

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.65-006.04-078.33

Пешков М.Н.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», 125310, Москва, Россия

Последние 25 лет простатический специфический антиген сыворотки (PSA) применяется для диагностики рака предстательной железы. Опыт применения ПСА-теста показал его противоречивость как диагностического маркера из-за низкой канцерспецифичности. Вместе с этим появилась следующая волна биомаркеров рака предстательной железы, которые могут дополнить или со временем заменить PSA из-за более высокой чувствительности и канцерспецифичности. Эта расширяющаяся панель биомаркеров была дополнена в основном новыми геномными технологиями, которые позволили беспристрастно взглянуть на биологию рака. Такие усилия дали несколько заметных историй успеха, быстро переместив биомаркеры с лабораторного стола в клиническую практику. Основная доля исследований биомаркеров сосредоточена на ранней диагностике заболевания, а не на прогнозировании, которое позволит заниматься профилактикой заболевания. В данной статье рассматривается текущее состояние исследований биомаркеров рака предстательной железы, включая революционное значение ПСА-теста и его влияние на раннее выявление рака предстательной железы, последние достижения в области обнаружения биомаркеров и дальнейший вектор развития, который позволит улучшить клиническое управление этим заболеванием.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ); маркеры рака предстательной железы; простатспецифический антиген (ПСА); PCA3 (PCA3 Score); про-ПСА, [-2]-про-простатспецифический антиген ([-2]-pro-PSA); индекс здоровья простаты (PHI); тест 4Kscore®.

Для цитирования: Пешков М.Н. Эпигенетические маркеры ранней диагностики рака предстательной железы. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 605-609. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-605-609>

Peshkov M.N.

EPIGENETIC MARKERS OF EARLY DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER

FGBOU DPO Institute for Advanced Studies of the Federal Medical Biological Agency, 125310, Russia, Moscow

The last 25 years, the prostate specific antigen (PSA) of the serum is used to diagnose prostate cancer. The experience of applying the PSA test showed its inconsistency as a diagnostic marker due to low cancerspecificity. Along with this, the next wave of biomarkers of prostate cancer appeared, which may supplement or, in due course, replace PSA due to higher sensitivity and cancerspecificity. This expanding panel of biomarkers was supplemented, basically, with new genomic technologies, which allowed to look impartially at cancer biology. Such efforts gave several notable success stories, quickly moving biomarkers from the laboratory table to clinical practice. The bulk of biomarker research focuses on early diagnosis of the disease, rather than on predictions that will allow for the prevention of the disease. This article examines the current state of biomarker studies of prostate cancer, including the revolutionary significance of the PSA test and its impact on early detection of prostate cancer, recent advances in biomarker detection, and a further developmental vector that improves the clinical management of this disease.

Key words: cancer prostate (PCa); markers of prostate cancer; PSA; pro-PSA; total PS; free PSA and p2PSA; PSA3, [-2] pro-PSA; Prostate Health Index (phi); test 4KScore®.

For citation: Peshkov M.N., Epigenetic markers of early diagnostics of prostate cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (10): 605-609 (in Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-605-609>

For correspondence: Peshkov M.N., Ph.D. (Medical), Associate Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery; e-mail: drpeshkov@gmail.com

Information about author:

Peshkov M.N., <http://orcid.org/0000-0003-3377-3731>

Conflict of interests. The author declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.06.2018
Accepted 02.07.2018

Введение. Внедрение биомаркеров для диагностики и лечения болезней привело к коренному изменению практики лечения онкологии. Биомаркеры представляют собой молекулы, обнаружение или оценка которых предоставляет информацию о болезни за пределами стандартных клинических

параметров, которые обычно собираются клиницистом. Биомаркеры могут быть белками, метаболитами, транскриптами РНК, ДНК или эпигенетическими модификациями ДНК среди других изменений. Они могут быть обнаружены через образцы тканей пациента, полученные либо с помощью биопсии, либо хирургической резекцией, либо неинвазивно через выделение клеток и/или молекул из жидкостей организма, таких как кровь или моча.

Идеальный клинический биомаркер соответствует 3 основным характеристикам: 1) безопасное и доступное (лёг-

Для корреспонденции: Пешков Максим Николаевич, канд. мед. наук каф. онкологии и пластической хирургии; e-mail: Drpeshkov@gmail.com

кое) средство измерения, предпочтительно неинвазивное; 2) высокая чувствительность, специфичность и положительные и отрицательные предсказательные значения для предполагаемого результата; 3) улучшает возможности принятия решений в сочетании с клинико-патологическими параметрами. Хотя биомаркер, который хорошо работает в нескольких вышеупомянутых категориях, был бы идеальным, реальность заключается в том, что для того чтобы скрининг полностью охватывал рак, диагностику и прогноз, вероятно, потребуется панель, состоящая из нескольких типов биомаркеров.

Простатический специфический антиген сыворотки (ПСА) как биомаркер рака предстательной железы. Первоначальные отчёты предполагали использование ПСА в качестве биомаркера для мониторинга прогрессирования болезни у пациентов с уже диагностированным раком предстательной железы или для выявления рецидива после лечебной терапии при локализованном раке предстательной железы (рис. 1). В своём историческом исследовании Т.А. Stamey и соавт. (1987 г.) провели первый крупномасштабный анализ сывороточного PSA в качестве биомаркера рака предстательной железы, убедительно продемонстрировав, что уровень ПСА для мониторинга заболевания более чувствителен, чем простатическая кислая фосфатаза (РАР). Авторы показали, что уровень ПСА повышался с повышением клинической стадии и был полезен для выявления рецидивов болезни после лечебной терапии [1].

Внедрение ПСА в сообществе диагностики рака пред-

стательной железы привело к его широкому использованию в качестве скринингового теста среди бессимптомных мужчин [2]. Впоследствии доля мужчин с метастатическим раком предстательной железы на момент постановки диагноза резко снизилась, что является большим достижением для сообщества рака предстательной железы, которое изменило управление болезнью. У большего числа мужчин диагностировали рак предстательной железы, причём большинство из них имели раннюю стадию, клинически слабое заболевание. Больше людей с доброкачественными состояниями, такими как воспаление или гиперплазия, также направлялись на биопсию. Таким образом, ПСА-тест позволяет выявлять латентные формы рака предстательной железы, большинство из которых, возможно, никогда не приведёт к развитию клинически значимого заболевания [3].

Это расхождение между снижением агрессивности болезни и усилением лечения привело к широко распространённой критике того, что рак предстательной железы в настоящее время является «чрезмерно диагностированным». Большинство низкосортных низкоуровневых опухолей вряд ли вызовут значительные симптомы или смертность, и, по оценкам, до 50% новых диагнозов рака предстательной железы обнаруживают опухоль, которая вряд ли будет иметь клиническое течение при отсутствии скрининга ПСА [4]. В последующем анализе G. Draisma и соавт. [5] предположили, что уровень гипердиагностики составляет около 20-42%.

В 1986 г. Управление по контролю качества пищевых про-

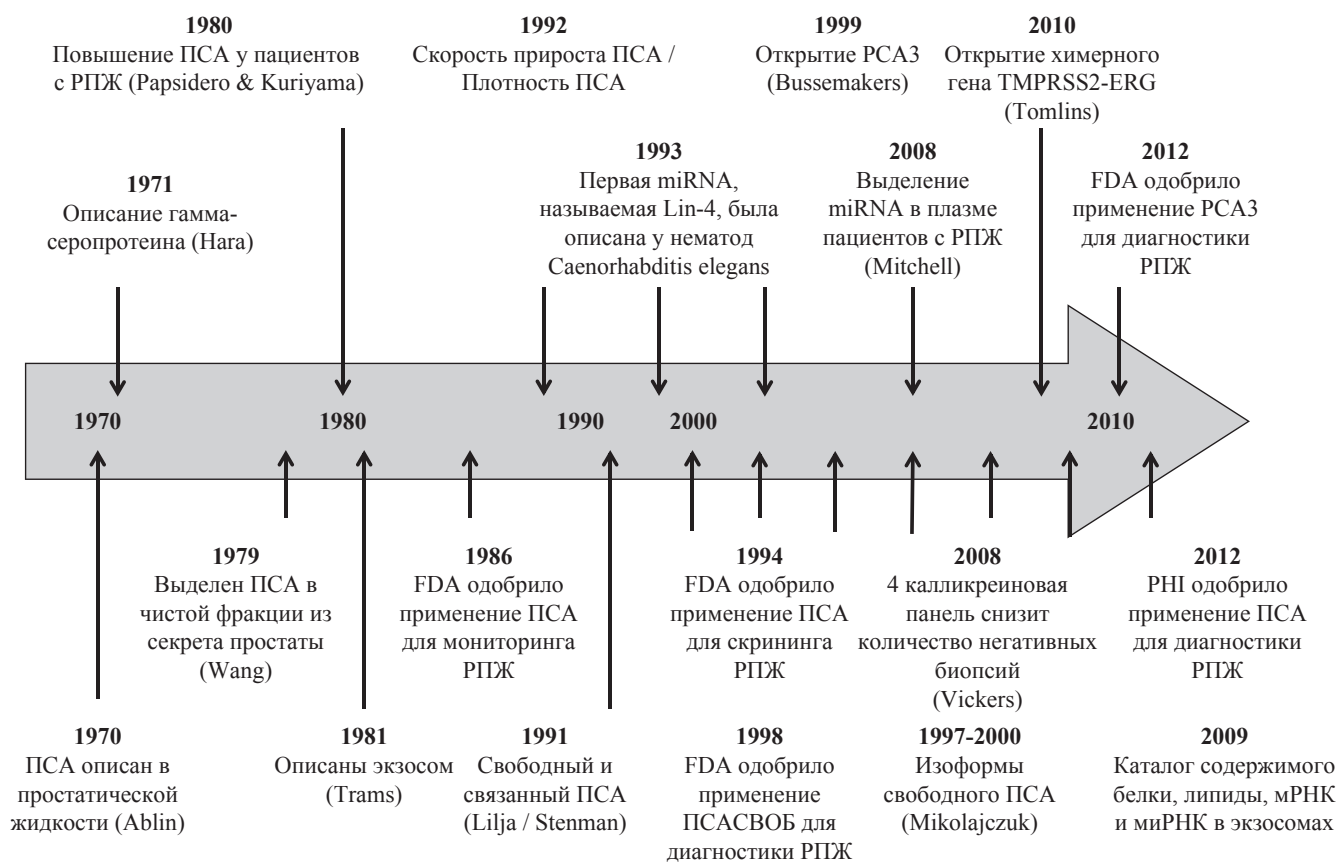


Рис. 1. Хронология ключевых событий, связанных с биомаркерами идентификации рака предстательной железы в 1970-2018 гг. Примечание. ПСА - простатический специфический антиген; РПЖ - рак предстательной железы; миРНК (siRNA) - малая интерферирующая РНК; мРНК - матричная (синоним - информационная) РНК; FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, US FDA); PCA3 - Prostate Cancer Antigen; индекс РНІ (Prostate Health Index) - индекс здоровья предстательной железы; ПСА_{своб} - свободный ПСА.

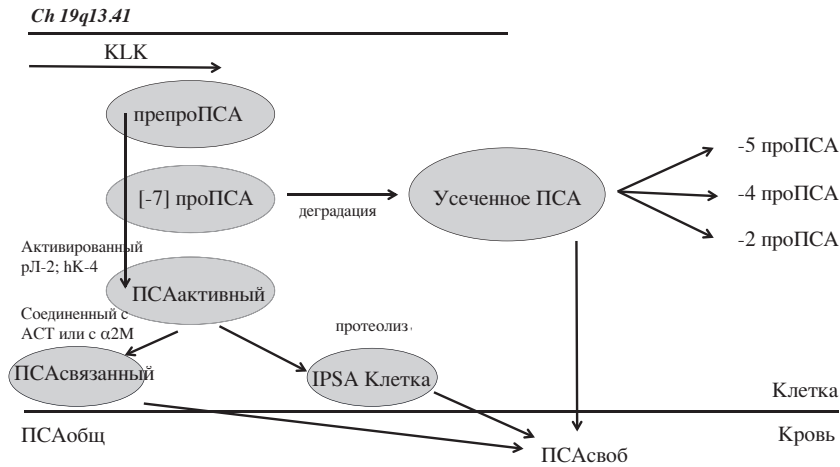


Рис. 2. Молекулярные формы ПСА, последовательность образования и локализации (в клетке и в сосудистом русле).

дуктов и лекарственных препаратов США (FDA) утвердило ПСА-тест, который произвел революцию в области скрининга и диагностики РПЖ. Следует помнить, что тестирование на ПСА одобрено для раннего выявления РПЖ наряду с пальцевым ректальным обследованием у мужчин старше 50 лет [6, 7]. В США примерно 19 миллионов мужчин ежегодно проходят скрининг с тестированием на ПСА, в результате чего выполняется 1,3 млн процедур биопсии и выставляется 240 890 новых диагнозов РПЖ [8].

Тем не менее существуют известные ограничения на использование теста ПСА для скрининга РПЖ. Во-первых, тест может давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты. У большинства мужчин с повышенным уровнем ПСА (выше 4,0 нг/мл) РПЖ не обнаружен; только

около 25% мужчин, у которых выполняют биопсию предстательной железы из-за повышенного уровня ПСА, фактически имеют РПЖ. И наоборот, отрицательный результат может дать ложные подтверждения того, что РПЖ не обнаружен, когда на самом деле может существовать рак. Кроме того, раннее выявление РПЖ не может снизить для человека опасность умереть от этой болезни [9].

Проведение скрининга (PLCO) на рак простаты, лёгкого, прямой кишки и яичника было включено в крупное популяционное рандомизированное исследование, разработанное и спонсируемое Национальным институтом рака (NCI, США) для определения влияния скрининга на смертность от рака и вторичные конечные точки у мужчин и женщин в возрасте 55-74 лет. После 13 лет наблюдения в исследовании PLCO не было получено доказательств смертности для организованного ежегодного скрининга ПСА против оппортунистического скрининга, который является частью обычного ухода, и отсутствовала корреляционная связь между возрастом, исходной коморбидностью или результатами предварительного тестирования ПСА [10].

Однако E.D. Crawford и соавт. [11] при оценке мужчин, не имеющих сопутствующих заболеваний, в исследовании PLCO установили, что скрининг приводит к росту выживаемости. Примечательно также, что 11-летние результаты, полученные при проведении европейского рандомизированного исследования скрининга на рак предстательной железы, показали, что скрининг значительно снижает смертность от РПЖ [12]. Потенциальная причина этих разных результатов заключается в том, что в проведённом в США исследовании скрининга рака PLCO по меньшей мере 44% участников контрольной группы уже прошли тестирование на ПСА перед рандомизацией в исследование [10].

Для повышения чувствительности и специфичности тестирования сывороточного ПСА могут быть использованы несколько производных ПСА и изоформы (например, изоформы ПСА и плотность ПСА). Определение плотности ПСА имеет положительную прогностическую ценность при наличии РПЖ.

Индекс здоровья простаты - PHI (Beckman Coulter, Brea, CA) может использоваться у мужчин в возрасте 50 лет и старше с уровнем ПСА в пределах 4–10 нг/мл без подозрения на рак предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ), чтобы помочь определить необходимость биопсии. Оценка PHI включает в себя измерение уровня общего и свободного ПСА - ПСА_{общ}, ПСА_{своб} и проэнзима [-2]-про-ПСА, являющегося ферментативно неактивным предшественником ПСА, который связан с раком предстательной железы и встречается как в периферической зоне предстательной железы, так и в сыворотке (рис. 2). Результаты физикального обследования переводятся в вероятность рака при получении результатов биопсии [13].

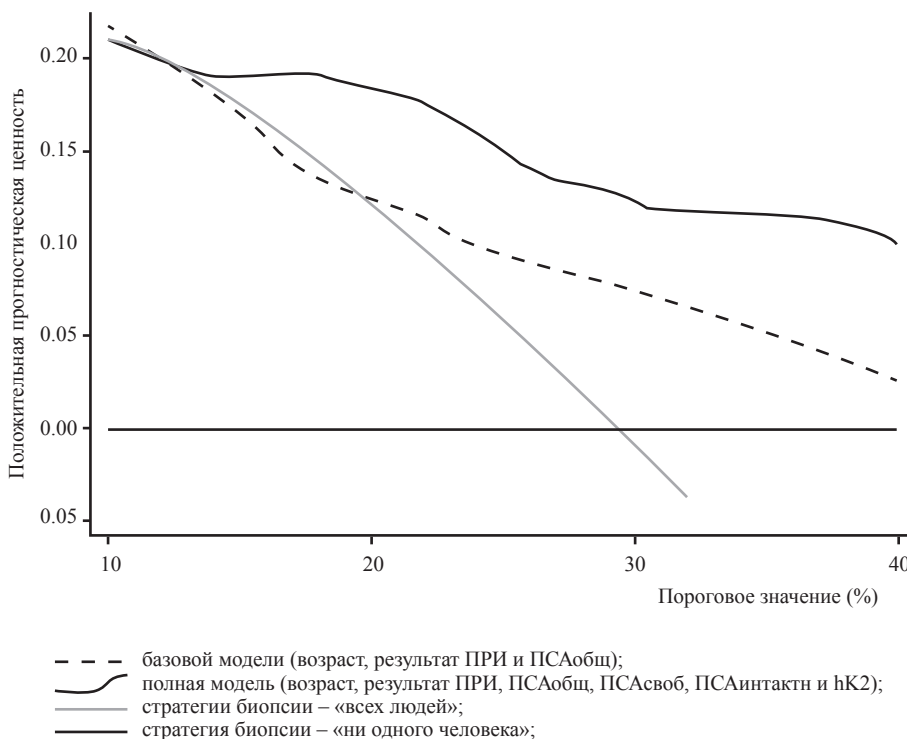


Рис. 3. Анализ кривой принятия решений.

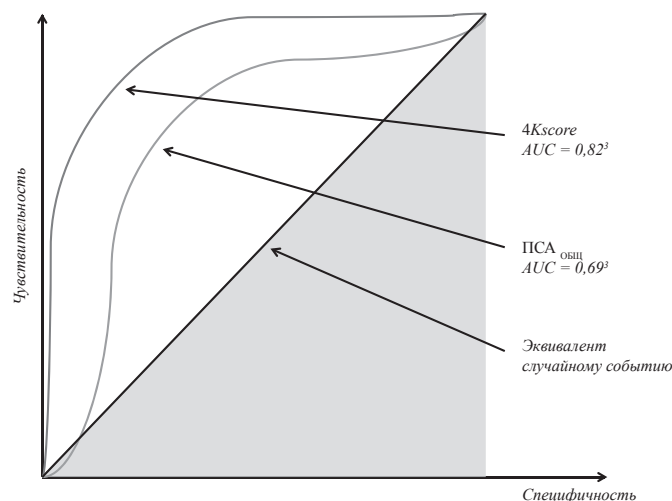


Рис. 4. Кривая канцерспецифичности (AUC 0,82) 4Kscore у пациентов с агрессивным раком предстательной железы.

Проспективное исследование, включающее пациентов с величиной ПСА 2-10 нг/мл и отрицательным результатом ПРИ, показало, что РН1 является высокоспецифичным для выявления рака предстательной железы. Кроме того, увеличенная оценка РН1 коррелировала с повышенным риском развития рака предстательной железы и шкалы Gleason 7-9 баллов. Показатель РН1 обладает более высокой прогностической точностью заболевания при аденокарциноме около 7 баллов по шкале Глисона, чем ПСА_{общ}, ПСА_{своб} или [-2]-про-ПСА-измерения по отдельности [14].

Клинические исследования подтвердили способность РН1 прогнозировать заболевание промежуточного и высокого риска (при Gleason 7 баллов и более) у мужчин и потенциально уменьшить количество необоснованных биопсий. Например, применение индикатора РН1 позволяет в 24,41% случаев отказаться от выполнения биопсии предстательной железы, сохраняя при этом высокую чувствительность и специфичность при наличии заболевания простаты [15]. Включение РН1-оценки помогает определить необходимость выполнить биопсию предстательной железы у биопсий-наивных или ранее перенёвших биопсию мужчин.

Значение РН1 ≤ 28,1 (калибровка ВОЗ) или РН1 ≤ 25,11 (по калибровке Huh1tech) будет свидетельствовать в пользу решения отложить выполнение биопсии простаты и назначить следующую сдачу анализа на РН1-индекс через 6-12 мес. Окончательное решение принимается врачом с учётом всей имеющейся информации о пациенте и всех сопутствующих показателей (общее состояние, наличие симптомов, результаты лабораторных исследований, семейный анамнез и пр.).

4Kscore®, или *Кому делать биопсию?* Тест 4Kscore® («ОРКО Health», Miami, FL) позволяет выявлять пациентов, которым необходимо выполнить биопсию или ребиопсию предстательной железы при повышении уровня ПСА или

клиническом выявлении симптомов, подозрительных для рака предстательной железы (например, по результатам ПРИ). С помощью 4Kscore измеряют в плазме уровни четырёх различных белков калликреина, полученных из предстательной железы: 1 - уровень ПСА_{общ} (PSA_{total}), ПСА_{своб} (PSA_{free}), ПСА_{интактный} (PSA_{intact}) и связанная с калликреином пептидаза, относящаяся к калликреину 2 (human kallikrein-2, hK2). Данный тест включает значения: возраст пациента, данные пальцевого ректального исследования (результат: узел присутствует/узел отсутствует) и результаты предыдущей биопсии (биопсия простаты выполнялась/биопсия простаты не выполнялась); в результате оценивается риск наличия у пациента агрессивного рака предстательной железы (шкала Глисона³ 7 баллов) и определяется целесообразность выполнения биопсии простаты (рис. 3) под УЗ-контролем (при наличии положительного прогностического значения) [16].

Разработка 4Kscore включала ранние ретроспективные исследования с использованием данных европейских объектов. Измерение площади под кривой (AUC) для выявления рака предстательной железы улучшилось в 3 группах населения, когда панель 4-калликреина вошла в клинические модели, включая: 1 - возраст; 2 - уровень ПСА; 3 - результаты пальцевого ректального исследования, улучшение AUC с панелью из 4-х калликреинов - 0,72-0,84; 0,70-0,78 и 0,63-0,78 соответственно. Применение клинической модели к этим группам населения и рекомендация выполнить биопсию, когда вероятность рака предстательной железы составляла 20%, привела бы к консультированию против выполнения биопсий примерно у 50% мужчин с повышенным уровнем ПСА [17]. У мужчин, которым не рекомендована биопсия, в 13% случаев выявлен рак предстательной железы, из которых 82, 15 и 3% имели по шкале Gleason 6, 7 и 8 баллов соответственно [18]. Проспективное исследование, проведённое в США, показало, что тест 4Kscore обладал превосходными возможностями для выявления рака предстательной железы при оценке по шкале Gleason³ 7 баллов по сравнению с данными калькулятора риска развития рака простаты, с AUC 0,82 (рис. 4) против 0,74 ($p < 0,0001$).

Во всех исследуемых когортах доля биопсий, которых можно было избежать, составляет от 36% до 82%, тогда как вероятность потенциальной задержки (отсроченного) диагноза клинически значимого рака предстательной железы была минимальной (<5%) [19].

Было показано, что клиническая значимость теста 4Kscore не является существенной в 89% случаев и уменьшает срочность биопсии на 65% [17].

Применение теста 4Kscore не получило одобрения FDA (США), однако рекомендованы стандарты лечения рака NC-CN (National Comprehensive Cancer Network) 2016 г. как вариант теста второй линии для пациентов, которые никогда не подвергались биопсии или после отрицательного результата первичной биопсии [20]. Таким образом, включение 4Kscore в рутинную практику помогает принимать клинические решения, уменьшая потенциальный вред, связанный с проведением необоснованной биопсии предстательной железы.

Использование 4Kscore приводит к улучшению на 8-10% прогнозирования РПЖ, подтверждённого биопсией, что указывает на то, что применение 4Kscore может потенциально сократить количество биопсий предстательной железы, которые в настоящее время проводятся в 48-56% случаев [21].

Prostate Cancer Antigen-3 - антиген-3 рака простаты. Ген *PCA3 Progenza®* («Gen-Probe», San Diego, CA) специфичен к ткани простаты и, как было установлено, его уровень увеличивается в 95% образцов мочи при раке предстательной железы.

Данный тест необходим для определения так-

Обзор биомаркеров ранней диагностики рака предстательной железы

Материал	Первичная биопсия	Повторная биопсия	Предписание
Сыворотка	ПСА	ПСА	ПСА
Сыворотка	Индекс здоровья РН1	Индекс здоровья РН1	ПСА _{общ} ; [-2]-про-ПСА; ПСА _{своб}
Плазма	4Kscore	4Kscore	ПСА _{общ} ; ПСА _{своб} ; ПСА _{интакт}
Моча (после ПРИ)	<i>PCA3</i>	<i>PCA3</i>	ПСА и <i>PCA3</i>

тики ведения пациента после получения отрицательного результата биопсии предстательной железы. *PCA3* рассчитывается по результатам анализа мочи пациента после массажа предстательной железы и представляет собой континуум с оценкой отсечки 35, используемой для оценки риска у пациента неоттрансформации ткани при проведении последующей биопсии. Более высокий балл (> 35) свидетельствует о более высоком риске. Количество присутствующего *PCA3* нормализуется до количества ПСА в моче [22]. Два независимых исследования, проведенных в США и Европе, выявили, что уровень отсечения *PCA3* в 35 баллов имеет диагностическую специфичность 72% для выявления рака предстательной железы [23]. Иными словами, пациент с уровнем *PCA3* менее 35 баллов имеет 28%-ную вероятность рака предстательной железы при проведении последующей биопсии. Тест *PCA3* является малоинвазивным и может дать дополнительную информацию пациентам и врачам при оценке целесообразности проведения повторной биопсии простаты (см. табл.).

Заключение. Большая часть (70%) пациентов, которым выполнили биопсию предстательной железы, будут иметь отрицательный результат. Это приводит к необходимости определения времени проведения повторной биопсии и того, какие инструменты следует использовать для принятия данного решения. С учётом результатов клинических исследований и рекомендаций по применению биомаркеров, в настоящее время отсутствует идеальный биомаркер, позволяющий определить необходимость проведения повторной биопсии. Индекс здоровья простаты РН1, 4Kscore и *PCA3* повышают позитивную предсказательную ценность для диагностики РПЖ при биопсии. Использование новых молекулярных диагностических технологий, таких как эпигенетические тесты, является ещё одним возможным способом информирования о необходимости проведения повторной биопсии. Вместе с тем необходимы сравнительные исследования, чтобы найти оптимальный биомаркер и определить, какой из существующих тестов (или комбинация тестов) является наиболее рациональным для выбора тактики ведения пациента (динамическое наблюдение, активное выявление, проведение повторной биопсии или комбинированной терапии).

Биомаркеры РПЖ – это быстро расширяющаяся область, и последние разработки геномно-протеомных платформ, а также рост иммунотерапии открывают новые возможности для исследований в предстоящие годы. Разрабатываются также другие перспективные инновации, такие как биомаркеры визуализации. В текущей клинической практике перед повторной биопсией урологу (см. табл.), помимо определения группы маркеров (ПСА, РН1, *PCA3*, 4Kscore), также необходимо выполнить многопараметрическую магнитно-резонансную томографию в случаях, когда клиническое подозрение на наличие РПЖ сохраняется, несмотря на отрицательные результаты биопсии, с уровнем доказательств 1 и оценкой рекомендации А. Основной целью данного исследования является уточнение локализации опухолевого процесса для проведения таргетной биопсии и оптимизация процесса выявления клинически значимого РПЖ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3-23 см. REFERENCES)

2. Пешков М.Н., Генерозов Э.В., Кострюкова Е.С. Эволюция маркеров рака предстательной железы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 2: 55-6.

REFERENCES

1. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R., McNeal J.E., Freiha F.S., Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 909-16.
2. Peshkov M.N., Generozov E.V., Kostrukova E.S. The evolution of prostate cancer markers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 2: 55-6. (in Russian)
3. Potosky A.L., Feuer E.J., Levin D.L. Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol. Rev.* 2001; 23:181-6.
4. Etzioni R., Cha R., Feuer E.J., Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148:775-85.
5. Draisma G., Etzioni R., Tsodikov A., Mariotto A., Wever E., Gulati R. et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101:374-83.
6. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Coplen D.E., Jerry J.J. Yuan et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324:1156-61.
7. Chou R., Crosswell J.M., Dana T. Bougatsos C., Blazina I., Fu R. et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155:762-71.
8. Siegel R., Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63:11-30.
9. National Cancer Institute. Prostate-specific antigen (PSA) test. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/PSA>. Accessed January 8, 2014.
10. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L., Buys S.S., Chia D., Church T.R. et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J. Nat. Cancer Inst.* 2012; 104:125-32.
11. Crawford E.D., Grubb R., Black A. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29:355-61.
12. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Teuvo L.J. Tammela, Ciatto S., Nelen V. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 981-90.
13. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., Wei J. T., Klee G.G., Bangma C.H. et al. A multi-center study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL prostate specific antigen range. *J. Urol.* 2011; 185:1650-5.
14. Loeb S., Sanda M.G., Broyles D.L., Shin S.S., Bangma C.H., Wei J.T. et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J. Urol.* 2015; 193:1163-9.
15. de la Calle C., Patil D., Wei J.T., Scherr D.S., Sokoll L., Chan D.W. et al. Multicenter evaluation of the Prostate Health Index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J. Urol.* 2015;194:65-72.
16. Konety B., Zappala S.M., Parekh D.J., Osterhout D., Schock J., Chudler R.M. et al. The 4Kscore(R) Test reduces prostate biopsy rates in community and academic urology practices. *Rev. Urol.* 2015; 17:231-40.
17. Benchikh A., Savage C., Cronin A., Salama G., Villers A., Lilja H. et al. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer*; 2010; 10:635.
18. Vickers A., Cronin A., Roobol M., Savage C., Peltola M., Pettersson K. et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J.Clin.Oncol.* 2010; 28:2493-8.
19. Parekh D.J., Punnen S., Sjoberg D.D., Asroff S.W., Bailen J.L., Cochran J.S. et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirm that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur.Urol.* 2015; 68:464-70.
20. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection Version 2.2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf. Last accessed: 9 September 2016.
21. Voigt J.D., Zappala S.M., Vaughan E.D., Wein A.J. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate.* 2014; 74(3): 250-9.
22. Hesses D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I., Karthaus H.F., van Leenders G.J., van Balken B., et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2003;44:8-15.
23. Haese A., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzi A., Mulders P.F. et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur. Urol.* 2008; 54:1081-1088.

Поступила 15.06.18

Принята к печати 15.07.18