

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стрыгина Е.А.<sup>1</sup>, Медведев В.Л.<sup>2</sup>, Курзанов А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: kurzanov@mail.ru

В обзоре представлены данные о биохимических маркерах рака предстательной железы (РПЖ), используемых в клинической онкоурологии в целях диагностики, мониторинга эффективности лечения, а также прогнозирования течения заболевания. Проведен анализ существующих сведений о наиболее известном маркере РПЖ-простатическом специфическом антигене (ПСА) включая данные об информативности, специфичности и чувствительности исследования уровня ПСА в крови, его клинически значимых пороговых значениях. Приведены данные о диагностической и прогностической значимости ряда расчетных параметров динамики содержания ПСА у пациентов с РПЖ. В обзоре также представлена информация о новых маркерах РПЖ: PSMA, PSCA, PCA3, [-2]про ПСА, TRS, а также активно изучаемых потенциальных биомаркерах этого заболевания: калликреине-2, спондине-2, цитокератине, химерном белке TMPRSS2:ERG, инсулиноподобных факторах роста (IGF-1 и IGF-2), BRCA-генотипе. Представлены точки зрения о роли клинико-морфологических данных и биомаркеров РПЖ в стратификации рисков при отборе пациентов для активного наблюдения. Приведены сведения о новых предиктивных маркерах РПЖ, включая определение циркулирующих опухолевых клеток и ряда других.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатический специфический антиген, диагностические и прогностические маркеры

## DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKERS IN PROSTATE CANCER

Strigina E.A.<sup>1</sup>, Medvedev V.L.<sup>2</sup>, Kurzanov A.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical oncological health center №1, Health Care Ministry of the Krasnodar region, Krasnodar;

<sup>2</sup>Kuban state medical University, Krasnodar, e-mail: kurzanov@mail.ru

The paper presents the data on the biochemical markers of the prostate cancer (PCa) used in the clinical oncology for diagnosis, monitoring of the treatment effectiveness and prognosis of the disease clinical course. The authors analyzed the existing information of the most well-known marker - prostate specific antigen (PSA), including the data about specificity and sensitivity of the PSA test, its clinical significant threshold value. The review includes the data on the diagnostic and prognostic importance of several dynamic parameters of the PSA-content in PCa patients. The authors analyzed information about the new markers of the PCa: PSMA, PSCA, PCA3, [-2] pro PSA, TPS as well as actively studied potential biomarkers of this disease: kallikrein-2, spondin-2, cytokeratin, chimeric protein TMPRSS2: ERG, insulin-like growth factors (IGF-1 and IGF-2), BRCA-genotype. The study presents the opinions on the role of clinical and morphological data and PCa-biomarkers in risk stratification in selecting patients for the active surveillance. The review includes information on the new predictive markers of PCa, such as circulation tumor cells and others.

Keywords: prostate cancer, prostate specific antigen, diagnostic and prognostic markers

Исследование опухолевых маркеров дает возможность выявлять заболевание, диагностировать развитие рецидива и прогнозировать течение болезни. Поэтому измерение уровня соответствующего маркера – необходимое условие для проведения эффективного лечения [86]. Маркерами являются соединения, продуцируемые опухолевыми клетками (опухолеспецифичные), а также присутствующие и в нормальных клетках, но в существенно ином количестве (опухолеассоциированные). К числу последних относится наиболее известный маркер рака предстательной железы (РПЖ) - простатический специфический

антиген (ПСА), синтезируемый эпителиальными клетками нормальной ткани простаты и присутствующий в простатическом секрете, семенной жидкости, а также в крови здоровых людей. У больных РПЖ выявляется повышенное содержание ПСА в сыворотке крови даже на ранних стадиях болезни. Повышенные уровни ПСА обнаруживаются и при доброкачественной гиперплазии простаты, а также при воспалительных заболеваниях. Определение ПСА нашло в ряде стран широкое применение как скрининговое исследование для ранней диагностики патологии предстательной железы, в том числе и РПЖ.

Уровень ПСА в крови не только коррелирует с частотой выявления РПЖ, но при подтвержденном диагнозе характеризует распространенность опухолевого процесса. Определение ПСА позволяет выявлять РПЖ у мужчин без клинических проявлений заболевания. Чувствительность определения общего ПСА в диагностике РПЖ по данным различных источников достаточно высока (80-98%), но тем не менее данные о его специфичности весьма переменчивы -5-35%. [11,87].

Суммарный ПСА в крови приблизительно равен сумме свободного ПСА (свПСА) и ПСА в стабильном комплексе с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином. Свободная фракция составляет от 5% до 40% и более от общего ПСА. [73]. Обе формы антигена определяются с использованием тест-систем без существенной перекрестной реактивности. [76]. В последние годы были разработаны ультрачувствительные методы исследования уровня ПСА, позволяющие выявлять его минимальные значения в пределах 0,001 нг/мл, что дает возможность раннего определения изменения уровня ПСА после радикального лечения. [5].

Повышение ПСА в сыворотке крови больных предшествует клиническому выявлению прогрессирования заболевания за 8-18 недель, а понижение уровня данного маркера, определяемое в процессе лечения, свидетельствует о терапевтическом эффекте. Выявлена обратная зависимость между степенью дифференцировки клеток опухоли и средним уровнем ПСА. Концентрация ПСА в крови прямо пропорциональна стадии опухолевого процесса. Однако существует утверждение, что исследование ПСА неприменимо для стадирования РПЖ, поскольку его уровень у пациентов с клинически значимым и незначимым раком простаты примерно одинаков. [5]. Повышение уровня ПСА может иметь место при не онкологических процессах в простате, а прогрессирование низко дифференцированного РПЖ может не отражаться на уровне маркера в крови.

Исследование уровня ПСА в сыворотке крови больных используется для выявления рецидивов и метастазов опухоли, для прогнозирования течения злокачественного процесса, а также контроля за эффективностью проводимого лечения. Оптимальное ведение больных с РПЖ предусматривает определение ПСА во всех случаях и на всех стадиях заболевания.

Этот подход зафиксирован в новых рекомендациях Национальной академии клинической биохимии США (НАСВ) [87].

В соответствии с этими рекомендациями определение уровня ПСА в сочетании с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) рекомендовано для ранней диагностики РПЖ, определения стадии при прогнозировании мониторинга состояния больных, наблюдений при отрицательных результатах биопсии. Определение свободного ПСА рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики между РПЖ и доброкачественной гиперплазией простаты при суммарном ПСА от 2 до 10 нг/мл, при наблюдении за пациентами с отрицательными результатами биопсии, но с предопухолевыми морфологическими изменениями.

По данным популяционных исследований ПСА у мужчин 50-70 лет уровень ПСА до 4,0нг/мл имел место у 8-9%, тогда как у 11-12% уровень ПСА составляет до 3,0нг/мл, а у 20% - до 2,0нг/мл [18]. У мужчин с уровнем ПСА 4-10 нг/мл гистологические результаты при биопсии подтверждают присутствие РПЖ в 25-35% случаев [36], а при уровне ПСА более 10 нг/мл специфичность таких результатов 40-50% и даже выше. В США рекомендуют проведение биопсии железы при уровне ПСА не ниже 4нг/мл истораживающих результатах ПРИ. Однако пограничная величина для ПСА на уровне не ниже 4мкг/л как показание к биопсии является предметом дискуссий.

Снижение пороговых значений повышает выявляемость РПЖ за счет увеличения числа пациентов, которым рекомендуется сделать биопсию. Было показано, что у 20% мужчин с уровнем ПСА от 2,0 до 4,0нг/мл выявлен РПЖ по результатам биопсии [30]. Таким образом, положительная предсказательная способность определения ПСА для выявления РПЖ по результатам биопсии примерно равна у мужчин с ПСА 2-4мкг/л и 4-10нг/мл [89].

На основании того, что у мужчин старше 40 лет уровень ПСА с возрастом повышается, были предложены возрастные референтные интервалы концентрации ПСА. С целью повышения выявляемости РПЖ в более молодых возрастных группах при снижении граничных значений маркера [71]. Многие онкологи согласны с тем, что у более молодых мужчин для принятия клинических решений целесообразно ориентироваться на граничные значения ПСА менее 4мкг/л, однако, в рекомендациях НАСВ указывается, что не следует применять возрастные интервалы нормы ПСА, т.к. в ряде случаев это может приводить к неудачам в выявлении клинически значимого РПЖ у мужчин, которым необходимо раннее начало лечения [31]. В руководстве по ранней диагностике РПЖ, опубликованном Американским противораковым обществом, мужчинам старше 50 лет и с ожидаемой продолжительностью жизни, по меньшей мере, 10 лет, рекомендуется ежегодное определение ПСА в сыворотке крови и ПРИ [82]. Скрининг в возрасте 40-45 лет

рекомендован мужчинам с повышенным риском развития РПЖ и, в том числе, афроамериканцам и родственникам больных РПЖ первой степени родства. В обеих этих группах РПЖ часто развивается раньше, чем в общей популяции и характеризуется большей агрессивностью [69]. Эти рекомендации не поддерживают проведение массового скрининга, но подтверждают целесообразность информирования каждого мужчины о пользе и ограничениях скрининга РПЖ.

Следует учитывать, что существует несоответствие между заболеваемостью РПЖ и смертностью от него, т.к. РПЖ выявляется у гораздо большего количества мужчин, по сравнению с числом мужчин, погибающих вследствие этого заболевания. В то же время, раннее выявление заболевания позволяет в значительной части случаев его излечить. В США метастатический РПЖ в настоящее время составляет лишь 5% исходных диагнозов – разительное снижение по сравнению с 50% до внедрения анализа ПСА [67]. В то же время далеко не все медицинские организации поддерживают идею рутинного скрининга на РПЖ. Национальный раковый институт США, Американская коллегия врачей, рабочая группа по профилактике и ряд других медицинских профессиональных сообществ не рекомендуют популяционный скрининг РПЖ на основании определения ПСА [46,95]. Это связано с тем, что скрининг приводит к избыточному выявлению и лечению ранней стадии заболевания, которое может не иметь клинического значения [20].

Кроме того, имеются данные о нецелесообразности скрининга РПЖ по результатам исследования ПСА, поскольку существует потенциальный риск гипердиагностики клинически незначимого рака, а его активное лечение сопряжено с развитием осложнений, требующих значительных медицинских и экономических ресурсов. В этой связи, в ряде стран отказались от проведения теста на ПСА при скрининге РПЖ [1]. Признан необходимым поиск более совершенных маркеров РПЖ для выявления потенциально агрессивных форм опухолей простаты.

Отсутствие специфичности у ПСА не является критически важным при мониторинге больных с РПЖ, для которых данный маркер является важнейшим признаком, позволяющим судить об эффективности лечения и о рецидивах опухоли. Определение свПСА, как оказалось, не имеет никаких преимуществ по сравнению с общим ПСА при мониторинге пациентов с РПЖ [44]. Существенно большую ценность имеет анализ динамики концентрации ПСА во времени (скорость изменения концентрации ПСА или удвоение уровня ПСА). Время удвоения ПСА – простой и надежный показатель в плане диагностики и прогноза. Более быстрое повышение уровня маркера до лечения коррелирует с агрессивностью опухоли и ранними рецидивами после лечения [37]. Скорость удвоения ПСА может рассматриваться, как критерий степени агрессивности РПЖ.

Скорость повышения концентрации ПСА может быть предиктором развития угрожающего жизни РПЖ за 15 лет до постановки диагноза [26]. Прогнозирование времени развития метастазов РПЖ основано на времени проявления лабораторных маркеров рецидива, степени злокачественности опухоли (баллы по Глиссону) и времени удвоения уровня ПСА [77]. Эти параметры позволяют оценить степень риска для пациента и осуществить принятие оптимальных клинических решений.

Мониторинг результатов первичного и последующего лечения - исключительно важная область клинического использования ПСА. Выявление устойчивого повышения ПСА при повторном или серийном определении [42] может указывать на недостатки выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), либо на наличие метастазов. Повышение концентрации ПСА на 2нг/мл выше нижнего достигнутого уровня после внешнего облучения в сочетании или без сочетания с гормональной терапией принято считать биохимическим рецидивом РПЖ [35].

ПСА однако не является специфическим биомаркером промежуточных результатов лечения РПЖ. ПСА может присутствовать в секрете простаты в концентрациях, превышающих его уровень в крови в миллионы раз и характер его проникновение в кровяное русло может очень существенно сказываться на результатах его определения у пациентов. Также установлено, что экспрессия гена ПСА является результатом транскрипционной активности рецепторов андрогенов и изменение этой активности может снижать уровень ПСА, но не замедлять рост опухоли. Изменение уровня ПСА коррелирует с выживаемостью, но не является надежным косвенным критерием выживаемости. Ретроспективный анализ данных нескольких рандомизированных клинических исследований показал, что ПСА не является надежным косвенным показателем при далеко зашедшем РПЖ [33]. Для выбора тактики лечения рака простаты высокого и крайне высокого рисков необходимы новые биомаркеры, признаваемые как «истинные» суррогатные показатели клинических преимуществ для оценки выживаемости при кастрационнорезистентном раке предстательной железы (КРРП).

В последние 20 лет в лабораторной диагностике РПЖ кроме определения сывороточного уровня ПСА все большее значение приобретают также такие показатели как плотность ПСА, доля свободного ПСА к общему ПСА, скорость нарастания уровня ПСА за год. Другой, все чаще обсуждаемый в научной литературе тест при РПЖ – это анализ содержания proПСА и, в частности, [-2]pro ПСА, который является незрелой формой ПСА или его предшественником. Этот показатель является формой свободного ПСА и в большей мере коррелирует с РПЖ, тогда как другой вид свободного ПСА – bПСА, или

доброкачественный ПСА, коррелирует с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Специфичность [-2]рго ПСА выше, чем специфичность свободного и связанного ПСА при значении общего ПСА от 2 до 10 нг/мл [28]. Использование теста на [-2]рго ПСА повышает точность диагностики РПЖ при значении общего ПСА от 2 до 10 нг/мл. Уровень [-2]рго ПСА коррелирует также со степенью агрессивности РПЖ [84]. Профермент [-2]рго ПСА рассматривается в качестве нового маркера для раннего выявления РПЖ, поскольку его уровни коррелируются со стадией и объемом опухоли [83]. В последующем на основе измерений общего и свободного ПСА и [-2]рго ПСА были предложены два расчетных параметра: %[-2]рго ПСА и индекс здоровья простаты (РНИ) [29,59], значимость которых для уточняющей диагностики РПЖ была продемонстрирована рядом исследований [52].

Данный показатель рассчитывается на основании сочетания результатов определения общего ПСА, свободного ПСА и [-2]рго ПСА. По данным ряда публикаций прогностическое значение РНИ в дифференцировке между РПЖ и доброкачественной гиперплазией железы у мужчин старше 50 лет достоверно выше, чем при использовании показателя общего ПСА, или соотношения свободного ПСА к общему ПСА. Показано, что на основании определения [-2]рго ПСА и показателя РНИ значительно улучшается прогностическое значение, чувствительность и специфичность этих тестов в сравнении с общим ПСА и свободным ПСА [8]. Этот маркер прошел клиническую оценку во многих клиниках разных стран. Данный тест сертифицирован во многих странах Европы и зарегистрирован в Российской Федерации.

Исследование уровня [-2]рго ПСА позволяет определить, у каких пациентов высока вероятность развития агрессивной формы РПЖ при активном наблюдении, и у каких больных на основании данного анализа можно прогнозировать результаты неблагоприятной контрольной биопсии. К «неблагоприятной» биопсии авторы данной работы относили выявление при исследовании РПЖ с суммой баллов по Глисону 7 и выше.

Было проведено изучение корреляции различных форм ПСА и клинкоморфологических характеристик опухолевого процесса у больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнем ПСА  $\leq 30$  нг/мл., которым была выполнена РПЭ. Оценивали сывороточные уровни общего ПСА, свободного ПСА и [-2]рго ПСА, на основе которых рассчитывали показатели % свободного ПСА, % [-2]рго ПСА и РНИ в сопоставлении с объемом поражения предстательной железы и со степенью агрессивности опухолевого процесса. Авторы установили, что средние уровни пяти ПСА-ассоциированных параметров у больных РПЖ статистически значимо различались между группами пациентов с локализованным и местнораспространенным агрессивным РПЖ. Средние уровни общего

ПСА, [-2]pro ПСА, % [-2]pro ПСА и РН1 увеличивались, а % свободного ПСА от общего ПСА уменьшался с увеличением распространенности, агрессивности опухолевого процесса и индекса Глисона. [12].

Другой маркер РПЖ – PCA3 (prostate cancer antigen) позиционируется как скрининговый тест первой линии, достоверно улучшающий выявление РПЖ, имеющий большую чувствительность и специфичность по сравнению с общим ПСА [8]. Именно PCA3 считается наиболее перспективным биомаркером РПЖ, способным заменить ПСА. Специфичность тканевого PCA3 превышает 90%. Создана российская тест-система с использованием этого нового маркера РПЖ. [14].

Кроме маркеров РПЖ с доказанной клинической эффективностью существует ряд маркеров, возможности использования которых при раке простаты находятся на стадии изучения. В рамках данного обзора мы ограничимся кратким описанием некоторых из них. Для диагностики РПЖ предлагается проводить определение в крови человеческого калликреина-2, имеющего 80% общую аминокислотную последовательность с ПСА и продуцирующегося эпителием простаты в 50-100 раз меньших концентрациях, чем ПСА. Считается, что этот тест более чувствителен по сравнению с ПСА в выявлении экстракапсулярного распространения РПЖ [85,43]. В качестве маркера РПЖ рассматривается инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), высокая концентрация которого в сыворотке крови связана с высоким риском развития РПЖ или с наличием заболевания [78,92]. Спондин-2, секретируемый белок экстрацеллюлярного матрикса, был исследован как вероятный диагностический биомаркер для РПЖ. Установлено, что уровень спондина-2 был статистически значимо выше у пациентов с РПЖ. Анализ ROC показал более высокое прогностическое значение спондина-2, чем саркозина сыворотки, соотношения свободного ПСА к общему ПСА и уровня общего ПСА. [65]

Исследование простатической кислой фосфатазы в настоящее время признано непригодным для диагностики ранних стадий РПЖ, а также для скрининговых массовых обследований населения, в связи с низкой предсказательной ценностью. Однако, по уровню кислой фосфатазы можно судить о степени распространенности процесса, прогнозе и гормональной зависимости опухоли. Определение кислой простатической фосфатазы является потенциально значимым в качестве компонента многопараметрического тестирования для оценки агрессивности и рецидивирования РПЖ, но само по себе это исследование не добавляет полезной информации. [91]

Предложено дополнять определение общего ПСА определением тканевого полипептидного специфического антигена [TRS] [88,10], который является эпитопом цитокератина 18, белка цитоскелета эпителиальных клеток. TRS обладает селективными

свойствами опухолевого маркера [10]. При наличии метастазов концентрация TRS в 3 раза выше, чем у пациентов без метастазов [58]. Концентрация TRS в сыворотке крови может повышаться за 2-11 месяцев до клинического проявления рецидива и прогрессирования РПЖ [10,79].

Простатический специфический мембранный антиген (PSMA) в отличие от ПСА не секретируется эпителием железы в кровь, не производится клетками других органов человека. При доброкачественной гиперплазии простаты не происходит увеличения синтеза PSMA, а в опухолевых клетках РПЖ экспрессия PSMA резко усилена, особенно при распространенном РПЖ и КРП. Синтез PSMA не зависит от уровня андрогенов и гормональная терапия не влияет на его продукцию [6]. Определение PSMA методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет выявлять 1 изолированную клетку РПЖ, способную к автономному росту и формированию вторичных колоний из миллиона клеток костного мозга [3,79].

Антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA) – белок клеточной поверхности, повышенная экспрессия которого выявлена при карциномах простаты высокой степени злокачественности и в большинстве метастазов опухоли. Выявляется в ткани железы иммуногистохимически и ПЦР. Коррелирует с поздними стадиями заболевания. PSMA и PSCA, включенные в состав радиофармпрепаратов (например галлий-68-PSMA), рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для идентификации клинически агрессивного РПЖ. [51].

К числу потенциальных маркеров РПЖ могут быть отнесены ряд активно изучаемых соединений: человеческий эпителиальный антиген, цитokerатин, молекулы адгезии к эпителиальным клеткам (EpCAM, EP5A, AMACR), syndecan1, экзосомальная микро-РНК, ранние антигены РПЖ – ECPA и CPPA-2, рецепторы активатора плазминогена урокиназы – uPA/uPAR, глутатион-S-трансфераза P1-GSTP1, химерный белок TMPRESS2: ERG, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов ERG и TMPRESS2. [79,9].

Теломеразная активность выявляется в большинстве карцином простаты, но не при доброкачественной гиперплазии. Данный маркер может быть полезным при раннем выявлении РПЖ в образцах ткани и мочи [90].

В последние десятилетия в практику онкологов все активнее внедряются достижения молекулярной генетики. Расширение представлений о генетических основах канцерогенеза в простате привело к увеличению количества потенциальных прогностических геномных биомаркеров РПЖ. Разработаны несколько коммерческих генетических панелей: Prolaris, OnkotyperDX Genomic Prostate Score, Decipher, которые находят все большее применение для оценки исхода заболевания в совокупности с клиническими параметрами. [23]. Выявление



молекулярно-генетическими методами специфических онкомаркеров позволяет решать задачи диагностики, определения тактики лечения и прогнозирования дальнейшего развития заболевания. Выявлено несколько десятков различных генов и их продуктов, причастных к развитию аденокарциномы простаты, которые могут считаться потенциальными маркерами РПЖ [81]. В процессе малигнизации ткани предстательной железы имеют место изменения морфо - функционального состояния клеточных структур и внутриклеточных событий. К наиболее значимым событиям относят изменения экспрессии генов, проявления эпигенетических аномалий в опухолевых клетках, в частности, изменение статуса метилирования ДНК [70,61]. Гиперметиличирование регуляторных областей ряда генов, приводящее к их инактивации, предполагается использовать для диагностики злокачественных заболеваний простаты [49].

В США уже используется для подтверждения диагноза РПЖ диагностический маркер – ген ДД3/РСА3. Другим диагностическим маркером служит анализ метилирования гена GSTP1 (глутатион-s-трансфераза Р). К числу прогностических маркеров, позволяющих установить степень злокачественности опухоли и определить вероятность метастазирования и рецидивирования рака простаты, относится показатель длины теломер в опухолевых клетках. Оказалось, что у пациентов, в опухолевых клетках которых теломеры длиннее, чем в нормальных неизмененных клетках, вероятность метастазирования и рецидивов выше.

В лаборатории молекулярной генетики человека ММА им. И. М. Сеченова под руководством проф. Д. В. Залетаева протестировали ряд молекулярных маркеров рака простаты. Исследовали послеоперационные образцы ткани опухоли и материал тонкоигольной биопсии. Было установлено, что делеция длинного плеча 16-й хромосомы коррелирует с более злокачественными формами заболевания, что позволяет использовать этот признак в качестве прогностического маркера, а делеция длинного плеча 13-й хромосомы выявляется на ранних этапах этого типа рака. Эти данные составили фактическую основу новой медицинской ДНК-технологии «Молекулярно-генетическая методика определения потери гетерозиготности и микроателлитной нестабильности хромосомных районов 13q14 и 16q23 у пациентов с подозрением на рак предстательной железы», разрешенной к применению в Российской Федерации.

В недавнем совместном исследовании ученые Китая и США обнаружили однонуклеотидный полиморфизм rs2735839, ассоциированный с агрессивной формой аденокарциномы предстательной железы. [47]. Полиморфизм rs2735839 обнаружен в 600 парах нуклеотидов ниже гена KLK3, кодирующего ПСА. Было показано, что полиморфизм модулирует уровень ПСА, что объясняет его ассоциацию с агрессивностью РПЖ. Полиморфизм rs2735839, ассоциированный с РПЖ высокой агрессивности (сумма Глисона  $\geq$

8) можно использовать для более точного прогнозирования клинического течения заболевания и для персонализации лечения.

К числу предиктивных маркеров РПЖ относится слитный ген TMPRSS2-ERG, который, как предполагается, делает реальным предсказание реакции пациентов КРПП на новые лекарственные препараты [17]. Ген ERG относящийся к семейству ETS, относится к числу онкогенов, который достоверно высоко экспрессирован при РПЖ (более 70% случаев) [75]. При РПЖ ERG может быть слитным с геном TMPRSS2, который кодирует сериновую протеазу, секретлируемую эпителием простаты в ответ на действие андрогенов. Такая генная перестройка приводит к слитному транскрипту TMPRSS2-ETS, через который ERG экспрессируется на повышенном уровне под контролем андрогенов. Определение химерного гена TMPRSS2-ERG в ткани демонстрирует высокую специфичность (до 99%) и чувствительность (до 86%) при РПЖ. [32].

Было предложено исследовать PCA3 и TMPRSS2-ERG в комбинации, что позволило повысить диагностический потенциал этих маркеров [50,13]. Сочетанное определение PCA3 и TMPRSS2-ERG характеризуется высокой чувствительностью (до 93,6%) и специфичностью (до 97,5%) [60]. Показано, что уровень экспрессии PCA3 и TMPRSS2-ERG в моче коррелирует со степенью дифференцировки опухоли по Глисон, что позволяет использовать комбинацию этих маркеров для стратификации РПЖ по группам риска. [63]. Повышенная экспрессия PCA3 и TMPRSS2-ERG в моче в сочетании с повышенным уровнем ПСА в крови свидетельствуют о высокой вероятности наличия РПЖ и являются обоснованием для принятия решения о выполнении биопсии простаты. [2]

В рамках программы IMPACT в 62 исследовательских центрах 20 стран был проведен целенаправленный скрининг РПЖ у носителей мутаций генов рака молочной железы BRCA1 и BRCA2. Оценивались уровень ПСА, достоверность выявления РПЖ и характеристики опухоли по данным биопсии простаты. Положительная прогностическая ценность для порогового значения ПСА 3,0нг/мл у мужчин-носителей мутации BRCA2 по результатам биопсии составила 48%, что в 2 раза больше, чем ценность, о которой сообщается в исследованиях по популяционному скринингу. Степень риска 66% опухолей была определена как промежуточная или высокая. Результаты исследования поддерживают проведение целенаправленного ПСА-скрининга на основании BRCA-генотипа и показывают, что этот скрининг позволяет в существенной пропорции выявлять агрессивные формы заболевания [19].

В последнее время все больше внимания уделяется поиску новых констелляций ДНК маркеров РПЖ и разработке на их основе тест-систем ранней диагностики. Группой российских ученых была разработана панель молекулярных маркеров, составивших основу

диагностической тест-системы РПЖ, которая включает следующие молекулярные маркеры: ДНК-маркер гиперметилирования CpY островков в промоторных областях ряда генов; GSTn1 (Ylutatione-S-Transferase n1) маркер, присутствующий в кастрационнорезистентных и гормоночувствительных опухолях; RARP<sub>2</sub> (RetinoicAcidReceptorP<sub>2</sub> гормончувствительный, вовлеченный в рецептор-опосредованную супрессию опухолевого роста) маркер, находящийся под контролем андрогенов; ген RASSF1A. Характеристики данной диагностической системы, вычисленные на выборке образцов ДНК, выделенных из ткани простаты: чувствительность – 86,3%, специфичность – 76,7%, а по выборке образцов ДНК из крови – 67,1% и 52,2% соответственно. Специфичность и совокупная прогностическая ценность выбранной панели молекулярных маркеров превосходит таковую для общего ПСА.[1] Другая констелляция тестов, включающая определение подвидов инсулиноподобного фактора роста (IGF-1 и IGF-2) и ПСА с интегральным показателем в виде отношения концентраций этих биомолекул в сыворотке крови больных позволяет существенно улучшить характеристики каждого из тестов. Использование соотношения концентраций IGF-1 и IGF-2 к ПСА при сравнимой с ПСА чувствительностью, позволяет достичь более высокой специфичности (70-80%) [15,79].

РПЖ отличается от всех других известных карцином одним принципиальным биологическим отличием, а именно – не в полной мере обладает одним из важнейших признаков малигнизации - независимостью от внешних стимуляторов пролиферации. Это проявляется в зависимости деления клеток рака простаты от внешних регуляторных сигналов, а именно, андрогенной стимуляции [45]. Подобная особенность позволяет рассматривать аденокарциному предстательной железы в значительной части случаев, как клинически незначимое онкологическое заболевание с определенными чертами доброкачественности, что в существенной мере соответствует клиническим особенностям течения рака простаты [7].

Представления о клинически незначимом РПЖ в онкоурологии сформировались относительно недавно и базируются, в основном, на данных ряда серьезных исследований, показавших низкую вероятность прогрессирования заболевания до клинических симптомов и/или летального исхода у ряда пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом. Предложены ряд вариантов критериев для отбора таких пациентов. Наиболее часто используют критерии Epstein [4,40], но по данным ряда исследований эти критерии являются недостаточно информативным документом для отбора пациентов для динамического наблюдения, в связи с чем для этих целей были предложены иные критерии отбора пациентов с клинически незначимым РПЖ. [74,38].

С учетом программ скрининга РПЖ существенно изменилось время между моментом диагностирования РПЖ и временем, когда он становится клинически значимым, т.е. сопряженным со значительным риском прогрессирования заболевания [62]. Учитывая высокую вариабельность характера развития и клинического течения РПЖ важен персонализированный подход к стратификации онкологического риска. Инновационные подходы с использованием геномных биомаркеров риска развития РПЖ, прогнозирование его исходов и терапевтического ответа способны повысить эффективность принятия решения [23].

Прогнозирование риска прогрессирования РПЖ в настоящее время основано на оценке исходного уровня ПСА, суммы баллов по Глиссону, клинической стадии с использованием номограмм Kattan [53-55], классификации рисков D.Amico [37] и таблицы Partin [66].

Несмотря на большое количество новых исследуемых маркеров, определение ПСА в сыворотке крови в настоящее время продолжает играть важную роль в диагностике, мониторинге и прогнозировании течения РПЖ. При динамическом наблюдении больных после РПЭ содержание ПСА в сыворотке крови через 1 месяц после оперативного вмешательства не превышает 0,1нг/мл. У пациентов, прошедших радикальные виды лечения, высокую прогностическую ценность имеет время удвоения ПСА. Быстрое повышение уровня ПСА может свидетельствовать о наличии удаленных метастазов, а более медленное и позднее возрастание содержания ПСА в крови с большей вероятностью предполагает развитие местного рецидива [16].

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов биохимическим рецидивом считается повышение уровня ПСА более 0,2нг/мл при двукратном исследовании с интервалом не менее 2 недель [34]. Риск развития местных рецидивов и отдаленных метастазов РПЖ после лучевой терапии также зависит от уровня ПСА до начала лечения [94]. Снижение уровня ПСА менее 0,5нг/мл после лучевой терапии, в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, считается критерием эффективности лечения, а отсутствие эффекта определяется по показателю повышения концентрации онкомаркера в крови более, чем на 2нг/мл по сравнению с надиром, зафиксированным в результате проведенного лечения [41]. У 25-40% больных, перенесших РПЭ или лучевую терапию через 5-10 лет развивается прогрессирование заболевания, что свидетельствует о целесообразности продолжения мониторинга уровня ПСА в течение длительного времени [56].

Выявление «биохимического рецидива» опухоли по результатам исследования ПСА является основанием для назначения гормональной антиандрогенной терапии,

эффективность которой оценивается по определению уровня онкомаркера в сыворотке крови 1 раз в три месяца. Снижение уровня ПСА на 50% и более при гормонотерапии выявляется в 95% случаев [48], но в 100% случаев через какое-то время развивается КРП. Динамика уровня ПСА в таком случае состоит в увеличении его концентрации, более чем на 50% от зафиксированного ранее пика в трех последовательных измерениях с интервалом не менее 2х недель [41].

В последние годы все большее значение придается активному наблюдению при РПЖ, которое является важной стратегией ведения лиц с этим диагнозом, направленной на уменьшение количества случаев избыточного лечения рака простаты. Активное наблюдение в этой связи рассматривается в качестве альтернативы раннего радикального лечения РПЖ низкого риска. Важными предикторами перехода к отложенному лечению по данным многомерного регрессионного анализа являются результаты повторной биопсии и плотность ПСА. Клинические характеристики и динамика ПСА могут быть использованы для стратификации риска и своевременного распознавания потенциально агрессивных форм заболевания [24]. Однако, оптимальные критерии отбора пациентов и предикторы прогрессии в период нахождения на активном наблюдении во многом дискуссионны. Представленные в литературе протоколы ведения пациентов в группе активного наблюдения включают проведение повторных биопсий простаты каждые 12-18 месяцев, периодическое определение уровня ПСА (1 раз в 3-6 месяцев), выполнение пальцевого ректального исследования (1 раз в 3-6 месяцев) и трансректального ультразвукового исследования (при необходимости) [25]. Основным критерием при определении целесообразности продолжения активного наблюдения либо начала активного лечения является уровень ПСА и динамика его изменений. По данным ряда исследований, в которых время активного наблюдения составило 22-64 месяца не было зафиксировано летальных случаев, связанных с РПЖ и лишь у 14-35% пациентов было признано необходимым начать активную терапию [74,57].

В систематическом обзоре роли клинико-морфологических данных и биомаркеров при РПЖ на предмет стратификации риска при отборе пациентов для активного наблюдения, выполненном по результатам электронного поиска оригинальных статей по данной проблематике в базах данных PubMed, Embase и в Центральном Кохрановском регистре контролируемых исследований за период с начала их ведения до апреля 2014 года проведен обобщающий синтез существующего фактического материала [64], позволивший сделать заключения, что исходы активного наблюдения ассоциируются с возрастом, расой и семейным анамнезом, а предикторами более высокого риска прогрессии РПЖ является меньшая процентная доля свободного ПСА, больший РНІ, более высокая PSA-плотность (PSAD) и большая степень поражения ткани железы по данным биопсийного материала.

Серийные измерения PHI и PSAD, а также результаты повторных биопсий являются предикторами прогрессии заболевания во время активного наблюдения. Ограничения этих заключений определяются гетерогенностью определения термина «прогрессия» и ограниченный период наблюдения за пациентами. Оптимизация тактики активного наблюдения зависит от практического применения комбинированных тестов в мультивариабельных клинических алгоритмов.

Лучшее понимание независимых предикторов РПЖ требуется для правильного отбора кандидатов для активного наблюдения и своевременного изменения тактики. Изучение связи клинических и гистологических характеристик, а также закономерностей результатов биопсий и риска прогрессирования РПЖ у мужчин, находящихся на активном наблюдении, было выполнено на основании проспективной базы данных Калифорнийского университета. Критериями включения в активное наблюдение были уровень ПСА менее 10нг/мл, клиническая стадия T<sub>1</sub> или T<sub>2</sub>, балл Глисона 6, менее 33% положительных биоптатов и менее 50% опухоли в любом биоптате. Увеличение балла Глисона и/или объема опухоли в биопсийном материале в заранее определенные моменты было определено как прогрессирование заболевания. Образцы биопсий в течение периода наблюдения были разделены в сравнении с образцами контрольной биопсии на отрицательные, положительные без прогрессирования и положительные с прогрессированием. Оценка предикторов прогрессирования на фоне активного наблюдения была осуществлена с использованием многофакторной логистической регрессионной модели [27].

Из 465 мужчин, включенных в исследование, у 23% была отрицательная подтверждающая биопсия. Отрицательная подтверждающая биопсия и низкая плотность ПСА были независимо связаны со снижением шансов прогрессии заболевания по данным биопсии на третий год наблюдения. Эти независимые прогностические факторы прогрессирования РПЖ при активном наблюдении имеют важное значение для пациентов и системы здравоохранения.

В мае 2014 года проведен поиск в базах Embase, Medline, Psychinfo, WebofScience, CochraneCentral и PubMed на предмет подготовки систематического обзора литературы, касающегося качества жизни пациентов, находящихся на активном наблюдении. Оцениваемыми психологическими параметрами, связанными с качеством жизни, зависящим от состояния здоровья, были депрессия, тревога, страдание, конфликт из-за принятия решения и психологическое здоровье [21].

Качество жизни пациентов с РПЖ находящихся на активном наблюдении было изучено в шести поперечных одномоментных исследованиях и в четырех когортных исследованиях, имевших период наблюдения 9-36 месяцев. Пациенты на активном

наблюдении имели хорошие показатели качества жизни, которые были сравнимы или даже превосходили таковые у пациентов после радикального лечения, находившихся на адъювантном лечении. Ухудшение психологического статуса у таких пациентов может быть частично спрогнозировано на основании их начальных и клинических характеристик.

Активное наблюдение больных с клинически незначимым РПЖ – один из существующих подходов к лечению таких пациентов, имеющий определенные психологические, социальные и экономические преимущества. Однако такая тактика не лишена ряда недостатков, связанных с трудностями диагностического определения РПЖ низкого риска и вероятности его прогрессии или метастазирования до начала лечения, что может привести к упущению возможности излечения заболевания на ранней стадии [4].

Прогноз выживаемости показывает, какой процент пациентов живет определенное количество лет после диагностирования у них РПЖ. Так, 10-летняя выживаемость при раке простаты составляет около 93%, а 15-летняя выживаемость равна 77%. После 15 лет выживаемость стабилизируется. Мужчины, у которых РПЖ был диагностирован на ранних стадиях, имеют минимальный риск смерти от рака в течение 20 лет после выявления заболевания. Пациенты, у которых РПЖ был обнаружен на более поздних стадиях, имеют высокий риск смерти в течение 10 лет.

Исследование филогенетических взаимоотношений между первичной аденокарциномой ППС с ее лимфатическими метастазами позволило установить, что клон, наиболее тесно связанный с метастазами происходит из внутрипротоковой карциномы простаты. Это подчеркивает важность внутрипростатической гетерогенности опухоли для определения прогноза, так как не все генетические характеристики из различных зон первичной опухоли обнаруживаются в метастазах. Полученные данные свидетельствуют о том, что внутрипротоковая карцинома является маркером агрессивного характера развития заболевания.

Применение в онкоурологии новейших методов прогноза агрессивности опухоли позволяет выбрать наиболее эффективную персонализированную тактику лечения, что позволяет улучшать качество и продолжительность жизни больных. Появление молекулярно-генетических тестов в онкологии, которые в совокупности с клиническими параметрами позволяют однозначно прогнозировать степень агрессивности опухоли и вероятность появления отдаленных метастазов в течение 10-ти лет.

На продолжительность жизни при РПЖ влияет размер злокачественного новообразования, степень распространенности, гистологические характеристики опухоли, возраст пациента, сопутствующие заболевания, а также применяемые виды лечения. У мужчин с ранними стадиями РПЖ выживаемость в течение 5 лет превышает 90%, если было

проведено радикальное хирургическое вмешательство. После лучевой терапии улучшение наступает у 70-80% пациентов, а после андрогенподавляющей терапии пятилетняя выживаемость не превышает 55%.

У пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ средняя прогностическая продолжительность жизни от 3 до 5 лет. Только 30% больных живут более 5 лет. Благодаря персонально подобранной комбинации современных методов лечения РПЖ, четкому соблюдению признанных научно обоснованных тактических подходов к терапии заболевания в ряде случаев удается добиться десятилетней выживаемости пациентов с поздними стадиями рака.

В настоящее время в литературе имеются данные о прогностических признаках, основанных на определении циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови при РПЖ [68]. Выявление более 5 таких клеток в 7,5 мл крови дает основание делать вывод о сокращении срока жизни из-за прогрессии опухоли. При этом, определение циркулирующих опухолевых клеток в этом отношении более информативно, чем иные клинические параметры [39,79].

На основании изменений числа ЦОК после цитотоксической и гормональной терапии выявлены достоверные различия в выживаемости больных с КРПП [72,80]. Снижение числа ЦОК обеспечивает оценку влияния лечения на выживаемость, что соответствует строгим критериям суррогатного маркера [79].

Предварительные сообщения о наличии корреляции между числом ЦОК у больных РПЖ и мРНК ПСА или мембранного антигена и клиническими прогностическими признаками позволяют полагать, что данный маркер будет рекомендован для клинической практики, как это уже используется при раке молочной железы у женщин.

Идентификацию пациентов с высоким риском прогрессирования рака простаты при активном наблюдении предложено оценивать иммуногистохимическую экспрессию белка ERG в биоптатах железы. Общее прогрессирование заболевания верифицировалось данными клинического наблюдения, ультрасонографии, патогистологического прогрессирования по увеличению суммарного показателя Глисона при повторных биопсиях и биохимического прогрессирования по времени удвоения ПСА менее трех лет. Риск прогрессирования анализировался с помощью множественной регрессии Кокса и стратифицированной кумулятивной инцидентности по методу Аалена-Йохансена. На основании данного исследования сделан вывод что ERG-позитивность на момент установления диагноза может быть использована для определения риска прогрессирования РПЖ и применяться для индивидуализации программ активного наблюдения пациентов [22].



Клиническое значение отдельных маркеров РПЖ является предметом активных дискуссий. В различных исследованиях ведется оценка значимости различных маркеров РПЖ и лишь меньшая их часть нашла применение в повседневной клинической практике. Значение отдельных маркеров не следует переоценивать, поскольку они являются лишь дополнительным диагностическим методом с относительной информированностью и применимостью для решения вопросов ведения пациентов с РПЖ. Следует учитывать, что ни один маркер РПЖ не может обеспечить абсолютную диагностическую и прогностическую точность при индивидуальном обследовании конкретного пациента.

При клинической оценке результатов исследования маркеров РПЖ решающим является не абсолютный показатель уровня маркера, а динамика изменения его концентрации в ходе наблюдения за пациентом.

«Золотым стандартом» диагностики РПЖ является гистологическое исследование образцов ткани железы, полученной в ходе биопсии органа.

В решении проблемы повышения эффективности лабораторно-диагностических исследований при РПЖ все большее значение приобретает использование компьютерных технологий, обеспечивающих возможность дискриминантного анализа разносторонней информации, позволяющего отобрать наиболее информативные конstellляции тестов.

Поиск новых биомаркеров диагностики, а также косвенных и прямых предиктивных маркеров для оценки результатов лечения необходимы для оптимизации разработки новых средств лечения РПЖ [93].

Длительный период целенаправленного поиска и исследования значимости маркеров РПЖ привел к реальным достижениям в топической и дифференциальной диагностике злокачественного процесса, раннем выявлении рецидивов и метастазов, оценке степени распространенности опухолевого процесса, а также выборе адекватной терапии, оценке эффективности лечения и определении прогноза заболевания. Ряд охарактеризованных маркеров с успехом используется для диагностики и мониторинга, а некоторые и в прогностическом плане. Первоначальные ожидания в отношении чувствительности и специфичности отдельных маркеров не вполне себя оправдали. Однако, рациональный подход к использованию этих тестов, взвешенность интерпретации результатов обеспечивают рост их клинической значимости. Количество маркеров РПЖ постоянно увеличивается, что требует дифференцированного подхода к ним, а также создания на основе многофакторного анализа комплексов диагностических тестов, патогномоничных для этого заболевания, использование которых позволит повысить эффективность диагностических, мониторинговых и прогностических заключений.

## Список литературы

1. Аполихин О.И., С.Е. Северин А.В. Сивков М.В. Савватеева Н.Г. Кешишев О.В. Шкабко А.А. Раевская. Панель молекулярных маркеров для скрининга рака предстательной железы. //Экспериментальная и клиническая урология 2011, №1, с.45-49.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., и соавт. PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России //Экспериментальная и клиническая урология, 2015 №2 с.30-36.
3. Берензон Д.П., Колосков А.В., Тарасов В.А. Поражение костного мозга при солидных опухолях // Гематология и трансфузиология.— 2000.— Т. 45.— № 5.— С. 42—46.
4. Дарий Е.В., Бедретдинова Д.А., Гарманова Т.Н. Клинически незначимый рак предстательной железы: современная тактика выбора терапии. //Экспериментальная и клиническая урология, 2012, №1, с.51-56.
5. Джаван Б. Инновационные подходы диагностики рака предстательной железы //Экспериментальная и клиническая урология,2011, №2-3, с.15-18.
6. Зезеров Е.Г. Простатический специфический мембранный антиген как новый высокоспецифический маркер рака предстательной железы // Клин.лабор. диагностика.— 1999.— № 9.— С. 19—20.
7. Имянитов Е Н. Эпидемиология и биология рака простаты// Практическая онкология. - 2008. - т.9, №2. - с.57-64.
8. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы. //Экспериментальная и клиническая урология 2011; 2–3:19–21.
9. Самсонов Р.Б., Штам Т.А., Бурдаков В.С и соавт. Выделение и анализ экзосомальной микро-РНК из мочи: новый метод диагностики рака предстательной железы. //Экспериментальная и клиническая урология,2015, №4 с. 28-32.
10. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. Серологический опухолеассоциированный маркер TPS (тканевой полипептидный специфический антиген) // Вопр. онкол.— 2004.— Т. 50.— № 6.—С. 637—643.
11. Сергеева Н. С., Мишунина М. П., Кушлинский К Е. и соавт. Рак предстательной железы и простатспецифический антиген // Росс.онкол. журнал.— 2000.— № 1.— С. 44—48.
12. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. Изучение корреляций различных форм простатспецифического антигена и клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы. //Онкоурология 2015, №2, с.89-95.

13. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Григорьева М.В. Комбинация маркеров ПСА-3 и TMPRSS2 в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы). //Экспериментальная и клиническая урология, 2014, №3. - с.20-26.
14. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. и соавт. Российская тест-система ПСА-3: первые результаты. //Экспериментальная и клиническая урология, 2014, №2 с.44-49.
15. Трапезникова М.Ф., Шибяев А.Н., Яншин А.А. и др. Факторы роста эндотелия сосудов и инсулиноподобные факторы роста при раке предстательной железы // Урол. — 2004.— № 1.— С. 17—22.
16. Arlen P. M., Bianco F., Dahut W. L. et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. //J Urol 2008;179(6):2181–5.
17. Attard G., Swennenhuis J. F., Olmos D. et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer // Cancer Res. 2009. Vol. 69. P. 2912–2918.
18. Aus G, Damber JE, Khatami A, et al. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. //Arch Intern Med 2005; 165:1857–1861.
19. Bancroft E.R., Page E.R., Castro E. et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study //European Urology, 2014; 66(1).
20. Bangma CH, Roemeling S, Schroder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. //World J Urol 2007; 25:3–9.
21. Bellardita L., Valdagni R., R. van den Bergh et al. How Does Active Surveillance for Prostate Cancer Affect Quality of Life? A Systematic Review //European Urology, Volume 67 Issue 4, April 2015, Pages 637-645.
22. Berg K.D., Vainer B., Thomsen F.B. et al. ERG Protein Expression in Diagnostic Specimens Is Associated with Increased Risk of Progression During Active Surveillance for Prostate Cancer //European Urology, Volume 66 Issue 1, November 2014, Pages 851-860.
23. Bostrom P.J., Bjartell A.S., Catto W.F. et al. Genomic Predictors of Outcome in Prostate Cancer //European Urology, Volume 68 Issue 6, December 2015, Pages 1033-1044.
24. Bulm, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-Risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. European Urology. 2013; 63[4].
25. Carter H.B., Kettermann A., Warlick C., et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience // J Urol. 2007. Vol. 178. P. 2359-2364; discussion 2364-2355.

26. Carter H.B., Ferrucci L., Kettermann A., et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. //J Natl Cancer Inst 2006;98: 1521–1527.
27. Cary K.C., Cowan J.E., Sanford M., et al. Predictors of pathologic progression on biopsy among men on active surveillance for localized prostate cancer: The value of the pattern of surveillance biopsies //European Urology, 2014 ;66 (2).
28. Catalona W.J., Bartsch G., Rettenhous H.G. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. //J Urol 2003;170:2181–5.
29. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multicenter study of (–2) Pro-Prostate-Specific Antigen [PSA] in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. //J Urol 2011; 185:1650–5.
30. Catalona W.J., Smith D.S., Ornstein D.K. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. //JAMA 1997;277:1452–1455.
31. Catalona W.J., Smith D.S. Comparison of different serum prostate specific antigen measures for early prostate cancer detection. //Cancer 1994;74:1516–1518.
32. Clark J., Merson S., Jhavar S., et. al. Diversity of TMPRSS2-ERG fusion transcripts in the human prostate. // Oncogene. 2007. Vol. 26. P. 2667–2673.
33. Collette L., Burzykowski T., Carroll K. J. et al. Is prostate-specific antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals//J.clin.Oncol.2005. Vol. 23.P.6139-6148.
34. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: American Urological Association Prostate Guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes // J. Clin. Urol. – 2007. – Vol.177. – P.540-545.
35. Coquard R., Bachaud J. Report of the 38th meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). //Cancer Radiother 1997;1:88–93.
36. Crawford E.D., Leewansangtong S., Goktas S. et.al. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. //Prostate 1999;38: 296–302.
37. D’Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. //N Engl J Med 2004;351:125–135.

38. Dall'Era M.A., Cooperberg M.R., Chan J.M., et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 1650-1659.
39. De Bono J. S., Scher H. I., Montgomery R. B. et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14. P. 6302–6309.
40. Epstein J.I. Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: prognostic influences of stage, tumor volume, grade, and margins of resection // *SeminOncol*. 1994. Vol. 21. P. 527-541.
41. European Association of Urology. – Guidelines [edition]. \_2007. – P.1-27.
42. Graham J., Baker M., Macbeth F., Titshall V. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. // *Bmj* 2008;336: 610–612.
43. Haese A., Vaisanen V., Lilja H., et al. Comparison of predictive accuracy for pathologically organ confined clinical stage T1c prostate cancer using human glandular kallikrein 2 and prostate specific antigen combined with clinical stage and Gleason grade. // *J Urol* 2005; 173:752–756.
44. Hammerer P., Graefen M., Henke R.P., et.al. Analysis of molecular isoforms of PSA and their ratios in men with PSA-relapse after radical prostatectomy. // *Anticancer Res* 2000;20:5253–5255.
45. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell*.–2000.– Vol. 100.– P. 57-70.
46. Harris R., Lohr K.N. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. // *Ann Intern Med* 2002;137:917–929.
47. He Y., Gu J., Strom S., Logothetis C.J., Kim J., Wu X. The prostate cancer susceptibility variant rs2735839 near *KLK3* gene is associated with aggressive prostate cancer and can stratify gleason score 7 patients. // *Clin Cancer Res* 20[19]:5133-9, 10/1/2014. PMID: PMC4185411.
48. Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer // *C.A. Cancer J. Clin.* – 2002. – Vol.52. – P.154-179.
49. Henrique R., Ribeiro F.R., Fonseca D.,et. al. High promoter methylation levels of APC predict poor prognosis in sextant biopsies from prostate cancer patients // *Clin. Cancer Res*. 2007. Vol. 13, № 20. P. 6122-6129.
50. Hessels D., Smit F.P., Verhaegh G.W., et. al. Detection of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. // *Clinical Cancer Res*. 2007. Vol. 13. P. 5103–5108.
51. Holland-Letz T., Giesel F. L., Kratochwil C., Haufe S. PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. // *Eur J Nucl Med Mol. Imaging* 2013;40:486–95.

52. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSA in the detection and management of early prostate cancer. //BJU International 2013;112:6.
53. Kattan M.W., Eastham J.A., Wheeler T.M., et. al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors // J Urol. 2003. Vol. 170. P. 1792-1797.
54. Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M., et.al A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. //J Natl Cancer Inst 1998;90:766–771.
55. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. //J ClinOncol 1999;17:1499–1507.
56. Khan M.A., Partin A.W. Management of patients with increasing prostate specific antigen after radical prostatectomy //Curr. Urol. Rep. – 2004. – Vol.5. – P.179\_187.
57. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer // UrolOncol. 2006. Vol. 24. P. 46-50.
58. Kramer G., Steiner G., Madersbacher S. et al. Serial TPS antigen determinations in the follow-up of hormone treated carcinoma of the prostate // J. Urol.— 1997.— Vol. 158.— P. 1446—1451.
59. Lazzeri M., Haese A., de la Taille A. et al. Serum isoform (-2) proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. //EurUrol 2013; 63(6): 986–94.
60. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., et. al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2- ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary bi-omarkers for prostate cancer. // Eur Urol. 2014. Vol. 65, N 3. P. 534-542.
61. Li L.C. Epigenetics of prostate cancer // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 3377-3397.
62. Lilja H., Ulmert D., Bjork T., et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. //J ClinOncol 2007; 25:431–436.
63. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown E.C., et. al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the canary prostate active surveillance study. // Clin Cancer Res. 2013. Vol. 19. P. 2442-2450.
64. Loeb S., Bruinsma S.M., Nicholson J. et. al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification: //European Urology, Volume 67 Issue 4, April 2015, P. 619-626.

65. Lucarelli G., Rutigliano M., Bettocchi C., et al. Spondin-2, a Secreted Extracellular Matrix Protein, is a Novel Diagnostic Biomarker for Prostate Cancer //The Journal of Urology 2013, vol.190, № 6, P.2271-2277.
66. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B., et. al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 // Urology. 2007. Vol. 69. P. 1095-1101.
67. Makinen T., Tammela T.L., Hakama M., et. al. Tumor characteristics in a population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen. //Clin Cancer Res 2003; 9:2435–2439.
68. Moreno J.G., Miller M.C., Gross S., Allard W.J., Gomella L.G., Terstappen L.W. Circulating tumor cells predict survival in patients with metastatic prostate cancer. Urology 2005; 65:713–718.
69. Moul J.W., Sesterhenn I.A., Connelly R.R., et.al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. //JAMA 1995;274: 1277–1281.
70. Nelson W.G., Yegnasubramanian S., Agoston A.T., et. al. Abnormal DNA methylation, epigenetics, and prostate cancer // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 4254-4266.
71. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G, et. al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. //JAMA 1993;270: 860–864.
72. Olmos D., Arkenau H. T., Ang J. E. et al. Circulating tumour cell (CTC) counts as intermediate end points in castration-resistant prostate cancer [CRPC]: a single-centre experience //Ann. Oncol. 2009. Vol. 20. P. 27–33.
73. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. //J Urol 2003; 170:1787–1791.
74. Patel M.I., DeConcini D.T., Lopez-Corona E., et. al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy // J Urol. 2004. Vol. 171. P. 1520-1524.
75. Petrovics G., Liu A., Shaheduzzaman S. et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 [ERG1] in prostate cancer transcriptome //Oncogene. 2005. Vol. 24. P. 3847–3852.
76. Pettersson K., Piironen T., Seppala M., et. al. Free and complexed prostate-specific antigen [PSA]: in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. //Clin Chem 1995;41:1480–1488.
77. Raaijmakers R., Blijenberg B.G., Finlay JA, et.al. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. //J Urol 2004;171:2245–2249.

78. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., et. al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein- 3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. //Lancet 2004;363: 1346–1353.
79. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer// Clin. Chem. 2008. Vol. 52. P. 1951-1960.
80. Scher H.I., Jia X., De Bono J.S. et. al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data //Lancet Oncol. 2009. Vol. 10. P. 233–239.
81. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et. al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // N. Engl. J. Med. 2009. Vol.360. № 13. P. 1320-1328.
82. Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2005. //Cancer J Clin 2005; 55:31–44.
83. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z. et al. (-2) proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. //J Urol 2008;180: 539–43.
84. Stephan C., Kahrs A.M., Cammann H. et al. A (-2) proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. //Prostate 2009;69(2):198–207.
85. Steuber T., Niemela P., Haese A., et al. Association of free-prostate specific antigen subfractions and human glandular kallikrein 2 with volume of benign and malignant prostatic tissue. //Prostate 2005; 63:13–18.
86. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. //ClinChem 2002;48:1151–1159.
87. Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U-H. et. al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. //Clin. Chem. 2008. Vol. 54: N.12. P.11-79.
88. Tarle M. Serial measurements of TPS, PSA, PAP and CEA serotest values in treated patients with primary and metastatic prostate cancer // Anticancer Res.— 1998.— Vol. 13.— P. 769—777.
89. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C., et. al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. //J Natl Cancer Inst 2006; 98:529–534.
90. Vicentini C., Gravina G.L., Angelucci A., et al. Detection of telomerase activity in prostate massage samples improves differentiating prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. //J Cancer Res ClinOncol 2004;130: 217–221.



91. Wirth M.P., Frohmuller H.G. Prostate-specific antigen and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. //EurUrol 1992; 22:27–32.
92. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer. //Lancet 2004;363:1336–1337.
93. Yap T.A., Zivi A., Omlin A., De Bono J.S. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer //Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011. Vol. 8. P. 597–610.
94. Zagars G.K., von Eschenbach A.C. Prostate-specific antigen: an important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy // Cancer. – 1993. – Vol.72. – P.538-548.
95. Zoorob R., Anderson R., Cefalu C., Sidani M. Cancer screening guidelines. //Am Fam Physician 2001;63:1101–1112.