример графика зависимости прогностической ценности отрицательного результата от порогового уровня для биопсии для рака любой степени злокачественности;

на фиг. 10 показан неограничивающий пример графика, на котором показана доля мужчин, имеющих агрессивный рак предстательной железы (рак высокой степени злокачественности), в зависимости от возраста на момент биопсии;

на фиг. 11А и 11В показан неограничивающий пример графиков, на которых показано сравнение прогнозируемых и фактических значений вероятности выявления агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности) у всех пациентов в валидационном исследовании;

на фиг. 11С показан неограничивающий пример графика, на котором показано сравнение прогнозируемых и фактических значений вероятности выявления рака любой степени злокачественности у всех пациентов в валидационном исследовании;

на фиг. 12А и 12В показан неограничивающий пример графиков, на которых показано сравнение прогнозируемых и фактических значений вероятности выявления агрессивного рака предстательной железы (рака высокой степени злокачественности) у пациентов в возрасте 50-75 лет в валидационном исследовании;

на фиг. 12С показан неограничивающий пример графика, на котором показано сравнение прогнозируемых и фактических значений вероятности выявления рака любой степени злокачественности у всех пациентов в возрасте 50-75 лет в валидационном исследовании;

на фиг. 13А и 13В показан неограничивающий пример графиков, на которых показано сравнение прогнозируемых и фактических значений вероятности выявления агрессивного рака предстательной же-

лезы (рака высокой степени злокачественности) у пациентов в возрасте меньше 71 года в валидационном исследовании;

на фиг. 13С показан неограничивающий пример графика, на котором показано сравнение прогнозируемых и фактических значений вероятности выявления рака предстательной железы любой степени злокачественности у пациентов в возрасте меньше 71 года в валидационном исследовании;

на фиг. 14А и 14В показан неограничивающий пример графиков, на которых показана чистая польза в зависимости от пороговых уровней вероятности для всех пациентов в валидационном исследовании;

на фиг. 15А и 15В показан неограничивающий пример графиков, на которых показана чистая польза в зависимости от пороговых уровней вероятности для пациентов в возрасте 50-75 лет в валидационном исследовании;

на фиг. 16А и 16В показан неограничивающий пример графиков, на которых показана чистая польза в зависимости от пороговых уровней вероятности для всех пациентов в возрасте меньше 71 года в валидационном исследовании.

Подробное описание изобретения

Аспекты настоящего раскрытия связаны с улучшенными способами прогнозирования того, будет ли биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, у которого ранее был диагностирован неагрессивный рак предстательной железы, содержать выявляемые признаки рака предстательной железы, в том числе рака предстательной железы высокой степени злокачественности (с индексом Глисона, равным 7 или превышающим это значение). Таким образом, способы, раскрытые в данном документе, могут использоваться поставщиком медицинских услуг для определения того, стоит ли проводить биопсию ткани предстательной железы у субъекта, подвергаемого мониторингу для выявления прогрессирования до агрессивного рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способы включают применение образца крови, полученного от субъекта, для осуществления одного или нескольких иммунологических анализов, в которых измеряют уровни простатических специфических антигенов, таких как один или несколько из следующих калликреиновых маркеров: общий простатический специфический антиген (tPSA), свободный простатический специфический антиген (fPSA), интактный простатический специфический антиген (iPSA) и/или калликреин 2 человека (hK2). В некоторых вариантах осуществления представлена прогностическая модель (например, модель логистической регрессии), которая включает в себя уровни tPSA, fPSA, iPSA и/или hK2 в плазме крови, для определения вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака, в частности агрессивного рака предстательной железы. Более того, в некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что улучшенные прогностические результаты могут быть получены путем объединения информации относительно измеренных уровней простатического специфического антигена с одним или несколькими клиническими факторами, в частности, информацией о том, подвергался ли субъект предшествующей биопсии для выявления наличия рака предстательной железы. Соответственно, представлены улучшенные способы, применимые для определения того, должен ли субъект подвергаться инвазивной биопсии ткани предстательной железы.

В аспектах настоящего раскрытия представлены способы определения вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы, например, агрессивного рака предстательной железы. Такие способы могут включать в себя проведение с образцом плазмы крови субъекта иммунологического анализа, в котором измеряют по меньшей мере уровень общего простатического специфического антигена (tPSA) в образце плазмы крови. Если уровень tPSA превышает пороговый уровень, то вероятность того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы, можно определить путем взвешивания измеренного уровня tPSA и параметра, указывающего на то, подвергался ли субъект предшествующей биопсии ткани предстательной железы. В то же время, если уровень tPSA находится на пороговом уровне или ниже его, вероятность того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы, можно определить путем взвешивания измеренных уровней tPSA, fPSA, iPSA и hK2 и параметра, указывающего на то, подвергался ли субъект предшествующей биопсии ткани предстательной железы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления представленные в данном документе способы могут включать проведение с образцом плазмы крови иммунологического анализа, в котором измеряют уровни свободного простатического специфического антигена (fPSA), интактного простатического специфического антигена (iPSA) и/или калликреина 2 человека (hK2) в образце плазмы крови. В некоторых вариантах осуществления вероятность дополнительно определяют путем взвешивания параметра, указывающего на возраст субъекта. В некоторых вариантах осуществления вероятность дополнительно определяют путем взвешивания по меньшей мере одного клинического фактора, такого как, например, один или несколько параметров, указывающих на результат пальцевого ректального исследования, проведенного в отношении субъекта. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один клинический фактор выбран из количества биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; результатов предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент; наличия какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального

диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; наличия какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца крови; общего количества биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы; объема предстательной железы при предшествующей биопсии; количества положительных фокусов при предшествующей биопсии; процентного количества положительных фокусов при предшествующей биопсии; площади поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии; максимальной площади поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии; плотности PSA; расы субъекта; семейного анамнеза рака предстательной железы; максимального процентного количества положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимального количества положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии.

В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень tPSA, используемый для выбора модели, представляет собой уровень, который указывает на то, будет ли использование tPSA в отдельности или вместе с определенной персональной информацией о пациенте (например, статусом предшествующей биопсии) достаточным для установления вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень составляет 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 нг/мл. Поскольку уровни tPSA в сочетании с определенной персональной информацией о пациенте, в частности статусом предшествующей биопсии, могут быть достаточными для того, чтобы сделать информативный прогноз, в некоторых вариантах осуществления может быть экономически выгодным не проводить иммунологические анализы для выявления других антигенов до первого определения уровней tPSA. Однако в некоторых вариантах осуществления уровни tPSA можно определять параллельно или вместе с уровнями других маркеров, например, fPSA, iPSA или hK2.

В некоторых вариантах осуществления уровни нескольких калликреиновых маркеров (например, уровни двух или более из tPSA, fPSA, iPSA и hK2) определяют параллельно в одном и том же анализе. В других вариантах осуществления уровни таких антигенов определяют в отдельных анализах. В некоторых вариантах осуществления уровни антигенов определяют в одном и том же исходном взятом образце крови (например, взятом образце венозной крови) субъекта. В некоторых вариантах осуществления уровни антигенов определяют в разных взятых образцах крови. В некоторых вариантах осуществления уровни антигенов определяют с использованием препаратов плазмы крови из одного и того же или из разных взятых образцов крови. В некоторых вариантах осуществления уровни одного или нескольких антигенов определяют с использованием препарата плазмы крови, и уровни одного или нескольких других антигенов определяют с использованием другого типа препарата крови, например, сыворотки крови. Плазма крови представляет собой бледно-желтый жидкий компонент крови. В некоторых вариантах осуществления плазму крови можно получить путем центрифугирования пробирки с кровью, содержащей антикоагулянт (например, гепарин, EDTA и т.д.), в центрифуге до тех пор, пока клетки крови и дебрис не переместятся на дно пробирки, после чего можно отлить или отобрать плазму крови.

В данном документе представлены способы определения того, является ли субъект кандидатом на биопсию ткани предстательной железы. Такие способы могут включать получение врачом или поставщиком медицинских услуг образца крови субъекта и определение им вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы (например, агрессивного рака предстательной железы), по меньшей мере частично на основании измеренных уровней антигенов, определенных с использованием образца крови. Образец крови можно обработать локально (например, в пределах тех же медицинского учреждения или фирмы, в которых оценивают субъекта) или можно отправить во внешнюю или стороннюю лабораторию или учреждение для обработки и анализа. Если уровень tPSA, измеренный с использованием образца крови, превышает пороговый уровень, то вероятность определяют на основании взвешивания уровня tPSA. В противном случае, если уровень tPSA находится на пороговом уровне или ниже его, то определение вероятности основано на взвешивании уровней tPSA, fPSA, iPSA и hK2, измеренных с использованием образца крови. В любом случае определение вероятности обычно также основано на взвешивании по меньшей мере одного клинического фактора, такого как, например, параметр, указывающий на то, подвергался ли субъект предшествующей биопсии ткани предстательной железы. Врач или поставщик медицинских услуг может определить, является ли субъект кандидатом на биопсию ткани предстательной железы, на основании вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления врач или поставщик медицинских услуг может установить уровень отсечения для вероятности (пороговый уровень), при использовании которого будет показана биопсия, если вероятность находится на уровне отсечения или превышает его. Например, если вероятность превышает 5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12,5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99% или больше, то врач или поставщик медицинских услуг может определить, что субъект является кандидатом на биопсию ткани предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления уровни отсечения (пороговый уровень) для вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы (например, с индексом

Глисона, равным 7 или превышающим это значение), составляет 5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12,5 или 15%. В некоторых вариантах осуществления уровень отсечения (пороговый уровень) для вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет содержать выявляемые признаки рака предстательной железы любой степени злокачественности, составляет 10, 12,5, 15, 20, 25 или 30%. В некоторых вариантах осуществления, если вероятность находится ниже уровня отсечения, врач или поставщик медицинских услуг не будет заказывать биопсию, а будет продолжать осуществлять мониторинг субъекта, например, в отношении увеличения уровней вероятности или изменений других факторов риска, указывающих на рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления, если субъект определен как кандидат на биопсию ткани предстательной железы, то врач или поставщик медицинских услуг может получить или заказать получение биоптата ткани предстательной железы у субъекта и определить, имеет ли субъект рак предстательной железы, на основании анализа биоптата ткани предстательной железы. Биоптат ткани предстательной железы можно анализировать с помощью любого соответствующего способа, в том числе, например, цитологического или гистологического анализа. Образец ткани можно охарактеризовать на основании его клинической стадии рака. Образец можно охарактеризовать на основании балла по шкале Глисона. Сумма Глисона, равная 3+3 (6,0), соответствует опухоли низкой степени злокачественности и благоприятному прогнозу. Сумма Глисона, равная 3+4 (7,0) и 3+5 (8,0), как правило, соответствует опухолям, которые имеют ткань преимущественно низкой степени злокачественной трансформации с некоторым количеством ткани высокой степени злокачественной трансформации. Сумма Глисона, равная 4+3 (7,0) и 5+3 (8,0), как правило, соответствует опухоли, которая имеет ткань преимущественно высокой степени злокачественной трансформации с некоторым количеством ткани низкой степени злокачественной трансформации. Сумма Глисона, равная 4+4 (8,0), 4+5 (9,0) и 5+5 (10,0), соответствует опухолям высокой степени злокачественности. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы включает в себя рак высокой степени злокачественности (например, с индексом Глисона $\geq 7,0$).

Иммунологические анализы.

Уровни простатических специфических антигенов (например, калликреиновых маркеров: tPSA, iPSA, fPSA и/или hK2) можно оценить с помощью любого соответствующего способа. В некоторых вариантах осуществления представлены антитела или антигенсвязывающие фрагменты, которые подходят для применения в иммунологических анализах. Иммунологические анализы, в которых используются такие антитела или антигенсвязывающие фрагменты, могут быть конкурентными и неконкурентными иммунологическими анализами в прямом либо непрямом формате. Неограничивающими примерами таких иммунологических анализов являются иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммунологический анализ (RIA), сэндвич-анализ (иммунометрический анализ), проточная цитометрия, вестерн-блот-анализ, иммунопреципитационные анализы, иммуногистохимический анализ, иммуномикроскопический анализ, иммунохроматографические анализы в боковом потоке и анализы с использованием протеомных микрочипов. Антигены или антитела или антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с ними, можно иммобилизовать, например, путем связывания с твердыми подложками (например, носителями, мембраной, колонками, протеомным микрочипом и т.д.). Примеры материалов твердой подложки включают в себя стекло, полистирол, поливинилхлорид, поливинилидендифторид, полипропилен, полиэтилен, поликарбонат, декстран, нейлон, амилозы, природные и модифицированные целлюлозы, такие как нитроцеллюлоза, полиакриламиды, агарозы и магнетит. По своей природе подложка может быть неподвижной или суспендированной в растворе (например, в случае гранул).

В некоторых вариантах осуществления меченые антитела или антигенсвязывающие фрагменты можно применять в качестве индикаторов для выявления комплексов антител, связанных с антигеном. Примеры типов меток, которые можно применять для создания индикаторов, включают в себя ферменты, радиоактивные изотопы, коллоидные металлы, флуоресцентные соединения, магнитные, хемилюминесцентные соединения и биолюминесцентные соединения. Антитела, меченные радиоактивными изотопами, получают известными способами путем присоединения радиоактивного изотопа, такого как ^{153}Eu , ^3H , ^{32}P , ^{35}S , ^{59}Fe или ^{125}I , который затем можно выявлять с помощью гамма-счетчика, сцинтилляционного счетчика или с помощью автордиографии. Как обсуждается в данном документе, антитела и антигенсвязывающие фрагменты в качестве альтернативы можно пометить ферментами, такими как алкогольдегидрогеназа дрожжей, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и т.п., затем проявить и выявлять спектрофотометрически или визуально. Подходящие флуоресцентные метки включают в себя флуоресцеинизотиоцианат, флуорескамин, родамин и т.п. Подходящие хемилюминесцентные метки включают в себя люминол, имидазол, оксалатный сложный эфир, люциферин и др.

Иммунологический анализ может включать в себя приведение образца, например образца плазмы крови, содержащего антиген, в контакт с антителом или антигенсвязывающим фрагментом (например, F(ab), F(ab)₂) в условиях, обеспечивающих образование связанных комплексов между антителом или антигенсвязывающим фрагментом и антигеном. В некоторых вариантах осуществления образец плазмы крови приводят в контакт с антителом или антигенсвязывающим фрагментом в условиях, подходящих для связывания антитела или антигенсвязывающего фрагмента с антигеном-мишенью, если антиген при-

сутствует в образце. Это можно провести в подходящей реакционной камере, такой как пробирка, лунка планшета, мембранная ванна, чашка для культивирования клеток, предметное стекло для микроскопа и другая камера. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент иммобилизуют на твердой подложке. Антитело или антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с антигеном в образце, можно назвать захватывающим антителом. В некоторых вариантах осуществления захватывающее антитело содержит метку (например, биотиновую метку), которая облегчает его иммобилизацию на твердой подложке посредством взаимодействия с участием метки (например, взаимодействия биотина со стрептавидином, при котором стрептавидин иммобилизован на твердой подложке). В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой поверхность реакционной камеры. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой полимерную мембрану (например, нитроцеллюлозную полоску, мембрану из поливинилидендифторида (PVDF) и т.д.). В других вариантах осуществления твердая подложка представляет собой биологическую структуру (например, поверхность бактериальной клетки). Другие иллюстративные твердые подложки раскрыты в данном документе и будут очевидны для среднего специалиста в данной области.

В некоторых вариантах осуществления антитело и антигенсвязывающий фрагмент иммобилизуют на твердой подложке до приведения в контакт с антигеном. В других вариантах осуществления иммобилизацию антитела и антигенсвязывающего фрагмента проводят после образования связанных комплексов. В еще нескольких других вариантах осуществления антиген иммобилизуют на твердой подложке до образования связанных комплексов. В некоторых вариантах осуществления в реакционную камеру можно добавить индикатор для выявления иммобилизованных связанных комплексов. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит меченое с возможностью выявления вторичное антитело, направленное против антигена. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит меченое с возможностью выявления вторичное антитело, направленное против захватывающего антитела. В некоторых вариантах осуществления первичное антитело или антигенсвязывающий фрагмент сами являются мечеными с возможностью выявления.

В одном варианте осуществления раскрыты в данном документе способы иммунологического анализа включают иммобилизацию антител или антигенсвязывающих фрагментов на твердой подложке; нанесение образца (например, образца плазмы крови) на твердую подложку в условиях, обеспечивающих возможность связывания антигена, если он присутствует в образце, с антителами или антигенсвязывающим фрагментом; удаление избытка образца с твердой подложки; нанесение индикатора (например, меченных с возможностью выявления антител или антигенсвязывающих фрагментов) в условиях, обеспечивающих возможность связывания индикатора с иммобилизованными антителами или антигенсвязывающими фрагментами, связанными с антигеном; промывание твердой подложки и анализ на присутствие индикатора.

В некоторых вариантах осуществления антитело и антигенсвязывающий фрагмент иммобилизуют на твердой подложке после приведения в контакт с антигеном в реакционной камере. В некоторых вариантах осуществления антитело и антигенсвязывающий фрагмент иммобилизуют на твердой подложке до приведения в контакт с антигеном в реакционной камере. В любом случае в реакционную камеру можно добавить индикатор для выявления иммобилизованных связанных комплексов. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит меченое с возможностью выявления вторичное антитело, направленное против антигена. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит меченое с возможностью выявления вторичное антитело, направленное против первичного антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Как раскрыто в данном документе, выявляемая метка может представлять собой, например, радиоактивный изотоп, флуорофор, люминесцентную молекулу, фермент, биотиновый фрагмент, эпитопную метку или молекулу красителя. Подходящие выявляемые метки описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что проведение определенных иммунологических анализов в буфере с низким рН приводит к более чувствительному выявлению антигена. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления индикаторное антитело приводят в контакт с захватывающим антителом в буфере, имеющем рН в диапазоне от 6,5 до меньше 7,75, так что индикатор связывается с комплексом захватывающее антитело-антиген. В некоторых вариантах осуществления рН буфера составляет приблизительно 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5 или 7,6.

Следует понимать, что в любом из анализов, раскрытых в данном документе, захватывающие антитела можно заменить индикаторными антителами.

В некоторых вариантах осуществления иммунологический анализ, в котором измеряют уровень fPSA, включает приведение fPSA, присутствующего в образце плазмы крови, в контакт с захватывающим антителом, специфичным к fPSA, в условиях, при которых первое захватывающее антитело связывается с fPSA, в результате чего образуется комплекс захватывающее антитело-fPSA; и выявление комплекса захватывающее антитело-fPSA с помощью индикатора. Захватывающее антитело может представлять собой антитело H117. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит антитело 5A10 или его фрагмент (например, F(ab)-фрагмент).

В некоторых вариантах осуществления иммунологический анализ, в котором измеряют уровень iP-

SA, включает приведение iPSA, присутствующего в образце плазмы крови, в контакт с захватывающим антителом, специфичным к свободному PSA, который включает в себя iPSA и PSA с одноцепочечным разрывом, в условиях, при которых второе захватывающее антитело связывается по меньшей мере с iPSA, в результате чего образуется комплекс захватывающее антитело-iPSA, и выявление комплекса захватывающее антитело-iPSA с помощью второго индикатора. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит антитело 4D4. В некоторых вариантах осуществления захватывающее антитело представляет собой антитело 5A10 или его фрагмент (например, F(ab)-фрагмент).

В некоторых вариантах осуществления иммунологический анализ, в котором измеряют уровень tPSA, включает приведение tPSA, присутствующего в образце плазмы крови, в контакт с захватывающим антителом, специфичным к tPSA, в условиях, при которых третье захватывающее антитело связывается с tPSA, в результате чего образуется комплекс захватывающее антитело-tPSA; и выявление комплекса захватывающее антитело-tPSA с помощью третьего индикатора. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит антитело H50. В некоторых вариантах осуществления захватывающее антитело представляет собой антитело H117.

В некоторых вариантах осуществления иммунологический анализ, в котором измеряют уровень hK2, включает приведение PSA в образце плазмы крови в контакт с блокирующими антителами, специфичными к PSA; приведение hK2, присутствующего в образце плазмы крови, в контакт с четвертым захватывающим антителом, специфичным к hK2, в условиях, при которых четвертое захватывающее антитело связывается с hK2, в результате чего образуется комплекс захватывающее антитело-hK2; и выявление комплекса захватывающее антитело-hK2 с помощью четвертого индикатора. В некоторых вариантах осуществления индикатор содержит антитело 7G1. В некоторых вариантах осуществления захватывающее антитело представляет собой F(ab)₂ 6H10. В некоторых вариантах осуществления блокирующие антитела включают в себя антитело 5H7, антитело 5H6 и антитело 2E9.

В табл. 0 перечислены антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые можно применять в раскрытых в данном документе способах, и их соответствующие эпитопы.

Таблица 0

Антитела и эпитопы/источники антител

Название антитела	Эпитоп	Ссылка или источник
F(ab) ₂ 6H10		Becker <i>et al.</i> 2000. Sensitive and Specific Immunodetection of Human Glandular Kallikrein 2 in Serum. <i>Clin Chem.</i> 46(2), 198-206.
2E9	Аминокислоты 79-93 и/или 80-91 белка PSA	Lilja <i>et al.</i> 1991. Prostate-Specific Antigen in Serum Occurs Predominantly in Complex with alpha-1-Antichymotrypsin. <i>Clin Chem.</i> 37(9), 1618-1625. Piironen, <i>et al.</i> Determination and analysis of antigenic epitopes of prostate specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) using synthetic peptides and computer modeling. <i>Protein Science</i> (1998), 7:259-269.
5F7		Nurmikko <i>et al.</i> 2000. Production and Characterization of Novel Anti-Prostate-specific Antigen (PSA) Monoclonal Antibodies That Do Not Detect Internally Cleaved Lys145-Lys146 Inactive PSA. <i>Clin Chem.</i> 46(10):1610-1618.
5H6	Аминокислоты 225-237 белка PSA	Nurmikko <i>et al.</i> 2000. <i>Выше</i>
7G1		Nurmikko <i>et al.</i> 2000. <i>Выше</i>
Fab 5A10	Аминокислоты 75-89, 80-94 и/или 82-39 белка PSA	Eriksson <i>et al.</i> 2000. Dual-label time-resolved immunofluorometric assay of free and total Prostate-specific Antigen Based on Recombinant Fab Fragments. <i>Clin Chem</i> 46(5), 658-666. Piironen <i>et al.</i> <i>Выше</i>
4D4	Аминокислоты 130-144 белка PSA	Патент США № 7872104
H117		Патент США № 5672480
H50		Патент США № 5672480
5A10	Аминокислоты 75-89, 80-94 и/или 82-39 белка PSA	Патент США № 5939533, номер доступа 93091201 в Европейской коллекции культур клеток животных. Piironen <i>et al.</i> <i>Выше</i>

Микрожидкостные анализаторы образцов.

Следует понимать, что любой из раскрытых в данном документе способов иммунологического анализа можно выполнить или реализовать с помощью микрожидкостного устройства (например, кассеты) и/или микрожидкостного анализатора образцов. Например, микрожидкостное устройство можно применять для определения одной или нескольких характеристик калликреиновых маркеров (например, уровня tPSA, fPSA, iPSA или hK2). В некоторых вариантах осуществления система может содержать микрожидкостный анализатор образцов, который, например, может быть выполнен с возможностью анализа образца, предоставленного в кассете, имеющей один или несколько микрожидкостных каналов для размещения и/или направления потока образца, который содержит компоненты для иммунологического анализа (например, комплексы антиген-антитело, индикаторы и т.д.). В некоторых вариантах осуществления анализатор содержит оптическую систему, содержащую один или несколько источников света и/или один или несколько детекторов, выполненных с возможностью измерения уровней комплексов

антиген-антитело и/или индикаторов, присутствующих в одном или нескольких микрожидкостных каналах. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления представлены системы, которые могут содержать процессор или компьютер, запрограммированный на оценивание прогностической модели (например, модели логистической регрессии), находящийся в электронной связи с микрожидкостным устройством и/или микрожидкостным анализатором образцов или другим устройством для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, на основании уровней маркеров (например, уровней tPSA, fPSA, iPSA или hK2).

В одном конкретном примере система содержит микрожидкостный анализатор образцов, содержащий корпус и отверстие в корпусе, выполненное с возможностью приема кассеты, имеющей по меньшей мере один микрожидкостный канал, при этом корпус содержит компонент, выполненный с возможностью стыковки с сопряженным компонентом на кассете для выявления кассеты внутри корпуса. Система также содержит систему регулирования давления, расположенную внутри корпуса, при этом система регулирования давления выполнена с возможностью создания повышенного давления по меньшей мере в одном микрожидкостном канале в кассете с целью перемещения образца по меньшей мере по одному микрожидкостному каналу. Система дополнительно содержит оптическую систему, расположенную внутри корпуса, при этом оптическая система содержит по меньшей мере один источник света и по меньшей мере один детектор, расположенный на определенном расстоянии от источника света, где источник света выполнен с возможностью пропускания света через кассету, когда кассета вставлена в анализатор образцов, и где детектор расположен напротив источника света для выявления количества света, которое проходит через кассету. Система может содержать пользовательский интерфейс, соединенный с корпусом, для ввода данных по меньшей мере об одном клиническом факторе (например, возрасте человека). Система может содержать процессор, находящийся в электронной связи с микрожидкостным анализатором образцов, при этом процессор запрограммирован на оценивание модели логистической регрессии, описываемой в данном документе, в сочетании с информацией, указывающей на уровни одного или нескольких калликреиновых маркеров, выбранных из tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, у которого ранее было диагностировано наличие неагрессивного рака предстательной железы.

Неограничивающие примеры подходящих микрожидкостных устройств раскрыты в публикации заявки на патент США № 2013/0273643, озаглавленной "Methods and apparatuses for predicting risk of prostate cancer and prostate gland volume", опубликованной 17 октября 2013 г., и в патенте США № 8765062, озаглавленном "Systems and Devices for Analysis of Samples", выданном 1 июля 2014 г., содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Следует, однако, понимать, что можно применять и другие типы устройств (например, считывающие устройства для планшетов, анализаторы для анализов по типу ELISA в микролуночном формате и т.д.), поскольку настоящее раскрытие не ограничено в этом отношении.

Прогностические модели и компьютеризированные способы.

В аспектах настоящего раскрытия представлены компьютеризированные способы определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, такого как переход от неагрессивного к агрессивному раку предстательной железы. Такие способы могут включать прием через входной интерфейс информации, указывающей на уровень tPSA, присутствующего в образце плазмы крови субъекта, и прием через входной интерфейс информации о том, подвергался ли субъект предшествующей биопсии ткани предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают оценивание с помощью по меньшей мере одного процессора подходящей прогностической модели (например, модели логистической регрессии), по меньшей мере частично основанной на принятой информации, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта. Прогностическая модель может генерировать вероятность события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании измеренных уровней tPSA и информации о том, подвергался ли субъект предшествующей биопсии ткани предстательной железы. Прогностическая модель может генерировать вероятность события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании измеренных уровней tPSA, fPSA, iPSA и hK2 и информации о том, подвергался ли субъект предшествующей биопсии ткани предстательной железы.

Фиг. 1 иллюстрирует блок-схему процесса 100 в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия. На стадии 101 одно или несколько значений, представляющих данные пациента, соответствующие возрасту, статусу пальцевого исследования и/или статусу предшествующей биопсии, принимаются по меньшей мере одним процессором для обработки с помощью одной или нескольких методик, описанных в данном документе. На стадии 102 одно или несколько значений, представляющих данные о маркерах tPSA, fPSA, iPSA и/или hK2, принимаются по меньшей мере одним процессором. Значения можно принимать любым подходящим способом, в том числе без ограничения через локальный входной интерфейс, такой как клавиатура, сенсорный экран, микрофон или устройство ввода, от подключенного к сети интерфейса, который принимает значение(значения) от устройства, расположенного удаленно от процессора(процессоров), или непосредственно от одного или нескольких де-

текторов, которые измеряют значение(значения) уровня маркера в крови (например, в форме реализации, где процессор(процессоры) интегрирован(интегрированы) с измерительным устройством, которое содержит один или несколько детекторов).

На стадии 103 после приема значения(значений) для tPSA процесс продолжается так, что если уровни tPSA превышают пороговый уровень (например, 25 нг/мл), то выбирают первую прогностическую модель, а если уровни tPSA находятся на пороговом уровне или ниже его, то выбирают вторую прогностическую модель. Соответственно, на стадии 104, если уровни tPSA превышают пороговый уровень, выбирают прогностическую модель, которая основывается на статусе DRE, статусе предшествующей биопсии и уровнях tPSA. В качестве альтернативы, на стадии 105, если уровни tPSA находятся на пороговом уровне или ниже его, выбирают прогностическую модель, которая основывается на статусе DRE, статусе предшествующей биопсии и уровнях tPSA, fPSA, iPSA и hK2. Прогностическую модель из стадий 104, 105 используют для определения вероятности того, что субъект имеет рак предстательной железы. Прогноз может быть сформулирован для рака любой степени злокачественности, или для рака высокой степени злокачественности, или для перехода от неагрессивного к агрессивному раку предстательной железы в зависимости от используемой модели.

После определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы (например, перехода от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы), процесс переходит к стадии 106, где вероятность выводится пользователю (например, врачу, пациенту), служа основанием для проведения дополнительной диагностической процедуры и/или принятия решений о лечении. Вероятность может выводиться любым подходящим способом. Например, в некоторых вариантах осуществления вероятность может выводиться путем отображения числового значения, представляющего вероятность, на дисплейном экране устройства. В других вариантах осуществления вероятность может выводиться с использованием одного или нескольких световых или других визуальных индикаторов на устройстве. В еще нескольких других вариантах осуществления вероятность может выдаваться с использованием звукового выходного сигнала, тактильного выходного сигнала или какой-либо комбинации одного или нескольких из звукового, тактильного и визуального выходного сигнала. В некоторых вариантах осуществления вывод вероятности включает в себя отправку информации в устройство, подключенное к сети, для информирования пользователя об определенной вероятности. Например, вероятность может быть определена с помощью одного или нескольких процессоров, расположенных на удаленном узле, и показание вероятности может быть отправлено на электронное устройство пользователя (например, врача) с помощью одной или нескольких сетей в ответ на определение вероятности на удаленном узле. Электронное устройство, которое выдает выходной сигнал пользователю в соответствии с описанными в данном документе методиками, может представлять собой любое подходящее устройство, в том числе без ограничения ноутбук, настольный компьютер или планшетный компьютер, смартфон, пейджер, персональный цифровой помощник и электронный дисплей.

В некоторых вариантах осуществления вероятность события, ассоциированного с раком предстательной железы, определяют в соответствии с уравнением (1), воспроизводимым ниже:

$$\text{Вероятность} = \frac{e^L}{1 + e^L} \quad (1)$$

где логит-функцию (L) определяют с использованием любой из множества моделей логистической регрессии.

Неограничивающие примеры различных типов моделей логистической регрессии, которые можно использовать в соответствии с описанными в данном документе методиками, включают в себя следующие.

1. Простая модель (только tPSA)

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Age}) + \beta_2(\text{tPSA}) + \beta_3(\text{priorbx}) \quad (2)$$

или

$$L = \beta_0 + \beta_1 \text{tpsa} + \beta_2 \text{dre}_{\text{neg}} + \beta_3 \text{dre}_{\text{pos}} + \beta_4 \text{priorbx} \quad (3)$$

2. Модель для четырех анализов с использованием соотношения свободный/общий.

В данной модели соотношение свободного PSA и общего PSA заменяют на параметр свободного PSA.

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Age}) + \beta_2(\text{tPSA}) + \beta_3\left(\frac{\text{fPSA}}{\text{tPSA}}\right) + \beta_4(\text{iPSA}) + \beta_5(\text{hK2}) \quad (4)$$

$$+ \beta_6(\text{priorbx})$$

3. Модель для четырех анализов с использованием log(tPSA) и соотношения свободный/общий.

В данной модели log tPSA заменяют на параметр tPSA для учета увеличенного вклада этого прогностического фактора.

$$L = \beta_0 + \beta_1 (Age) + \beta_2 (\log [tPSA]) + \beta_3 \left(\frac{fPSA}{tPSA} \right) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (\text{priorbx}) \quad (5)$$

4. Полиномиальная модель.

В эту модель включены дополнительные нелинейные параметры для tPSA и fPSA. В представленном ниже типичном уравнении квадрат tPSA используют для того, чтобы подчеркнуть прямую связь между этим параметром и риском наличия рака предстательной железы, а квадратный корень параметра соотношения свободный/общий PSA используют для отражения обратной связи этого параметра с риском. Однако следует понимать, что параметры полинома более высокого порядка (например, кубические) также могут быть включены в некоторые варианты осуществления.

$$L = \beta_0 + \beta_1 (Age) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (tPSA^2) + \beta_7 \left(\sqrt{\frac{fPSA}{tPSA}} \right) + \beta_8 (\text{priorbx}) \quad (6)$$

5. Линейные сплайны для всех четырех анализов.

В этой модели добавляют линейные сплайны с единственным узлом при медианном значении. Сплайны можно определить с использованием следующих уравнений:

$$\begin{aligned} sp1(x) &= x, \text{ если } x < \text{knot} \\ sp1(x) &= \text{knot}, \text{ если } x \geq \text{knot} \quad (7) \\ sp2(x) &= 0, \text{ если } x < \text{knot} \\ sp2(x) &= x - \text{knot}, \text{ если } x \geq \text{knot} \end{aligned}$$

при этом модель представлена как:

$$\begin{aligned} L &= \beta_0 + \beta_1 (Age) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (sp1[tPSA]) \\ &+ \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (sp1[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA]) + \beta_{10} (sp1[iPSA]) + \beta_{11} (sp2[iPSA]) \\ &+ \beta_{12} (sp1[hK2]) + \beta_{13} (sp2[hK2]) \\ &+ \beta_{14} (\text{priorbx}) \quad (8) \end{aligned}$$

6. Линейные сплайны для tPSA и fPSA.

В этой модели линейные сплайны включены только для tPSA и fPSA для уменьшения количества переменных и упрощения модели.

$$\begin{aligned} L &= \beta_0 + \beta_1 (Age) + \beta_2 (tPSA) + \beta_3 (fPSA) + \beta_4 (iPSA) + \beta_5 (hK2) + \beta_6 (sp1[tPSA]) \\ &+ \beta_7 (sp2[tPSA]) + \beta_8 (sp1[fPSA]) + \beta_9 (sp2[fPSA]) \\ &+ \beta_{10} (\text{priorbx}) \quad (9) \end{aligned}$$

В приведенных выше уравнениях "priorbx" представляет собой двоичное значение, указывающее на то, подвергался ли субъект предшествующей биопсии для выявления рака предстательной железы. Значение 1 указывает на то, что предшествующая биопсия имела место, а значение 0 указывает на то, что предшествующей биопсии не было.

7. Кубические сплайны для всех четырех анализов.

В этой модели кубические сплайны включены для каждого параметра. В представленном ниже примере описывается кубический сплайн с четырьмя узлами.

Следует, однако, понимать, что в качестве альтернативы можно использовать кубический сплайн с использованием любого подходящего количества узлов, в том числе без ограничения пяти узлов, шести узлов, семи узлов и восьми узлов. Сплайны можно определить с использованием следующих уравнений:

$$\begin{aligned} sp[x]1 &= \max([x] - \text{knot}1, 0)^3 - \max([x] - \text{knot}3, 0)^3 \frac{\text{knot}4 - \text{knot}1}{\text{knot}4 - \text{knot}3} \\ &+ \max([x] - \text{knot}4, 0)^3 \frac{\text{knot}3 - \text{knot}1}{\text{knot}4 - \text{knot}3} \quad (10) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} sp[x]2 &= \max([x] - \text{knot}2, 0)^3 - \max([x] - \text{knot}3, 0)^3 \frac{\text{knot}4 - \text{knot}2}{\text{knot}4 - \text{knot}3} \\ &+ \max([x] - \text{knot}2, 0)^3 \frac{\text{knot}3 - \text{knot}2}{\text{knot}4 - \text{knot}3} \quad (11), \end{aligned}$$

где knot1 и knot4 представляют собой внешние узловые значения для кубического сплайна, а knot2 и knot3 представляют собой внутренние узловые значения для кубического сплайна.

Внешние узловые значения можно установить как минимальный и максимальный уровни tPSA,

tPSA, iPSA или hK2 в популяции. Внутреннее узловое значение (например, knot2) можно установить как значение 33,3 перцентиля уровней tPSA, fPSA, iPSA или hK2 в популяции. Другое внутреннее узловое значение (например, knot3) можно установить как значение 66,6 перцентиля уровней tPSA, fPSA, iPSA или hK2 в популяции.

В некоторых вариантах осуществления внутренние узловые значения указаны в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 8 и от приблизительно 3 до приблизительно 6 для tPSA, от приблизительно 0,25 до приблизительно 2 и от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5 для fPSA, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5 и от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,8 для iPSA и от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,04 и от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,08 для hK2. Например, в одной форме реализации для внутренних узлов для tPSA используют значения 3,92 и 5,61, для внутренних узлов для fPSA используют значения 0,82 и 1,21, для внутренних узлов для iPSA используют значения 0,3 и 0,51 и для внутренних узлов для hK2 используют значения 0,036 и 0,056.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько внутренних узловых значений для tPSA могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 5, от приблизительно 3 до приблизительно 6, от приблизительно 2,5 до приблизительно 6, от приблизительно 2,5 до приблизительно 6,5, от приблизительно 5 до приблизительно 8, от приблизительно 5,5 до приблизительно 8, от приблизительно 5 до приблизительно 9, от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 1 до приблизительно 5, от приблизительно 1 до приблизительно 4 и от приблизительно 1 до приблизительно 3. Также возможны и другие диапазоны.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько внутренних узловых значений для fPSA могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,2, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,9, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,2, от приблизительно 0,7 до приблизительно 1,4, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,9, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,6, от приблизительно 1,1 до приблизительно 1,2 и от приблизительно 1,1 до приблизительно 2. Также возможны и другие диапазоны.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько внутренних узловых значений для iPSA могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,8, от приблизительно 0,4 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 и от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,8. Также возможны и другие диапазоны.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько внутренних узловых значений для hK2 могут независимо находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,03, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,04, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,05, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,06, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,05, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,07, от приблизительно 0,04 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 и от приблизительно 0,6 до приблизительно 1,0. Также возможны и другие диапазоны.

Как обсуждалось выше, можно использовать кубические сплайны, содержащие любое подходящее количество внутренних узлов (например, три, четыре, пять, шесть внутренних узлов), и пример кубического сплайна, содержащего два внутренних узла, представлен лишь для иллюстрации, а не для ограничения. В вариантах осуществления, которые содержат более двух внутренних узлов, узлы могут размещаться в одном или нескольких диапазонах, обсуждаемых выше, или в каком-либо другом подходящем диапазоне. Например, в некоторых вариантах осуществления узлы могут быть указаны так, что длина сегментов сплайна между каждой из пар соседних узлов является практически одинаковой.

Модель может быть представлена следующим образом:

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[iPSA]) + \beta_7(sp2[iPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA]) + \beta_{10}(sp1[iPSA]) + \beta_{11}(sp2[iPSA]) + \beta_{12}(sp1[hK2]) + \beta_{13}(sp2[hK2]) + \beta_{14}(\text{priorbx}) \quad (12)$$

8. Пороговая модель для tPSA.

В некоторых вариантах осуществления выбранная модель может зависеть от того, выявлен ли в образце пороговый уровень tPSA. В некоторых вариантах осуществления, если уровень tPSA в образце превышает пороговый уровень, то уравнение прогностической модели выглядит следующим образом:

$$L = \beta_0 + \beta_1(tPSA) + \beta_2(DRE)_{\text{neg}} + \beta_3(DRE)_{\text{pos}} + \beta_4(\text{priorbx}) \quad (13)$$

В некоторых вариантах осуществления диапазон значений весовых коэффициентов в этой модели

соответствует изложенному в табл. 1. Коэффициенты, подходящие для определения вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет иметь в себе признаки рака любой степени злокачественности, показаны во втором и третьем столбцах; тогда как коэффициенты, подходящие для определения вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет иметь в себе признаки рака высокой степени злокачественности, показаны в четвертом и пятом столбцах.

Таблица 1

Весовые коэффициенты для использования в случаях, когда уровень tPSA превышает пороговый уровень

Диапазоны весовых коэффициентов	Рак любой степени злокачественности		Рак высокой степени злокачественности (индекс Глисона $\geq 7,0$)	
	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая
β_0	-1,22E+00	-9,07E-01	7,83E-01	9,31E-01
β_1	1,04E-01	1,22E-01	1,24E-02	1,59E-02
β_2	-6,62E-02	-4,99E-02	-2,19E-01	-1,72E-01
β_3	1,34E-01	1,71E-01	5,23E-01	6,44E-01
β_4	-1,30E+00	-8,91E-01	-1,94E+00	-1,68E+00

В некоторых вариантах осуществления если уровень tPSA, выявленный в образце, находится ниже порогового уровня или равен ему, то уравнение прогностической модели выглядит следующим образом:

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Age}) + \beta_2(\text{tPSA}) + \beta_3\text{sp1}(\text{tPSA}) + \beta_4\text{sp2}(\text{tPSA}) + \beta_5(\text{fPSA}) + \beta_6\text{sp1}(\text{fPSA}) + \beta_7\text{sp2}(\text{fPSA}) + \beta_8(\text{iPSA}) + \beta_9(\text{hK2}) + \beta_{10}(\text{DRE}_{\text{neg}}) + \beta_{11}(\text{DRE}_{\text{pos}}) + \beta_{12}(\text{priorbx}) \quad (14)$$

В некоторых вариантах осуществления диапазон значений весовых коэффициентов в этой модели соответствует изложенному в табл. 2. Коэффициенты, подходящие для определения вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет иметь в себе признаки рака любой степени злокачественности, показаны во втором и третьем столбцах; тогда как коэффициенты, подходящие для определения вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы будет иметь в себе признаки рака высокой степени злокачественности, показаны в четвертом и пятом столбцах.

Таблица 2

Весовые коэффициенты для использования в случаях, когда уровень tPSA находится ниже порогового уровня или равен ему

Диапазоны весовых коэффициентов	Рак любой степени злокачественности		Рак высокой степени злокачественности (индекс Глисона $> 7,0$)	
	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая
β_0	-2,86E+00	-1,97E+00	-7,35E+00	-6,00E+00
β_1	2,88E-01	4,03E-01	4,79E-02	6,38E-02
β_2	3,76E-01	4,72E-01	7,44E-01	9,19E-01
β_3	-2,18E-04	-1,78E-04	-6,43E-03	-4,32E-03
β_4	-1,22E-03	-9,46E-04	1,20E-02	1,66E-02
β_5	-3,63E+00	-3,18E+00	-6,27E+00	-4,43E+00
β_6	5,07E-01	7,07E-01	7,63E-01	1,04E+00
β_7	-2,02E+00	-1,55E+00	-2,76E+00	-2,17E+00
β_8	4,16E-02	5,45E-02	1,96E+00	2,40E+00
β_9	7,87E+00	1,11E+01	6,62E+00	7,59E+00
β_{10}	-6,62E-02	-4,65E-02	-2,44E-01	-1,74E-01
β_{11}	1,28E-01	1,85E-01	4,57E-01	5,89E-01
β_{12}	-1,45E+00	-1,01E+00	-1,97E+00	-1,53E+00

Параметры сплайна sp1(tPSA), sp2(tPSA), sp1(fPSA) и sp2(fPSA) в вышеприведенной модели можно определить в соответствии с приведенной выше формулой кубического сплайна для модели № 7 (уравнения (10) и (11)). В некоторых вариантах осуществления значения для внутренних узлов 2 и 3 и внешних узлов 1 и 4 находятся в пределах диапазонов, изложенных в табл. 3 для tPSA и fPSA.

Таблица 3

Диапазоны узловых значений

Диапазоны узловых значений	Общий PSA		Свободный PSA	
	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
Узел 1	0	2	0	0,5
Узел 2	3,72E+00	4,16E+00	7,38E-01	9,43E-01
Узел 3	4,71E+00	6,56E+00	1,10E+00	1,43E+00
Узел 4	2,33E+02	3,13E+02	2,04E+01	2,78E+01

Компьютерная реализация.

Иллюстративная реализация компьютерной системы 106, в которой могут быть реализованы некоторые или все описанные в данном документе методики и/или взаимодействия с пользователем, показана на фиг. 1В. Компьютерная система 106 может содержать один или несколько процессоров 107 и один или несколько машиночитаемых информационных носителей с сохранением информации при выключении питания (например, запоминающее устройство 108 и один или несколько энергонезависимых информационных носителей 110). Процессор(процессоры) 107 может(могут) управлять записью данных в запоминающее устройство 108 и энергонезависимое устройство хранения информации 110 и считыванием данных из них любым подходящим способом, поскольку аспекты настоящего изобретения, описанные в данном документе, не ограничены в этом отношении.

Для осуществления любой из функциональных возможностей, описанных в данном документе, процессор(процессоры) 107 может(могут) исполнять одну или несколько инструкций, таких как программные модули, хранящиеся на одном или нескольких машиночитаемых информационных носителях (например, запоминающем устройстве 108), которые могут служить в качестве машиночитаемых информационных носителей с сохранением информации при выключении питания, в которых хранятся инструкции для исполнения процессором 107. Как правило, программные модули содержат стандартные подпрограммы, программы, объекты, компоненты, структуры данных и т.д., которые выполняют конкретные задачи или реализуют конкретные абстрактные типы данных. Варианты осуществления также можно реализовать в средах распределенных вычислений, где задачи выполняются удаленными устройствами обработки информации, связанными друг с другом через коммуникационную сеть. В среде распределенных вычислений программные модули могут располагаться как на локальном, так и на удаленном компьютерном информационном носителе, в том числе в запоминающих устройствах хранения информации. Входные данные и команды управления программами могут приниматься компьютером 106 через входной интерфейс 109. Входной интерфейс 109 может включать в себя клавиатуру, сенсорный экран, USB-порт, CD-привод, DVD-привод или другой входной интерфейс.

Компьютер 106 может работать в сетевой среде, используя логические соединения с одним или несколькими удаленными компьютерами. Один или несколько удаленных компьютеров могут включать в себя персональный компьютер, сервер, маршрутизатор, сетевой PC, одноранговое устройство или другой общий узел сети и обычно содержат многие или все элементы, описанные выше относительно компьютера 106. Логические соединения между компьютером 106 и одним или несколькими удаленными компьютерами могут включать в себя без ограничения локальную сеть (LAN) и глобальную сеть (WAN), но могут также включать в себя другие сети. Такие сети могут быть основаны на любой подходящей технологии и могут работать в соответствии с любым подходящим протоколом и могут включать в себя беспроводные сети, проводные сети или оптоволоконные сети. Такие сетевые среды являются обычным явлением в офисных сетях, корпоративных компьютерных сетях, интрасетях и Интернете.

При использовании в сетевой среде LAN компьютер 106 может быть подключен к LAN через сетевой интерфейс или адаптер. При использовании в сетевой среде WAN компьютер 106 обычно содержит модем или другие средства для установления связи по WAN, такой как Интернет. В сетевой среде программные модули или их части могут храниться в удаленном запоминающем устройстве хранения информации.

Различные входные параметры, описанные в данном документе, для оценки риска наличия рака предстательной железы и/или определения объема предстательной железы, могут приниматься компьютером 106 через сеть (например, LAN, WAN или какую-либо другую сеть) от одного или нескольких удаленных компьютеров или устройств, в которых хранятся данные, связанные с входными параметрами. Один или несколько удаленных компьютеров/устройств могут выполнять анализ удаленно хранящихся данных перед отправкой результатов анализа в качестве входных данных на компьютер 300. В качестве альтернативы удаленно хранящиеся данные можно отправить на компьютер 106 в таком виде, в котором они хранились удаленно, без какого-либо удаленного анализа. Кроме того, входные параметры могут приниматься непосредственно пользователем компьютера 106 с помощью любого из ряда входных интерфейсов (например, входного интерфейса 109), которые могут быть включены в качестве компонентов компьютера 106.

Различные выходные параметры, описанные в данном документе, в том числе выходной параметр вероятности риска наличия рака предстательной железы и/или объема предстательной железы, могут выдаваться визуально на устройстве вывода (например, дисплее), подключенном непосредственно к компьютеру 106, или выходной(выходные) параметр(параметры) могут передаваться на удаленно расположенное устройство вывода, подключенное к компьютеру 106 через одну или несколько проводных или беспроводных сетей, поскольку варианты осуществления настоящего изобретения не ограничены в этом отношении. Выходные параметры, описанные в данном документе, могут дополнительно или в качестве альтернативы выдаваться иначе, чем с использованием визуального представления. Например, компьютер 300 или удаленный компьютер, на который передается выходной параметр, может содержать один или несколько выходных интерфейсов, в том числе без ограничения динамики и вибрационные выходные интерфейсы, для выдачи показания выходного параметра.

Следует понимать, что, хотя компьютер 106 проиллюстрирован на фиг. 1 как единое устройство, в некоторых вариантах осуществления компьютер 106 может содержать множество устройств, находящихся в коммуникационной связи друг с другом для осуществления некоторых или всех функциональных возможностей, описанных в данном документе, и компьютер 106 представляет собой только одну иллюстративную форму реализации компьютера, которая может использоваться в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения. Например, в некоторых вариантах осуществления компьютер 106 может быть интегрирован в систему и/или находиться в электронной связи с ней. Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления компьютер 106 может быть включен в сетевую среду, где информацию об одном или нескольких маркерах в крови, используемую для определения вероятности рака предстательной железы и/или объема предстательной железы, отправляют с внешнего источни-

ка на компьютер 106 для анализа с помощью одной или нескольких методик, описанных в данном документе. Иллюстративная сетевая среда 111 в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения показана на фиг. 1С. В сетевой среде 111 компьютер 106 подключен к аналитической системе 112 через сеть 114. Как обсуждалось выше, сеть 114 может представлять собой проводную или беспроводную сеть любого подходящего типа и может включать в себя одну или несколько локальных сетей (LAN) или глобальных сетей (WAN), таких как Интернет.

Способы, стадии, имитационные моделирования, алгоритмы, системы и элементы систем для расчетов, описанные в данном документе, могут быть реализованы с помощью компьютерной системы, такой как различные варианты осуществления компьютерных систем, описанных ниже. Способы, стадии, системы и элементы систем, описанные в данном документе, не ограничены в их реализации какой-либо конкретной компьютерной системой, описанной в данном документе, так как можно использовать множество других различных устройств.

Компьютерная система может содержать процессор, например, коммерчески доступный процессор, такой как один из процессоров серии x86, Celeron и Pentium, доступные от Intel, аналогичные устройства от AMD и Cyrix, микропроцессоры серии 680X0, доступные от Motorola, микропроцессор PowerPC от IBM и процессоры ARM. Многие другие процессоры являются доступными, и компьютерная система не ограничена конкретным процессором.

Процессор обычно исполняет программу, называемую операционной системой, примерами которой являются Windows 7, Windows 8, UNIX, Linux, DOS, VMS, MacOS и OSX и iOS, которая управляет исполнением других компьютерных программ и обеспечивает планирование, отладочное выполнение, управление вводом/выводом, учет использования ресурсов, компиляцию, распределение памяти, управление данными и управление памятью, управление передачей данных и функционирование сопутствующих служб. Процессор и операционная система совместно определяют компьютерную платформу, для которой написаны прикладные программы на языках программирования высокого уровня. Компьютерная система не ограничивается конкретной компьютерной платформой.

Компьютерная система может содержать запоминающую систему, которая, как правило, содержит машиночитаемый и записываемый энергонезависимый носитель записи, примерами которого являются магнитный диск, оптический диск, устройство флэш-памяти и магнитная лента. Такой носитель записи может быть съемным, например, представлять собой гибкий диск, CD для чтения/записи или карту памяти, или может быть несъемным, например, представлять собой жесткий диск.

Такой носитель записи хранит сигналы, как правило, в двоичной форме (т.е. в форме, интерпретируемой как последовательность единиц и нулей). Диск (например, магнитный или оптический) имеет ряд дорожек, на которых такие сигналы могут храниться, как правило, в двоичной форме, т.е. в форме, интерпретируемой как последовательность единиц и нулей. Такие сигналы могут определять программу системы программного обеспечения, например, прикладную программу, подлежащую исполнению микропроцессором, или информацию, подлежащую обработке прикладной программой.

Запоминающая система компьютерной системы также может содержать запоминающий элемент на интегральной схеме, который обычно представляет собой энергозависимое запоминающее устройство с произвольным доступом, такое как динамическое запоминающее устройство с произвольным доступом (DRAM) или статическое запоминающее устройство (SRAM). Обычно при работе процессор проводит считывание программ и данных с энергонезависимого носителя записи в запоминающий элемент на интегральной схеме, который, как правило, обеспечивает более быстрый доступ процессора к программным инструкциям и данным, чем энергонезависимый носитель записи.

Процессор обычно производит действия с данными в запоминающем элементе на интегральной схеме в соответствии с программными инструкциями, а затем копирует подвергнутые действиям данные на энергонезависимый носитель записи после завершения обработки. Известно множество механизмов управления перемещением данных между энергонезависимым носителем записи и запоминающим элементом на интегральной схеме, и компьютерная система, которая реализует данные способы, стадии, системы и элементы систем, описанные выше, не ограничивается ими. Компьютерная система не ограничивается конкретной запоминающей системой.

По меньшей мере часть такой запоминающей системы, описанной выше, можно использовать для хранения одной или нескольких структур данных (например, таблиц поиска) или уравнений, описанных выше. Например, по меньшей мере часть энергонезависимого носителя записи может хранить по меньшей мере часть базы данных, которая содержит одну или несколько таких структур данных. Такая база данных может представлять собой любой из множества типов баз данных, например файловую систему, содержащую одну или несколько структур данных на основе плоских файлов, где данные упорядочены в блоки данных, разделенные разделителями, реляционную базу данных, где данные упорядочены в блоки данных, хранящиеся в таблицах, объектно-ориентированную базу данных, где данные упорядочены в блоки данных, хранящиеся в виде объектов, базу данных другого типа или любую их комбинацию.

Компьютерная система может содержать подсистему I/O видео- и аудиоданных. Аудиочасть подсистемы может содержать аналого-цифровой (A/D) преобразователь, который принимает аналоговую аудиоинформацию и преобразует ее в цифровую информацию. Цифровую информацию можно сжать с

помощью известных систем сжатия для хранения на жестком диске, чтобы использовать ее в другое время. Типичная видеочасть подсистемы I/O может содержать компрессор/декомпрессор видеоизображения, множество видов которого известно в данной области техники. Такие компрессоры/декомпрессоры преобразуют аналоговую видеoinформацию в сжатую цифровую информацию и наоборот. Сжатую цифровую информацию можно хранить на жестком диске для использования позднее.

Компьютерная система может содержать одно или несколько устройств вывода. Типичные устройства вывода включают в себя дисплей с электронно-лучевой трубкой (CRT), жидкокристаллические дисплеи (LCD) и другие устройства вывода видеосигнала, принтеры, устройства связи, такие как модем или сетевой интерфейс, устройства хранения информации, такие как диск или магнитная лента, и устройства вывода аудиосигнала, такие как динамик.

Компьютерная система также может содержать одно или несколько устройств ввода. Типичные устройства ввода включают в себя клавиатуру, вспомогательную клавиатуру, шаровой манипулятор, мышь, перо и планшет, устройства связи, такие как описанные выше, и устройства ввода данных, такие как устройства и датчики захвата аудио- и видеосигнала. Компьютерная система не ограничивается конкретными устройствами ввода или вывода, описанными в данном документе.

Следует понимать, что одну или несколько компьютерных систем любого типа можно использовать для реализации различных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Аспекты настоящего раскрытия можно реализовать в программном, аппаратном или аппаратно-программном обеспечении или в любой их комбинации. Компьютерная система может содержать специально запрограммированное специализированное аппаратное обеспечение, например, специализированную интегральную схему (ASIC). Такое специализированное аппаратное обеспечение может быть выполнено с возможностью реализации одного или нескольких способов, стадий, имитационных моделирований, алгоритмов, систем и элементов систем, описанных выше, в качестве части компьютерной системы, описанной выше, или в качестве независимого компонента.

Компьютерная система и ее компоненты могут программироваться с использованием любого из множества из одного или нескольких подходящих языков программирования для вычислительных машин. Такие языки могут включать в себя языки процедурного программирования, например C, Pascal, Fortran и BASIC, объектно-ориентированные языки, например, C++, Java и Eiffel, и другие языки, такие как язык сценариев или даже язык ассемблера.

Способы, стадии, имитационные моделирования, алгоритмы, системы и элементы систем могут быть реализованы с использованием любого из множества подходящих языков программирования, в том числе языков процедурного программирования, объектно-ориентированных языков программирования, других языков и их комбинаций, которые могут исполняться такой компьютерной системой. Такие способы, стадии, имитационные моделирования, алгоритмы, системы и элементы систем могут быть реализованы в виде отдельных модулей компьютерной программы или могут быть реализованы индивидуально в виде отдельных компьютерных программ. Такие модули и программы можно исполнять на отдельных компьютерах.

Такие способы, стадии, имитационные моделирования, алгоритмы, системы и элементы систем могут быть реализованы индивидуально либо в комбинации в виде компьютерного программного продукта, материально воплощенного в виде машиночитаемых сигналов на машиночитаемом носителе, например энергонезависимом носителе записи, запоминающем элементе на интегральной схеме или их комбинации. Для каждого такого способа, стадии, имитационного моделирования, алгоритма, системы или элемента системы такой компьютерный программный продукт может содержать машиночитаемые сигналы, материально воплощенные на машиночитаемом носителе, которые определяют инструкции, например, в качестве части одной или нескольких программ, которые в результате исполнения компьютером дают компьютеру инструкцию по осуществлению способа, стадии, имитационного моделирования, алгоритма, системы или элемента системы.

Следует понимать, что различные варианты осуществления могут быть сформированы с одним или несколькими из вышеописанных признаков. Вышеупомянутые аспекты и признаки можно использовать в любой подходящей комбинации, поскольку настоящее изобретение не ограничивается в этом отношении. Следует также понимать, что графические материалы иллюстрируют различные компоненты и признаки, которые могут быть включены в различные варианты осуществления. Для упрощения, некоторые из графических материалов могут иллюстрировать более одного необязательного признака или компонента. Однако настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в графических материалах. Следует признать, что настоящее раскрытие охватывает варианты осуществления, которые могут включать только часть компонентов, проиллюстрированных на любом чертеже, и/или могут также охватывать варианты осуществления, объединяющие компоненты, проиллюстрированные на нескольких разных чертежах.

Примеры

Пример 1. Анализ и прогностическая модель.

В данном документе описан анализ на основе панели из четырех калликреиновых маркеров, которые включают в себя общий простатический специфический антиген (tPSA), свободный PSA (fPSA), ин-

тактный PSA (iPSA) и калликреин 2 человека (hK2), связанные с персональной информацией о пациенте с помощью многомерного алгоритма. Этот алгоритм возвращает два калиброванных значения вероятности: одно для риска наличия рака любой степени злокачественности, а другое для риска наличия рака высокой степени злокачественности (с индексом Глисона, равным 7 или превышающим это значение) до биопсии.

Четыре калликреиновых маркера изучили индивидуально и в различных комбинациях для путей применения в выявлении рака предстательной железы. Алгоритм логистической регрессии, включающий уровни этих четырех маркеров в плазме крови, а также персональную информацию о пациенте, такую как возраст, результат пальцевого ректального исследования (DRE) и наличие отрицательного результата предшествующей(предшествующих) биопсии(биопсий) предстательной железы, продемонстрировал более высокую прогностическую ценность положительного результата для рака предстательной железы, чем тест PSA в отдельности.

Уровни (например, в нг/мл) tPSA, fPSA, iPSA и hK2, присутствующих в образцах плазмы крови человека, определяли с использованием автоматической системы для иммунологического анализа AutoDELFIA. Усредненное количество каждого маркера рассчитывали по результатам тестов для каждого маркера в двух повторностях и использовали в прогностической модели для определения степени риска в баллах для данного образца плазмы крови человека, как представлено в примере 2. Уровни tPSA и fPSA также можно определить с помощью анализатора для иммунологического анализа Elecsys (Roche Diagnostics).

В каждом анализе использовали по меньшей мере один набор из трех планшетов - один планшет для f/tPSA, один планшет для iPSA и один планшет для hK2. Полноценный анализ на полной мощности включал два набора из этих трех планшетов. Вся процедура занимала примерно 3-5 ч от начала до получения результатов теста в зависимости от количества анализируемых планшетов.

300 пациентов включали в начальное калибровочное исследование в качестве его подгруппы, которая характеризовалась отрицательными результатами предшествующих биопсий. Она включала первых 5 пациентов, включенных в каждом исследовательском центре, а затем последовательно включаемых пациентов. Исключения делали для образцов, которые хранили и/или перевозили не в оптимальных условиях, или в тех случаях, когда образец давал аномальные результаты при измерении уровней калликреиновых маркеров.

Алгоритм логистической регрессии для расчета риска наличия рака в биоптате.

В ходе калибровочного исследования была установлена формула для прогностической модели для расчета риска наличия рака в биоптате, представленная ниже. Как отмечено, в зависимости от уровня общего PSA используют разные формулы. Кроме того, используют различные весовые коэффициенты в зависимости от того, используют ли модель для определения вероятности того, что биоптат содержит в себе выявляемые признаки рака любой степени злокачественности или выявляемые признаки рака высокой степени злокачественности (например, с индексом Глисона, равным 7,0 или превышающим это значение). Весовые коэффициенты находятся в пределах диапазонов, указанных в табл. 1 и 2 данного документа. Переменные формул описаны в табл. 4.

Если общий PSA >25 нг/мл,

$$X\beta = \beta_0 + \beta_1 tpsa + \beta_2 dre_{neg} + \beta_3 dre_{pos} + \beta_4 priorbx \quad (13)$$

Если общий PSA ≤25 нг/мл,

$$X\beta = \beta_0 + \beta_1 age + \beta_2 tpsa + \beta_3 sptpsa1 + \beta_4 sptpsa2 + \beta_5 fpsa + \beta_6 spfpsa1 + \beta_7 spfpsa2 + \beta_8 ipsa + \beta_9 hK2 + \beta_{10} dre_{neg} + \beta_{11} dre_{pos} + \beta_{12} priorbx \quad (14)$$

$$\text{Риск наличия рака в биоптате} = \frac{e^{X\beta}}{1 + e^{X\beta}} \quad (15)$$

Параметры ограниченного кубического сплайна.

Для некоторых переменных в моделях (общего PSA и свободного PSA) включали параметры ограниченного кубического сплайна, это означает, что в каждую из моделей для каждого параметра сплайна добавляли два дополнительных параметра. Ниже приведены формулы для расчета этих двух параметров сплайна.

$$sp[var]1 = \max(|var| - knot1, 0)^3 - \max(|var| - knot3, 0)^3 \frac{knot4 - knot1}{knot4 - knot3} + \max(|var| - knot4, 0)^3 \frac{knot3 - knot1}{knot4 - knot3} \quad (10)$$

$$sp[var]2 = \max(|var| - knot2, 0)^3 - \max(|var| - knot3, 0)^3 \frac{knot4 - knot2}{knot4 - knot3} + \max(|var| - knot4, 0)^3 \frac{knot3 - knot2}{knot4 - knot3} \quad (11)$$

Sp[var]1 и sp[var]2 рассчитывают для общего и свободного PSA с использованием приведенных выше формул. Параметр сплайна для общего PSA рассчитывали с использованием узловых значений в пределах диапазонов, указанных в табл. 3.

Таблица 4

Переменные для формулы расчета риска наличия рака в биоптате

Имя переменной	Описание
age	Возраст на момент взятия крови
tpsa	Общий PSA в нг/мл
fpsa	Свободный PSA в нг/мл
ippsa	Интактный PSA в нг/мл
hk2	hK2 в нг/мл
sptpsa1	Первый параметр сплайна для общего PSA
sptpsa2	Второй параметр сплайна для общего PSA
spfpsa1	Первый параметр сплайна для свободного PSA
spfpsa2	Второй параметр сплайна для свободного PSA
priorbx	Предшествующая биопсия; 0 - если не было предшествующей биопсии, 1 - если была предшествующая биопсия
dreneg	Значение равно 1, если результат DRE был подтвержден как отрицательный, 0 в ином случае
drepos	Значение равно 1, если результат DRE был подтвержден как положительный, 0 в ином случае

Результаты после калибровки.

Характеристики пациентов, включенных в калибровочную фазу исследования, показаны в табл. 5.

Таблица 5

Характеристики пациентов в калибровочной фазе

Характеристика	Отрицательный результат биопсии (N = 173)	Положительный результат биопсии (N = 127)	P-значение
Возраст на момент взятия крови, средний возраст в годах (25 и 75 процентиля)	63 (59, 69)	65 (60, 70)	0,046
Аномальный результат DRE, n	43 (25%)	39 (31%)	0,3
Отрицательный результат предшествующей биопсии предстательной железы, n	37 (21%)	15 (12%)	0,030
Общий PSA, нг/мл (25 и 75 процентиля)	4,5 (3,4, 5,8)	5,4 (4,3, 7,5)	< 0,0001
Свободный PSA, нг/мл (25 и 75 процентиля)	0,9 (0,6, 1,2)	0,7 (0,5, 1,2)	0,2
Интактный PSA, нг/мл (25 и 75 процентиля)	0,4 (0,3, 0,6)	0,5 (0,3, 0,7)	0,4
hK2, нг/мл (25 и 75 процентиля)	0,1 (0,0, 0,1)	0,1 (0,1, 0,1)	0,034
Клиническая T-стадия			
T1C		57 (45%)	
T2A		33 (26%)	
T2B		15 (12%)	
T2C		21 (17%)	
T3A		1 (0,8%)	
Балл биоптата по шкале Глисона (детализированный)			
3+3		67 (53%)	
3+4		31 (24%)	
3+5		1 (0,8%)	
4+3		14 (11%)	
4+4		8 (6,3%)	
4+5		3 (2,4%)	
5+4		1 (0,8%)	
5+5		2 (1,6%)	

Калибровка модели.

Модель разрабатывали на основе европейской когорты. Повторную калибровку модели логистической регрессии использовали как с коэффициентом наклона, так и с коэффициентом отсечения для тестирования на ошибочность калибровки в американской когорте.

$$\beta_0 + \beta_1 \log\left(\frac{L}{1-L}\right) \quad (16)$$

Если имелись свидетельства того, что $\beta_0 \neq 0$ или $\beta_0 \neq 1$, это должно было означать, что было бы полезно провести повторную калибровку модели.

Модель, прогнозирующая рак высокой степени злокачественности, демонстрировала почти идеальную калибровку для прогнозов ниже 0,2 (или 20%), хотя, по-видимому, существует некоторая недооценка фактического риска для прогнозов, превышающих 0,2 (или 20%) (фиг. 2). Следует отметить, что решение направлять пациентов на биопсию будет иметь место при пороговых уровнях ниже 0,2 (или 20%), где модель, по-видимому, точно прогнозирует истинный риск наличия рака высокой степени злокачественности. По этой причине для модели, прогнозирующей рак высокой степени злокачественности, повторную калибровку не проводили. Модель, прогнозирующая рак любой степени злокачественности, не демонстрировала значительной ошибочности калибровки, и поэтому ее повторную калибровку не проводили (фиг. 3). Точки данных на фиг. 2 и 3 показывают взаимосвязь между прогнозируемой и фактической вероятностями, а пунктирная линия представляет собой линию, аппроксимированную по данным. Показаны полосы разброса, указывающие на степень изменчивости фактической вероятности. Сплошная линия отражает идеальную калибровку, где фактические вероятности равны прогнозируемым вероятностям.

Эффективность модели.

Ниже приведен отчет об эффективности прогностической модели. Все статистические данные корректировали с учетом чрезмерной аппроксимации с помощью 10-кратной повторной кросс-валидации.

Таблица 6

Установление различий в прогностической модели

	AUC (95% CI)
Рак любой степени злокачественности	0,769 (0,715, 0,824)
Рак высокой степени злокачественности	0,857 (0,805, 0,909)

Таблица 7

Показатель Бриера для прогностической модели

	Показатель Бриера
Рак любой степени злокачественности	0,1967
Рак высокой степени злокачественности	0,1144

Биопсии, избегаемые при различных схемах проведения биопсии.

Определяли количество обнаруженных и нераспознанных случаев рака высокой степени злокачественности (табл. 5) и рака любой степени злокачественности (табл. 6) с использованием различных схем проведения биопсии в расчете на 1000 пациентов.

Таблица 8

Обнаруженные/нераспознанные случаи рака высокой степени злокачественности

Пометка	Биопсии	Избегаемые биопсии	Обнаруженные случаи рака высокой степени злокачественности	Нераспознанные случаи рака высокой степени злокачественности
Вероятность РСа высокой степени злокачественности > 5%	686	314	190	10
> 7,5%	538	462	181	19
> 10%	445	555	173	27
> 12,5%	370	630	167	33

Таблица 9

Обнаруженные/нераспознанные случаи рака любой степени злокачественности

Пометка	Биопсии	Избегаемые биопсии	Обнаруженные случаи рака	Нераспознанные случаи рака
Вероятность РСа высокой степени злокачественности > 5%	686	314	371	52
> 7,5%	538	462	329	95
> 10%	445	555	297	126
> 12,5%	370	630	270	154

Анализ кривых принятия решений.

Анализ кривой принятия решений для рака высокой степени злокачественности показан на фиг. 4.

Анализ кривой принятия решений для рака любой степени злокачественности показан на фиг. 5.

Кривые рабочих характеристик приемника (ROC).

ROC для рака высокой степени злокачественности показана на фиг. 6. ROC для рака любой степени злокачественности показана на фиг. 7.

Прогностическая ценность отрицательного результата и прогностическая ценность положительного результата в зависимости от порогового уровня для биопсии.

Прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата в зависимости от порогового уровня для биопсии для рака высокой степени злокачественности показаны соответственно на фиг. 8А и 8В. Прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата в зависимости от порогового уровня для биопсии для рака любой степени злокачественности показаны соответственно на фиг. 9А и 9В.

Пример 2. Валидационное исследование.

Оценку эффективности модели, представленной в примере 1 и изложенной в уравнениях (10), (11), (13), (14), которая упоминается в данном примере как "тестовая модель", выполняли с участием 663 пациентов, включенных в валидационную фазу исследования. Результаты представлены отдельно для всей когорты, мужчин с предшествующей биопсией, мужчин без предшествующей биопсии и мужчин в возрасте 50-75 лет. На фиг. 10 показана доля мужчин, имеющих заболевание высокой степени злокачественности, в зависимости от возраста на момент биопсии. У пожилых мужчин наблюдалась гораздо более высокая частота заболевания высокой степени злокачественности.

Одним из вероятных объяснений наблюдаемого увеличения риска в более старшем возрасте является более частый выбор биопсии. Другими словами, у мужчины в возрасте больше 70 лет - верхний предел для скрининга PSA во многих руководствах - урологи могут проводить только биопсию, если есть веские основания для этого. Чтобы оценить, происходит ли увеличение доли случаев рака высокой степени злокачественности среди пожилых мужчин из-за выбора биопсии, авторы настоящего изобретения использовали калькулятор риска PCPT (см. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Feng Z., Parnes H.L., Coltman C.A. Jr. Assessing prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial, Journal of the National Cancer Institute. 98:529-534, 2006.). Калькулятор риска PCPT был разработан на основе исследования когорты мужчин, в которой биопсию предложили всем мужчинам независимо от возраста. В модели логистической регрессии с заболеванием высокой степени злокачественности в качестве результата и риском PCPT и пожилым возрастом в качестве ковариат, если коэффициент возраста является значимым, то это позволяет предположить, что наблюдаемый авторами настоящего изобретения эффект возраста обусловлен выбором, а не увеличением риска по биологическим причинам. Эти результаты указывают на то, что риск у пожилых мужчин является более высоким, чем ожидалось ($p=0,072$), что позволяет предположить наличие эффекта выбора. Проводили анализ подгруппы мужчин в возрасте 50-75 лет. Поскольку было 20 пациентов в возрасте меньше 50 лет, осуществляли дополнительный анализ подгруппы, который исключал пациентов в возрасте больше 70 лет.

Сравнивали две отдельные модели: "тестовую модель" и основную модель, которая основывалась на общем PSA, возрасте, предшествующей биопсии и DRE. Табл. 10 представляет собой краткое изложение различий в характеристиках пациентов между когортами калибровочной фазы и валидационной фазы.

Таблица 10

Характеристики пациентов

	Когорта валидационной фазы (N = 663; 69%)	Калибровочная фаза (N = 300; 31%)	P-значение
Возраст на момент взятия крови, годы (25 и 75 процентиля)	64 (58, 69)	64 (59, 69)	0,7
< 50	24 (3,6%)	19 (6,3%)	
50-75	587 (89%)	261 (87%)	
> 75	52 (7,8%)	20 (6,7%)	
Аномальный результат DRE	152 (23%)	82 (27%)	0,14
Предшествующая биопсия предстательной железы	128 (19%)	52 (17%)	0,5
Общий PSA, нг/мл (25 и 75 процентиля)	4,7 (3,3, 6,8)	4,8 (3,6, 6,5)	0,4
Свободный PSA, нг/мл (25 и 75 процентиля)	0,9 (0,6, 1,4)	1,0 (0,6, 1,4)	0,7
Интактный PSA, нг/мл (25 и 75 процентиля)	0,4 (0,3, 0,7)	0,4 (0,3, 0,6)	0,7
hK2, нг/мл (25 и 75 процентиля)	0,1 (0,1, 0,1)	0,1 (0,0, 0,1)	0,4
Положительный результат биопсии	297 (45%)	127 (42%)	0,5
Рак высокой степени злокачественности	146 (22%)	60 (20%)	0,5

В табл. 11 представлены характеристики пациентов в когорте валидационной фазы, разделенных по статусу рака.

Было обнаружено, что тестовая модель обладает более высокой способностью к установлению различий для выявления заболевания высокой степени злокачественности, чем основная модель, с увеличением AUC приблизительно на 0,06. Эта разница является относительно стабильной в различных условиях. Она немного больше у пациентов с предшествующей биопсией (0,09) и в диагностической "серой зоне" (0,07-0,09). Различия между основными и тестовыми моделями в отношении конечной точки в виде положительного результата биопсии являются меньшими, что явно демонстрирует избирательность тестовых моделей в отношении заболевания высокой степени злокачественности.

В табл. 14 и 15 кратко изложено количество обнаруженных и нераспознанных случаев заболевания высокой степени злокачественности для всех пациентов и пациентов в возрасте до 70 лет с использованием различных схем проведения биопсии в расчете на 1000 пациентов. При анализе клинических последствий было обнаружено, что при использовании точки разделения 7,5% количество биопсий уменьшается приблизительно на 50%. Это приводит к нераспознаванию некоторых случаев рака высокой степени злокачественности, эффекту, который уменьшается, когда анализ ограничивают мужчинами в возрасте меньше 71 года. 5,5% более молодых пациентов с риском <7,5% имели индекс Глисона, равный 7

или 8, это означает, что для того, чтобы выявить в этой группе один случай рака высокой степени злокачественности, необходимо будет осуществить 18 биопсий. Из нераспознанных случаев рака высокой степени злокачественности 53% имели 3+4, 40% имели 4+3 и 7% имели 4+4.

Таблица 11

Когорта валидационного исследования по статусу рака

	Отсутствие рака (N = 366; 55%)	Рак (N = 297; 45%)	P-значение
Возраст на момент взятия крови, годы (25 и 75 перцентили)	63 (58, 68)	65 (59, 71)	0,0004
< 50	19 (5,2%)	5 (1,7%)	
50-75	324 (89%)	263 (89%)	
> 75	23 (6,3%)	29 (10%)	
Аномальный результат DRE	77 (21%)	75 (25%)	0,2
Предшествующая биопсия предстательной железы	90 (25%)	38 (13%)	0,0001
Общий PSA, нг/мл (25 и 75 перцентили)	4,3 (2,8, 5,8)	5,3 (4,0, 8,1)	< 0,0001
Свободный PSA, нг/мл (25 и 75 перцентили)	0,9 (0,6, 1,4)	1,0 (0,7, 1,4)	0,085
Интактный PSA, нг/мл (25 и 75 перцентили)	0,4 (0,3, 0,6)	0,5 (0,3, 0,7)	0,0003
hK2, нг/мл (25 и 75 перцентили)	0,1 (0,0, 0,1)	0,1 (0,1, 0,1)	< 0,0001
Клиническая T-стадия			
T1A		1 (0,3%)	
T1B		1 (0,3%)	
T1C		194 (65%)	
T2A		53 (18%)	
T2B		22 (7,4%)	
T2C		23 (7,7%)	
T3A		2 (0,7%)	
T4		1 (0,3%)	
Балл биоптата по шкале Глисона			
6		151 (51%)	
7		102 (34%)	
8		25 (8,4%)	
9		17 (5,7%)	
10		2 (0,7%)	

Таблица 12

Различия между моделями

Все пациенты	Тестовая модель	Основная модель (tPSA, возраст, DRE и предшествующая биопсия)	PCPT
Рак высокой степени злокачественности (Bx GGS > 6)	0,824 (0,784, 0,864)	0,763 (0,719, 0,806)	0,760 (0,718, 0,802)
Положительный результат биопсии	0,729 (0,691, 0,768)	0,704 (0,665, 0,744)	0,680 (0,639, 0,720)
Возраст 50-75 лет			
Рак высокой степени	0,816 (0,771, 0,860)	0,747 (0,699, 0,796)	0,741 (0,693, 0,788)

злокачественности (Вх GGS > 6)			
Положительный результат биопсии	0,730 (0,690, 0,771)	0,694 (0,651, 0,736)	0,662 (0,619, 0,706)
Предшествующая биопсия			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,775 (0,654, 0,896)	0,687 (0,557, 0,817)	0,671 (0,524, 0,818)
Положительный результат биопсии	0,702 (0,596, 0,808)	0,654 (0,548, 0,759)	0,639 (0,535, 0,743)
Не подвергавшиеся биопсии			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,835 (0,795, 0,875)	0,766 (0,720, 0,813)	0,791 (0,749, 0,834)
Положительный результат биопсии	0,715 (0,672, 0,758)	0,692 (0,648, 0,737)	0,684 (0,639, 0,729)
Возраст меньше 71 года			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,822 (0,773, 0,870)	0,757 (0,705, 0,810)	0,757 (0,707, 0,806)
Положительный результат биопсии	0,737 (0,694, 0,780)	0,709 (0,665, 0,753)	0,684 (0,639, 0,729)
PSA 2 – 10 нг/мл (“серая зона”)			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,768 (0,708, 0,829)	0,700 (0,634, 0,766)	0,677 (0,612, 0,741)
Положительный результат биопсии	0,707 (0,657, 0,757)	0,666 (0,614, 0,718)	0,622 (0,568, 0,675)

Таблица 13

Показатель Бриера

Все пациенты	Тестовая модель	Основная модель (tPSA, возраст, DRE и предшествующая биопсия)	PCPT
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,1255	0,1432	0,1680
Положительный результат биопсии	0,2060	0,2178	0,2577
Возраст 50-75 лет			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,1222	0,1410	0,1615
Положительный результат биопсии	0,2054	0,2210	0,2609
Предшествующая биопсия			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,1111	0,1156	0,1166
Положительный результат биопсии	0,1787	0,1921	0,2009
Не подвергавшиеся биопсии			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,1289	0,1498	0,1802
Положительный результат биопсии	0,2126	0,2239	0,2712
Возраст меньше 71 года			
Рак высокой степени злокачественности (Вх GGS > 6)	0,1116	0,1308	0,1471
Положительный результат биопсии	0,1990	0,2143	0,2495

Все пациенты.

Таблица 14

Рак высокой степени злокачественности

Пометка	Биопсии	Избегнутые биопсии	Обнаруженные случаи рака высокой степени злокачественности	Нераспознанные случаи рака высокой степени злокачественности
Вероятность РСa высокой степени злокачественности > 2,5%	805	195	210	11
> 5%	664	336	204	17
> 7,5%	534	466	193	27
> 10%	454	546	181	39
> 12,5%	386	614	169	51

Возраст меньше 71 года.

Таблица 15

Рак высокой степени злокачественности

Пороговый уровень	Биопсии	Избегнутые биопсии	Обнаруженные случаи рака высокой степени злокачественности	Нераспознанные случаи рака высокой степени злокачественности
Вероятность РСa высокой степени злокачественности > 2,5%	779	221	178	11
> 5%	624	376	170	19
> 7,5%	490	510	161	28
> 10%	406	594	151	37
> 12,5%	340	660	140	49

На фиг. 11А и 11В показаны прогнозируемые вероятности выявления рака высокой степени злокачественности в сравнении с фактическими у всех пациентов (n=663). На фиг. 11С показаны прогнозируемые вероятности выявления рака любой степени злокачественности в сравнении с фактическими у всех пациентов (n=663).

На фиг. 12А и 12В показаны прогнозируемые вероятности выявления рака высокой степени злокачественности в сравнении с фактическими у пациентов в возрасте 50-75 лет (n=587). На фиг. 12С показаны прогнозируемые вероятности выявления рака любой степени злокачественности в сравнении с фактическими у всех пациентов в возрасте 50-75 лет (n=587).

На фиг. 13А и 13В показаны прогнозируемые вероятности выявления рака высокой степени злокачественности в сравнении с фактическими у пациентов в возрасте меньше 71 года (n=535). На фиг. 13С показаны прогнозируемые вероятности выявления рака любой степени злокачественности в сравнении с фактическими у всех пациентов в возрасте меньше 71 года (n=535).

Вышеизложенные результаты показывают, что существует определенная степень недооценки риска, эффект, который уменьшается при ограничении выборки пациентами в возрасте меньше 71 года. На фиг. 11-13 точки данных показывают взаимосвязь между прогнозируемой и фактической вероятностями, а пунктирная линия представляет собой линию, аппроксимированную по данным. Показаны полосы разброса, указывающие на степень изменчивости значений фактической вероятности. Сплошные линии отражают идеальную калибровку, где фактические вероятности равны прогнозируемым вероятностям.

На фиг. 14А и 14В показана чистая польза в зависимости от пороговых уровней вероятности для всех пациентов (n=663).

На фиг. 15А и 15В показана чистая польза в зависимости от пороговых уровней вероятности для пациентов в возрасте 50-75 лет (n=587).

На фиг. 16А и 16В показана чистая польза в зависимости от пороговых уровней вероятности для всех пациентов в возрасте меньше 71 года (n=535). Данные указывают на то, что использование прогностической модели связано с явной чистой пользой для выявления рака высокой степени злокачественности. Этот эффект усиливается для пациентов в возрасте меньше 71 года. Чистую пользу оценивают согласно описанному в Vickers A.J. et al., при этом чистую пользу и пороговую вероятность устанавливают с помощью способов, раскрытых в Med Decis Making. 2006; 26(6):565-574, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ прогнозирования того, будет ли биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, содержать выявляемые признаки агрессивной формы рака предстательной железы, который включает:

i) проведение с образцом крови субъекта, ранее диагностированного как имеющего неагрессивный рак предстательной железы, одного или нескольких иммунологических анализов, в которых измеряют уровни калликреиновых маркеров, включающих свободный простатический специфический антиген (fPSA), интактный простатический специфический антиген (iPSA), общий простатический специфический антиген (tPSA) и калликреин 2 человека (hK2); и

ii) определение вероятности того, что биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, будет содержать выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы, путем взвешивания измеренных уровней калликреиновых маркеров и по меньшей мере одного клинического фактора.

2. Способ по п.1, где, если вероятность того, что биоптат ткани предстательной железы, полученный от субъекта, будет содержать выявляемые признаки агрессивного рака предстательной железы, превышает пороговый уровень, от субъекта получают биоптат ткани предстательной железы в ходе последующего наблюдения и анализируют для дополнительного оценивания наличия агрессивного рака предстательной железы.

3. Способ по п.1 или 2, где неагрессивный рак предстательной железы ассоциирован с индексом Глисона, равным 6.

4. Способ по любому из пп.1-3, где агрессивный рак предстательной железы ассоциирован с индексом Глисона, равным 7 или больше.

5. Способ по любому из пп.1-4, где образец крови получают от субъекта в течение периода от 6 до 12 месяцев с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы.

6. Способ по любому из пп.1-5, дополнительно включающий повторение стадий i) и ii) по меньшей мере один раз.

7. Способ по любому из пп.1-5, дополнительно включающий повторение стадий i) и ii) по меньшей мере один раз в течение периода от 6 до 12 месяцев с момента первого проведения стадий i) и ii).

8. Способ по любому из пп.1-5, дополнительно включающий повторение стадий i) и ii) по меньшей мере дважды, где интервал после каждой серии стадий i) и ii) находится в диапазоне от 6 месяцев до 1 года.

9. Способ по любому из пп.1-5, дополнительно включающий повторение стадий i) и ii) по меньшей мере один раз в год в течение периода до пяти лет.

10. Способ по любому из пп.1-9, где по меньшей мере один клинический фактор включает возраст субъекта.

11. Способ по любому из пп.1-10, где по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат пальцевого ректального исследования, проведенного в отношении субъекта.

12. Способ по любому из пп.1-11, где по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца крови, общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, объем предстательной железы при предшествующей биопсии, количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии, максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии, плотность PSA, расу субъекта, семейный анамнез рака предстательной железы, максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и/или максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии.

13. Способ по любому из пп.1-12, где указанную вероятность дополнительно определяют путем взвешивания параметра одного или более кубического сплайна, основанного на измеренном(измеренных) уровне(уровнях) одного или более калликреинового маркера.

14. Способ определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, который включает

прием через входной интерфейс информации, указывающей на уровни калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, у которого ранее было диагностировано наличие неагрессивного рака предстательной железы;

прием через входной интерфейс информации по меньшей мере об одном клиническом факторе субъекта;

оценивание с помощью по меньшей мере одного процессора модели логистической регрессии, по меньшей мере частично основанной на принятой информации, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта, где оценивание модели логистической регрессии включает определение вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании информации, указывающей на уровни tPSA, fPSA, iPSA и hK2, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе; и

вывод показания вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, где событие, ассоциированное с раком предстательной железы, представляет собой переход от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы.

15. Способ по п.14, где по меньшей мере один клинический фактор включает возраст субъекта.

16. Способ по любому из пп.14, 15, где по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат пальцевого ректального исследования, проведенного в отношении субъекта.

17. Способ по любому из п.14-16, где по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови, общее количества биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, объем предста-

тельной железы при предшествующей биопсии, количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии, максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии, плотность PSA, расу субъекта, семейный анамнез рака предстательной железы, максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

18. Компьютер для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, который содержит

входной интерфейс, выполненный с возможностью приема информации, указывающей на уровни калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе субъекта;

по меньшей мере один процессор, запрограммированный на оценивание модели логистической регрессии, по меньшей мере частично основанной на принятой информации, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта, где оценивание модели логистической регрессии включает определение вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании информации, указывающей на уровни из tPSA, fPSA, iPSA и hK2, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе; и

выходной интерфейс, выполненный с возможностью вывода показания вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, где событие, ассоциированное с раком предстательной железы, представляет собой переход от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы.

19. Компьютер по п.18, где по меньшей мере один клинический фактор представляет собой возраст субъекта.

20. Компьютер по любому из п.18, 19, где по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат цифрового ректального исследования, выполненного у субъекта.

21. Компьютер по любому из п.18-20, где по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови, общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, объем предстательной железы при предшествующей биопсии, количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии, максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии, плотность PSA, расу субъекта, семейный анамнез рака предстательной железы, максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

22. Система для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, которая содержит:

а) детектор, выполненный с возможностью измерения уровней калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта; и

б) компьютер по п.18, находящийся в электронной связи с детектором, где компьютер содержит входной интерфейс, выполненный с возможностью приема информации от детектора.

23. Система по п.22, где по меньшей мере один клинический фактор представляет собой возраст субъекта.

24. Система по п.22, 23, где по меньшей мере один клинический фактор является параметром, указывающим на результат цифрового ректального исследования, выполненного у субъекта.

25. Система по п.22-24, где по меньшей мере один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови, общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, объем предстательной железы при предшествующей биопсии, количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии, максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии, плотность PSA, расу субъекта, семейный

раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии, плотность PSA, расу субъекта, семейный анамнез рака предстательной железы, максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.

26. Машиночитаемый информационный носитель, на котором закодировано множество инструкций, которые при исполнении компьютером обеспечивают осуществление способа определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, где способ включает

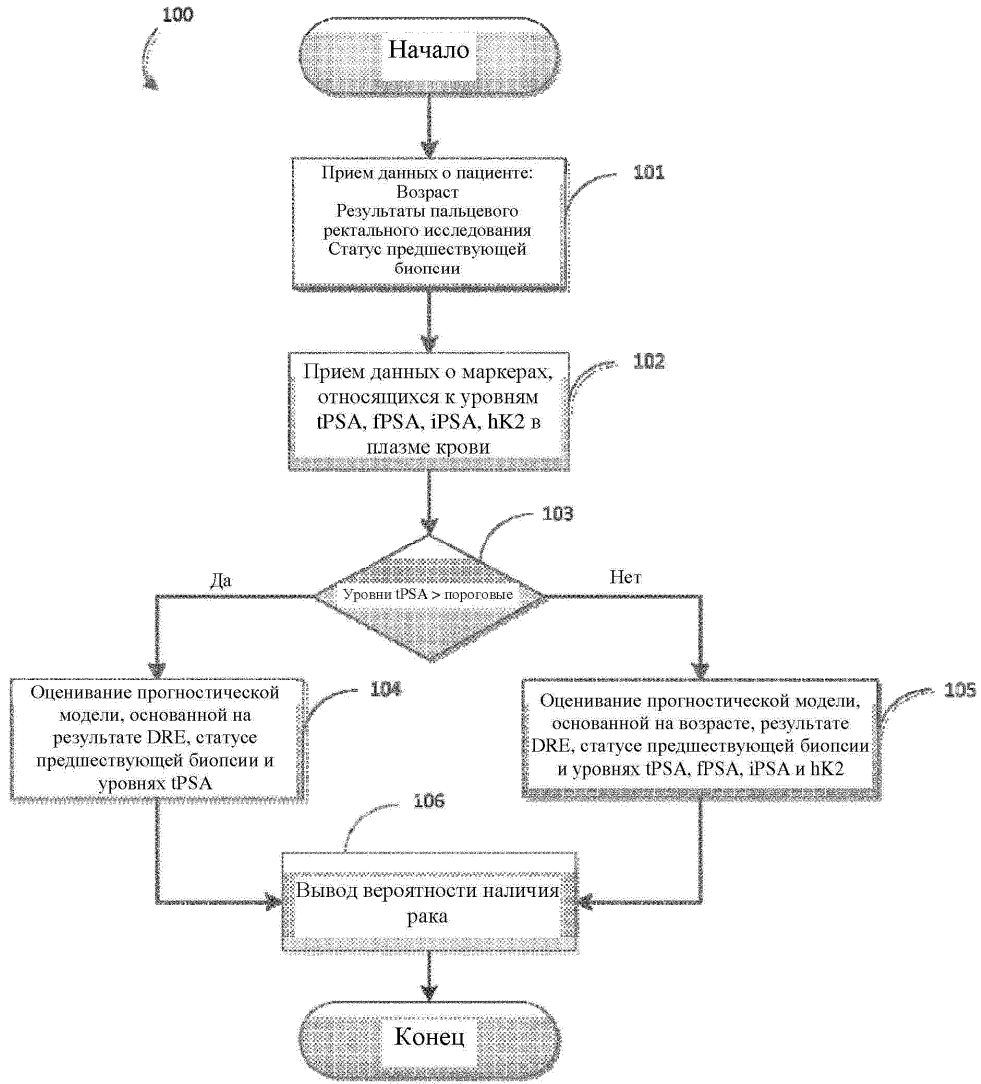
оценивание модели логистической регрессии, по меньшей мере частично основанной на информации, указывающей на уровни калликреиновых маркеров, включающих tPSA, fPSA, iPSA и hK2, в образце плазмы крови субъекта, и информации по меньшей мере об одном клиническом факторе субъекта, для определения вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, у субъекта, где оценивание модели логистической регрессии включает определение вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, по меньшей мере частично на основании информации, указывающей на уровни tPSA, fPSA, iPSA и hK2, и по меньшей мере одного клинического фактора; и

вывод показания вероятности события, ассоциированного с раком предстательной железы, которое представляет собой переход от неагрессивного рака предстательной железы к агрессивному раку предстательной железы.

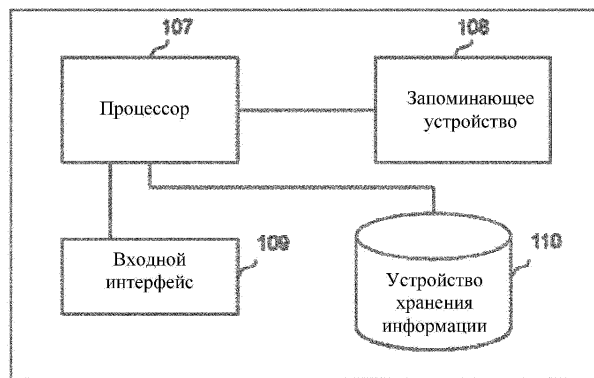
27. Машиночитаемый носитель по п.26, где по меньшей мере один клинический фактор включает возраст субъекта.

28. Машиночитаемый носитель по любому из пп.26, 27, где по меньшей мере один клинический фактор включает параметр, указывающий на результат цифрового ректального исследования, выполненного на субъекте.

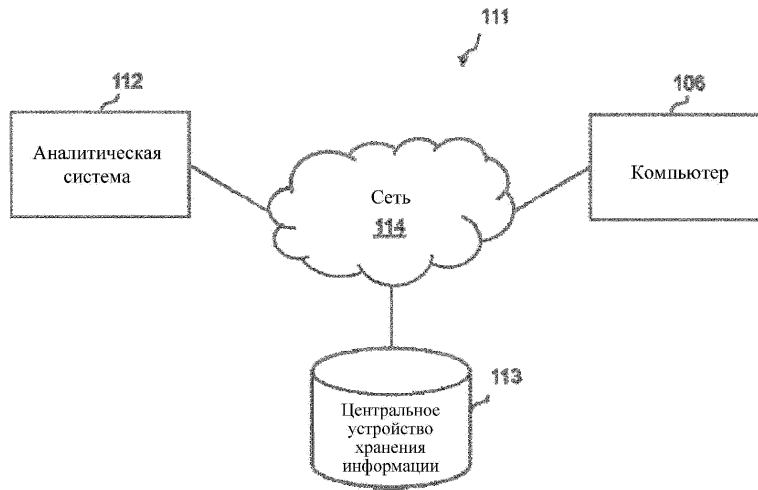
29. Машиночитаемый носитель по любому из пп.26-28, где один клинический фактор включает количество биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, результаты предшествующих биопсий ткани предстательной железы, проведенных в отношении субъекта на данный момент, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, наличие какого-либо отрицательного результата биопсии за один год до получения образца плазмы крови, общее количество биопсий с момента первоначального диагностирования неагрессивного рака предстательной железы, объем предстательной железы при предшествующей биопсии, количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, процентное количество положительных фокусов при предшествующей биопсии, площадь поперечного сечения раковой опухоли на срезах фокусов биопсии, максимальную площадь поперечного сечения раковой опухоли на каких-либо срезах фокусов биопсии, плотность PSA, расу субъекта, семейный анамнез рака предстательной железы, максимальное процентное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и максимальное количество положительных фокусов при какой-либо предшествующей биопсии и/или максимальное количество положительных ядер от любой предшествующей биопсии.



Фиг. 1А

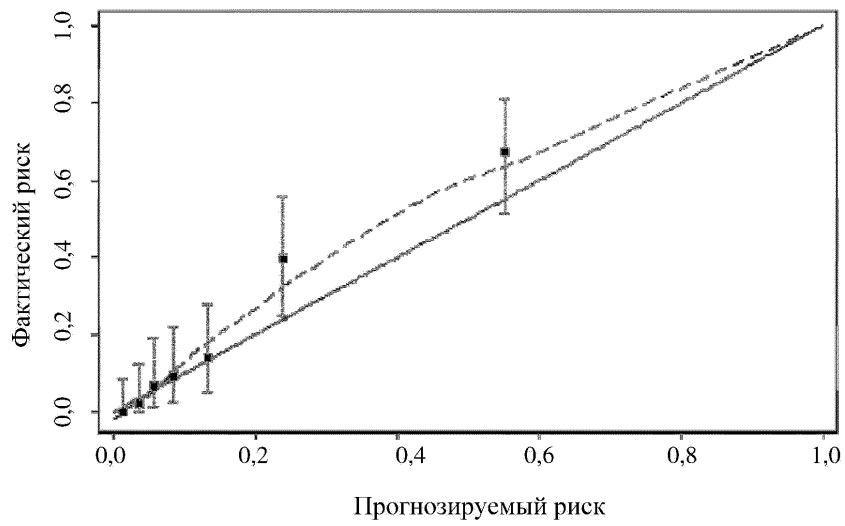


Фиг. 1В



Фиг. 1С

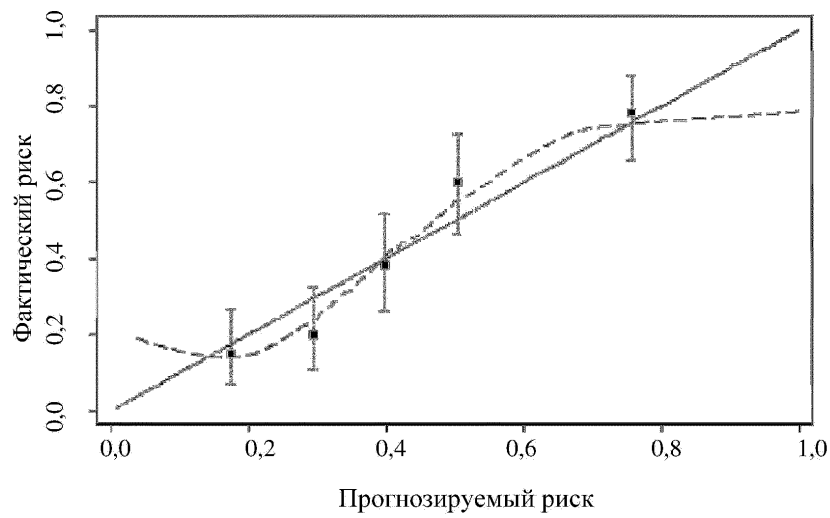
Рак высокой степени злокачественности



Прогнозируемый риск

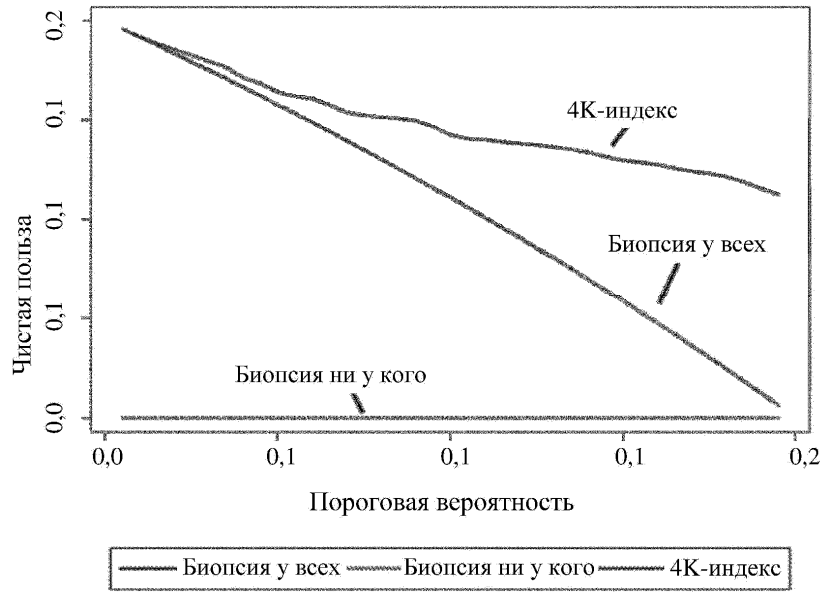
Фиг. 2

Рак любой степени злокачественности

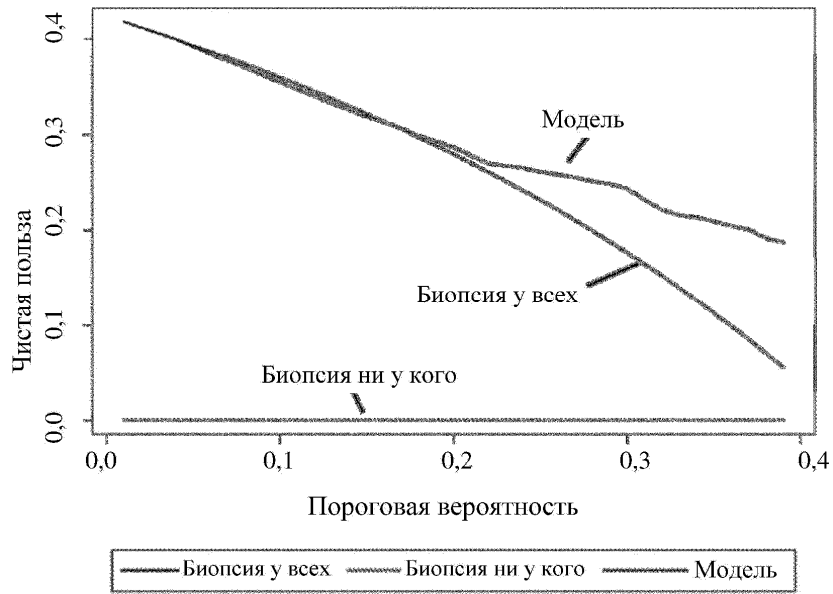


Прогнозируемый риск

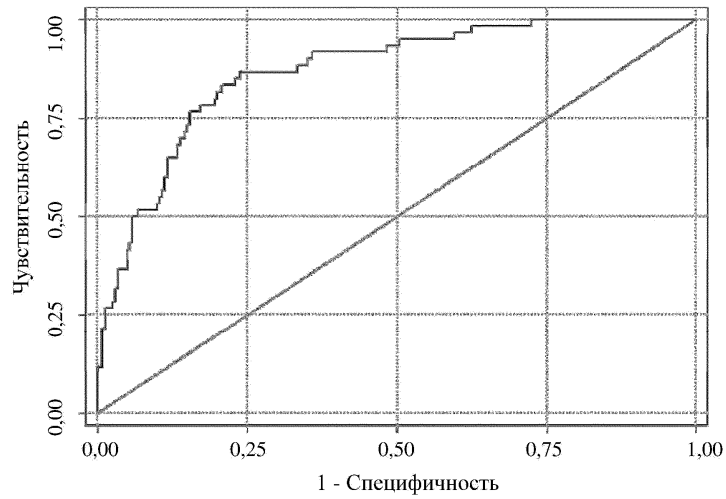
Фиг. 3



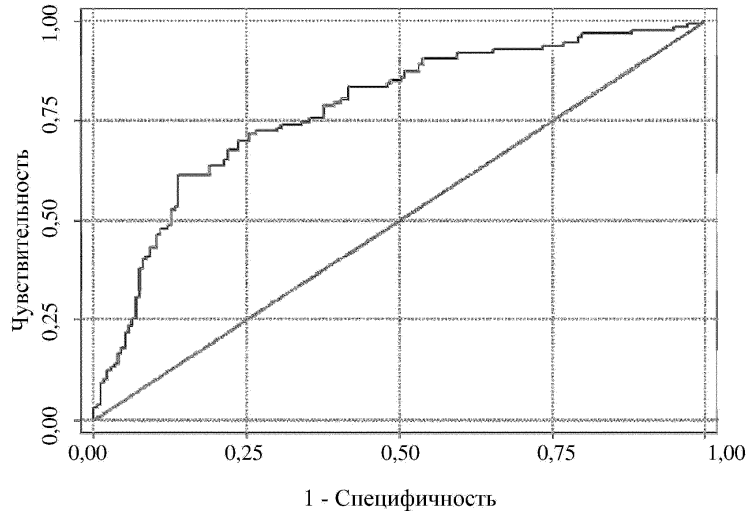
Фиг. 4



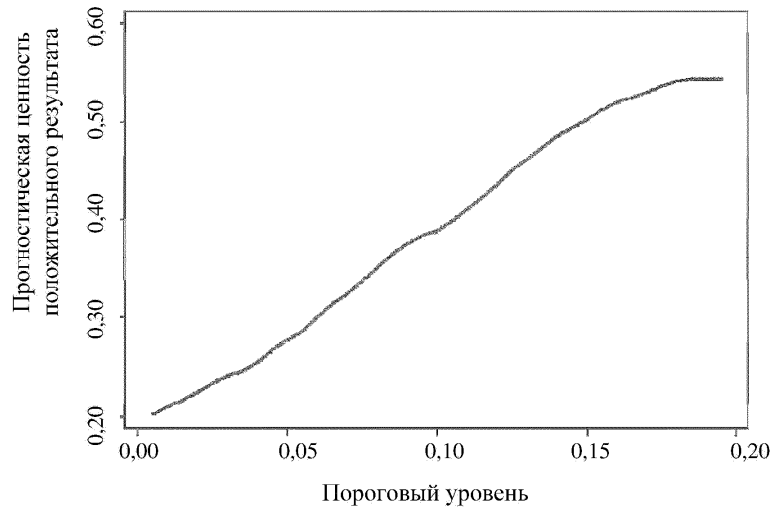
Фиг. 5



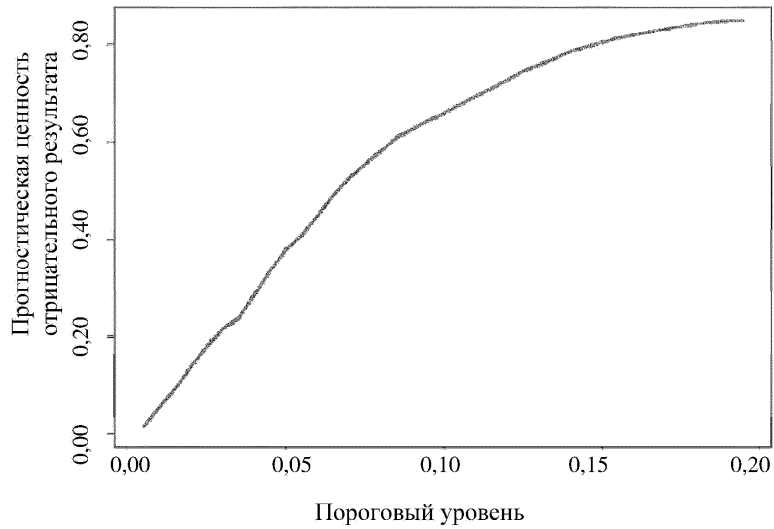
Фиг. 6



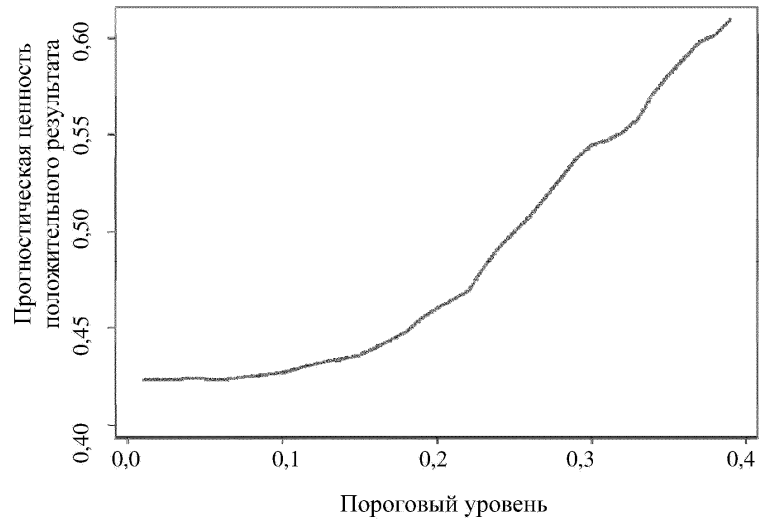
Фиг. 7



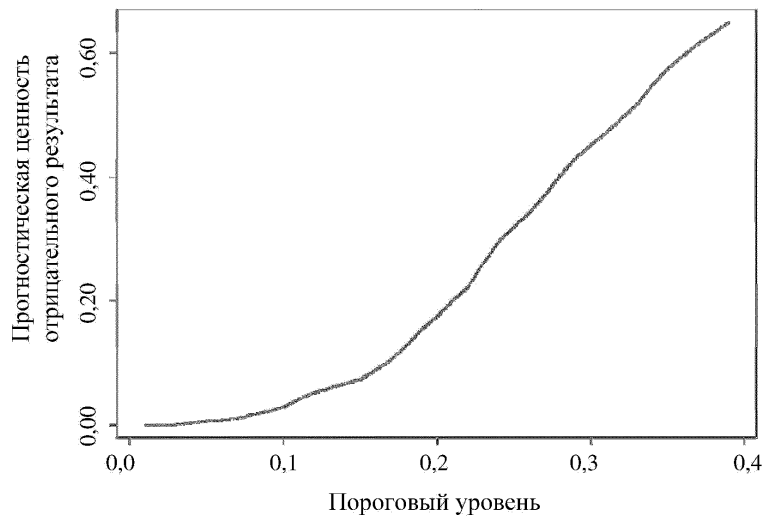
Фиг. 8А



Фиг. 8В



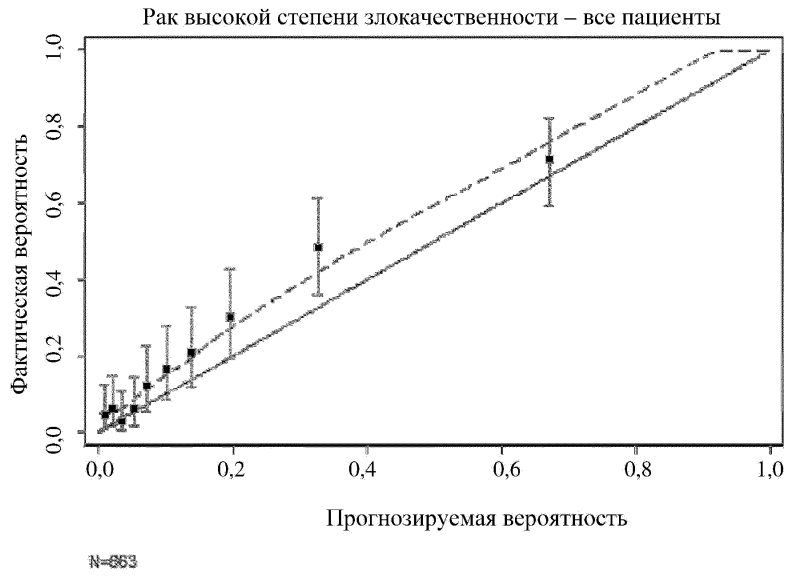
Фиг. 9А



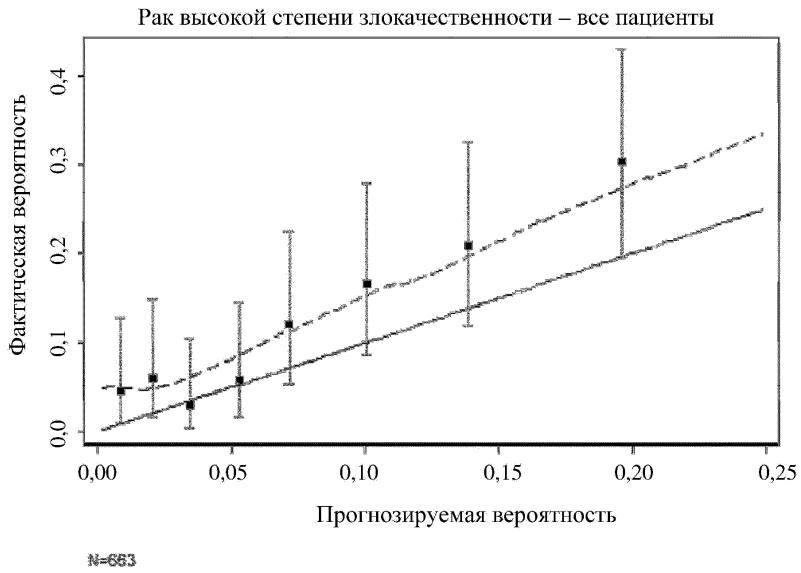
Фиг. 9В



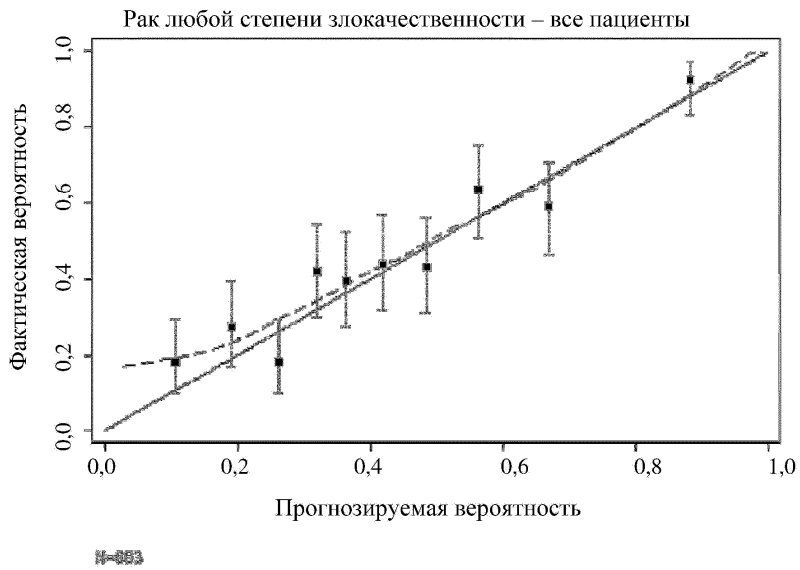
Фиг. 10



Фиг. 11А



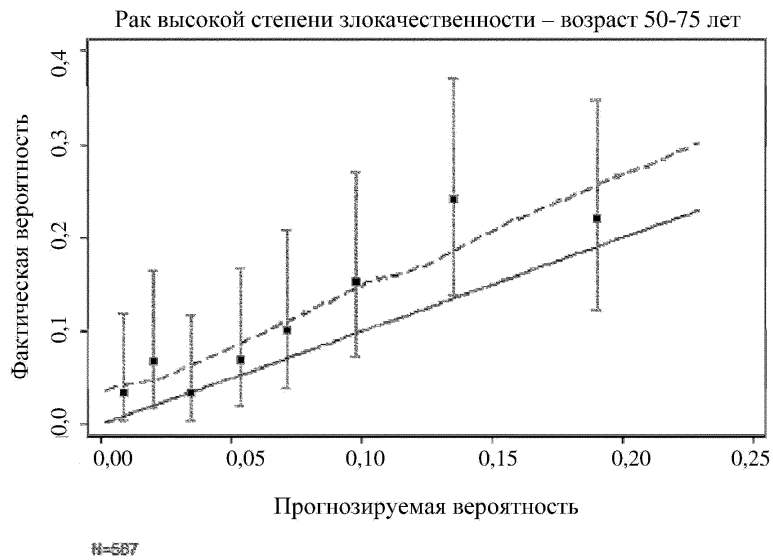
Фиг. 11В



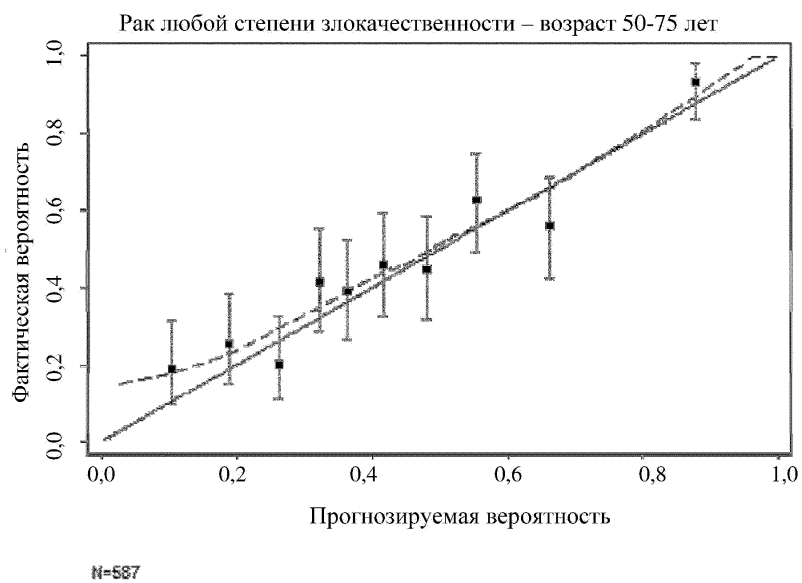
Фиг. 11С



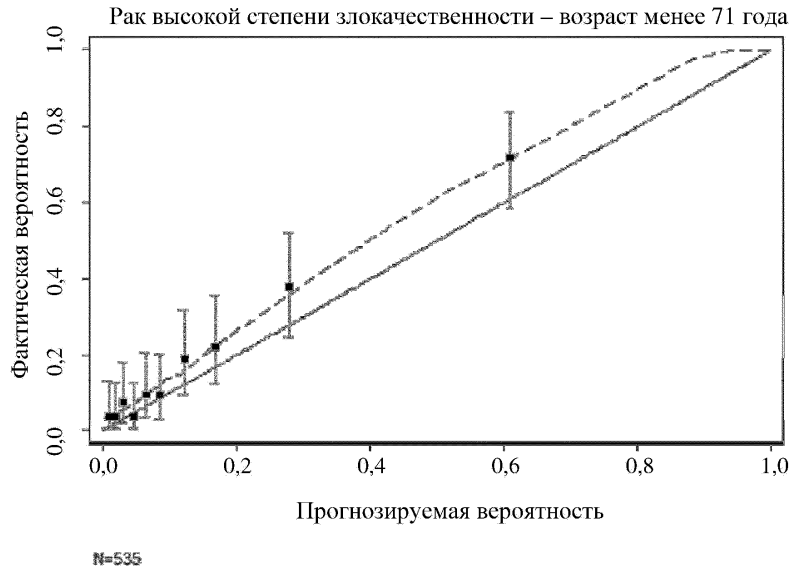
Фиг. 12А



Фиг. 12В



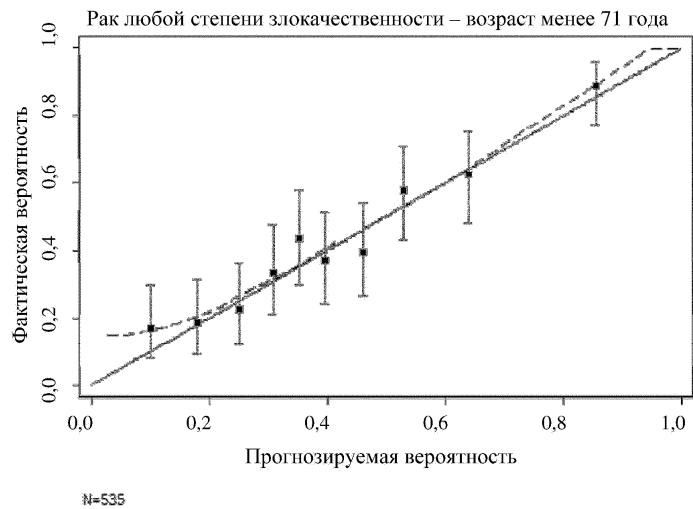
Фиг. 12С



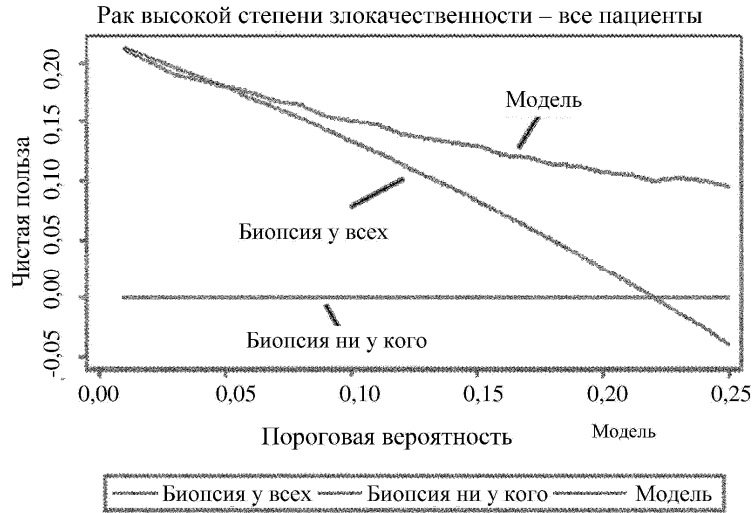
Фиг. 13А



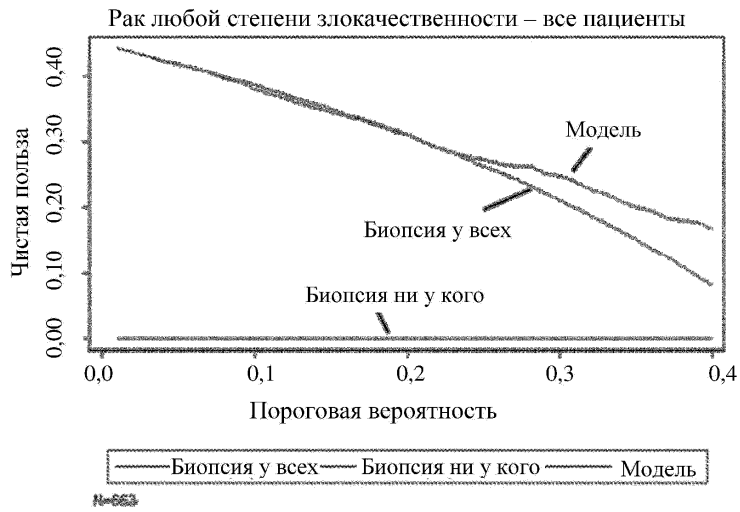
Фиг. 13В



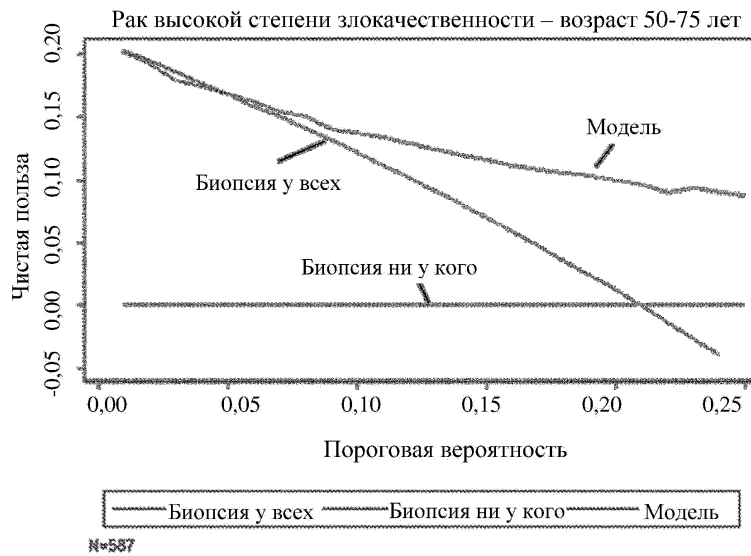
Фиг. 13С



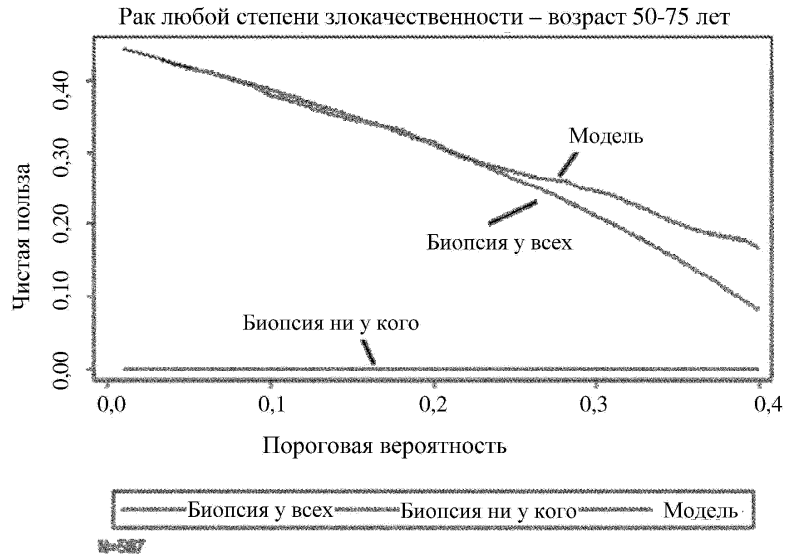
Фиг. 14А



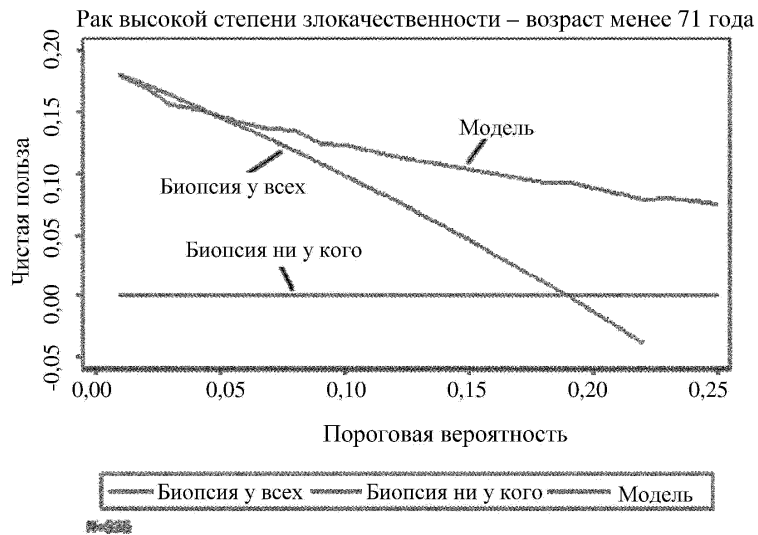
Фиг. 14В



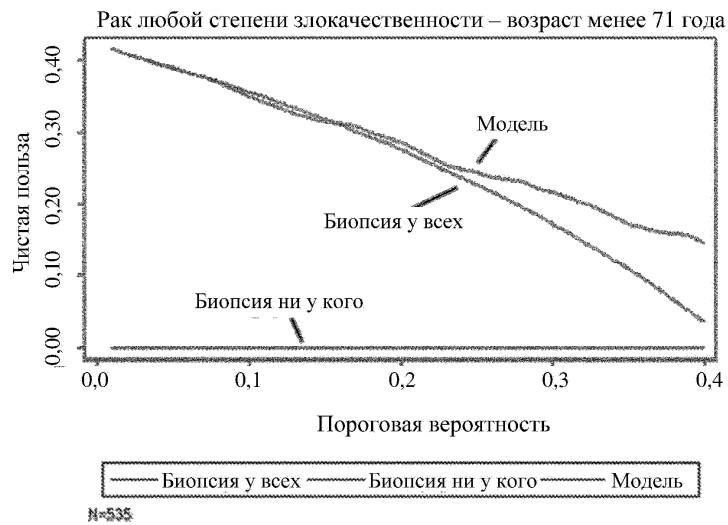
Фиг. 15А



Фиг. 15В



Фиг. 16А



Фиг. 16В

