

Комбинация маркеров *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы)

A combination of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* for the early diagnosis of prostate cancer (review)

A.V. Sivkov, G.D. Efremov,
D.S. Mikhaylenko,
M.V. Grigoryeva

More than 20-years experience of PSA use for PCa screening has lead to a life expectancy growth and reduction of mortality in PCa patients. On the other side, widespread use of PSA resulted in some negative implications, such as high number of false-positive results and unnecessary biopsies, PCa hyper diagnosis and unnecessary treatment. *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* are between the most promising biomarkers. Both *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* demonstrate higher specificity and sensitivity, compared to serum PSA. Combination of these two markers may lead to a better diagnostic accuracy, with 73-80% sensitivity and 90% specificity. Combined *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* detection in urine is useful in prediction of prostate biopsy outcomes (i.e. PCa presence, Gleason score). *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* expression assessment in prostate tissue may be helpful for PCa detection in cases, when the results of histological examination are negative.

Therefore, a combination of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* seems to be hopeful. Thus, there are still some outstanding issues and further studies needed to determine a cut-off score for *PCA3* in a combined test and to work out standard recommendations on *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* diagnostic tool clinical use. The role of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* combination in a prostate cancer course prediction should also be carefully investigated. Besides, there is a need for cost-effectiveness trials to figure out if *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* combined test should be recommended for widespread use.

Purposely to the improvement of PCa early detection, a diagnostic system for *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* determination in urine and prostate tissue was developed at Russian State Scientific-research Institute of Urology. The diagnostic system is passing through clinical trials at present.

А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, Д.С. Михайленко, М.В. Григорьева
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Ранняя диагностика рака предстательной железы (РПЖ) представляет серьезную проблему современной урологии. В течение последнего десятилетия в большинстве стран наблюдается тенденция к увеличению распространенности данного заболевания [1]. В Российской Федерации прирост заболеваемости РПЖ с 2002 по 2012 год составил 119,6% [2]. Это во многом обусловлено повышением частоты выявления данного заболевания в результате широкого внедрения PSA-теста, программ скрининга и увеличения числа биопсий предстательной железы (ПЖ).

Скрининг РПЖ, основанный на биопсии, выполняемой в связи с повышением уровня сывороточного PSA, либо обнаружением характерных изменений при пальцевом ректальном исследовании, применяется с 1989 г. Благодаря этому стало возможным выявление РПЖ на доклинических стадиях, а, соответственно, и проведение своевременного радикального лечения. В результате снизилась смертность и увеличилась пятилетняя выживаемость при РПЖ [3-5].

Более чем двадцатилетний период применения PSA-теста на практике показал, что, наряду с преимуществами, он имеет ряд существенных ограничений, проявляющихся в виде таких негативных последствий, как клинически-ненужные биопсии, гипердиагностика и избыточное лечение РПЖ. Так, в США ежегодные затраты на биопсии ПЖ, выполняемые по поводу повышения PSA, составляют 2,2 миллиарда долларов. При этом до 75% всех биопсий дают отрицательные ре-

зультаты [6-8], а у 23-42% пациентов выявляется клинически незначимый РПЖ [9]. В результате гипердиагностики за последние 20 лет в США проведено более миллиона ненужных операций [10]. Вышеперечисленные данные заставляют многих экспертов заявлять об экономической нецелесообразности PSA-скрининга.

Для повышения качества ранней диагностики РПЖ наряду с PSA-тестом учитывают дополнительные параметры (семейный анамнез, формы PSA, возрастные нормы PSA, скорость прироста PSA, плотность PSA), данные ультразвуковых методов исследования, МРТ, уровни биохимических и молекулярно-генетических маркеров. Также на основе PSA-теста предложены диагностические и прогностические номограммы.

К настоящему моменту в крови, моче и ткани ПЖ обнаружено и исследуется множество новых молекулярных маркеров РПЖ, среди них альфа-метилацил КоА рацемазы (AMACR), [-2]проPSA и индекс здоровья ПЖ (ϕ), простат-специфический мембранный антиген (PSMA), глутатион-S-трансфераза $\pi 1$ (*GSTP1*), ген рецептора $\beta 2$ ретиноевой кислоты (*RARB2*), ген, кодирующий белок, содержащий домен гомологичный онкобелку семейства Ras 1 (*RASSF1*), *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*, и другие [11-13]. Настоящий обзор посвящен роли *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в диагностике РПЖ.

PCA3

PCA3 (prostate cancer antigen) впервые был идентифицирован в 1999 г., когда Bussemakers MJ. et al. обнаружили гиперэкспрессию простатспецифиче-

ской РНК в образцах ткани, пораженной РПЖ, в сравнении со здоровой тканью [14]. В 2002 году de Kok JB. et al. с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией исследовали экспрессию *PCSA3* в образцах нормальной и малигнизированной ткани различных органов. Выяснилось, что *PCSA3* экспрессируется при злокачественном процессе только в ткани ПЖ и незначительно – в ткани почки. Исследователи рекомендовали использовать *PCSA3* в качестве потенциального тканевого маркера РПЖ [15].

В последующем Hessels D. et al. было предложено проводить количественную оценку мРНК *PCSA3* не только в ткани ПЖ, но и в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ. Исследователи отметили высокую специфичность и диагностическую точность *PCSA3* [16]. Groskopf J. et al. предложили более удобную тест-систему, позволяющую определять экспрессию *PCSA3* в первой порции мочи после массажа ПЖ

[17]. Разработанная Groskopf J. et al. тест-система широко используется в мире под коммерческим названием «Progensa». Уровень экспрессии *PCSA3* в исследовании рассчитывается, как отношение количества копий РНК гена *PCSA3* к количеству копий гена *KLK3* в исследуемом образце тотальной РНК. В 2012 г. FDA одобрила использование теста «Progensa» в комплексе с другими клиническими и диагностическими параметрами для принятия решения о повторной биопсии у мужчин старше 50 лет с одной или несколькими отрицательными биопсиями в анамнезе.

Неинвазивный метод диагностики РПЖ, основанный на определении гиперэкспрессии *PCSA3* в моче, вызвал повышенный интерес среди исследователей. В ряде работ была продемонстрирована более высокая диагностическая точность и специфичность исследования экспрессии *PCSA3* в моче, в сравнении с PSA-тестом [18-24] (табл. 1).

По различным данным, чув-

ствительность *PCSA3* варьирует от 46,9% до 82%, а специфичность – от 55% до 92%. Положительная прогностическая ценность метода по результатам различных исследований варьирует от 39% до 86%, а отрицательная прогностическая ценность – от 61% до 89,7% [25]. Столь значимое расхождение данных во многом обусловлено тем, что исследователи использовали различный пороговый уровень *PCSA3*. Оптимальный пороговый уровень *PCSA3* остается предметом дискуссии, главным образом потому, что выбор основывается на поиске баланса между чувствительностью и специфичностью метода.

В 2008 г. Haese A. et al. определили чувствительность и специфичность теста «Progensa» при различных пороговых уровнях *PCSA3* (20, 35 и 50): 73% и 51%, 47% и 72%, 35% и 82%, соответственно. Наиболее оптимальный пороговый уровень оказался равен 35 и соответствовал 39% положительных результатов биопсии, в то время, как пороговому

Таблица 1. Сводная таблица по результатам исследования диагностической эффективности *PCSA3* различными авторами

Авторы		[16]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[26]	[42]	[43]	[44]	[45]
Число пациентов		108	583	233	570	516	49	647	456 289 167	463	180	171	286	160
Биопсия ¹		-	-	2	-	1	-	1	1, 2 1 2	2	-	-	1	-
Материал ²		T, M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
ПСА (нг/мл)		> 3	3-15	>2,5	>4	2,5-10	>4	>4	>4	>4	>4	4-10	-	≤20
Пороговое значение <i>PCSA3</i>		200* 10 ⁻³	58	35	25	35	50	35	35	35	35	35	-	32,5
Метод ³		OT-ПЦР PB ⁴	OT-ПЦР PB	OT-ПЦР PB	-	Pr ⁵	OT-ПЦР PB	Pr	Pr	Pr	Pr	Pr	Pr ⁵	Pr ⁵
Параметр сравнения А ⁶		-	ПСА	ПСА	ПСА	ПСА	ПСА	ПСА	ПСА	f/t ПСА	mMPT ⁷ и PCA3	mMPT	phi	phi
Параметр сравнения В ⁶		-	Св. ПСА ⁸	-	Ном. ⁹	Пл. ПСА ¹⁰	-	Пл. ПСА	-	-	-	mMPT и PCA3	-	Ном.
Чувствительность (%)	<i>PCSA3</i>	67	65	58	-	64	75	66,5	62 67 42	47	68	68	-	-
	параметра сравнения А	-	65	-	-	44	-	-	65 61 79	83	79,3	49	-	-
	параметра сравнения В	-	-	-	-	27	-	-	- - -	-	-	-	-	-
Специфичность (%)	<i>PCSA3</i>	83	66	72	-	76	87,5	71,6	75 79 70	72	74,5	74	-	-
	параметра сравнения А	-	47	-	-	30	68,75	-	39 47 27	23	72,7	90	-	-
	параметра сравнения В	-	-	-	-	15	-	-	- - -	-	-	-	-	-
Прогностическая ценность положительного результата <i>PCSA3</i> (%)		-	-	-	-	-	-	58,1	-	-	53,1	-	-	-
Прогностическая ценность отрицательного результата <i>PCSA3</i> (%)		90	80	-	-	-	67	78,3	-	-	84,6	-	-	-
AUC ¹¹ <i>PCSA3</i>		-	0,66	0,68	0,686	0,761	-	0,748	0,726 0,772 0,605	-	0,825	0,742	0,60	0,66
AUC параметра сравнения А		-	0,57	0,52	0,547	0,577	-	0,583	0,512 0,552 0,500	-	0,827	0,781	0,69	0,71
AUC параметра сравнения В		-	0,58	-	0,752	0,698	-	0,712	-	-	-	0,808	-	0,77

¹Первичная «1», повторная «2», нет данных «-»

² Моча «М», ткань «Т»

³ Метод определения экспрессии *PCSA3*

⁴ Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени (OT-ПЦР рв)

⁵ «Progensa»

⁶ Другие маркеры или методы сравнения

⁷ mMPT мультипараметрическая МРТ

⁸ Свободный ПСА

⁹ Номограмма

¹⁰ Плотность ПСА

¹¹ Площадь под кривой ROC (AUC)

уровню меньше 35, соответствовали лишь 22% положительных биопсий [26]. Многие авторы также предлагают использовать пороговый уровень *PCSA3*, равный 35 [19, 21, 23, 24].

Ряд исследователей рекомендует использовать пороговый уровень для *PCSA3*, равный 25 [20, 27, 28]. В соответствии с рекомендациями FDA, пороговый уровень для *PCSA3* установлен равным 25, в связи с тем, что при более высоком пороговом уровне возрастает вероятность ложноотрицательных результатов [20, 23].

Сидоренков А.В. и соавт. разработали и апробировали отечественную тест-систему для определения экспрессии *PCSA3* в моче. Исследование включило 49 пациентов (РПЖ, ДГПЖ, условно здоровых). Разработчики предложили использовать пороговый уровень 50 для *PCSA3*. По данным авторов, чувствительность теста достигла 75%, а специфичность – 87,5%. Также сообщается, что тест продемонстрировал 25% ложноотрицательных результатов. При этом, следует отметить, что уровень *PCSA3* у 7 пациентов в группе РПЖ был ниже 50, а в группе больных ДГПЖ среднее пороговое значение *PCSA3* составило 41,89, потому нельзя исключить, что наличие ложнонегативных результатов обусловлено именно выбором порогового уровня *PCSA3* [22].

Серия публикаций посвящена оценке роли *PCSA3* в предсказании результатов биопсии ПЖ. Демонстрировано, что уровень экспрессии *PCSA3* значительно выше у пациентов с положительным результатом первичной биопсии, в сравнении с пациентами с отрицательной биопсией. Также ряд авторов сообщает, что диагностическая ценность *PCSA3* значительно выше, чем диагностическая ценность PSA, как при первичной [21, 23, 29], так и при повторной [19] биопсиях. Сравнительный анализ диагностической ценности *PCSA3* и PSA, проведенный Goode R. et al., подтвердил, что *PCSA3* является более точным, чем PSA предиктором результатов первичной

биопсии. В то же время, исследователи не отметили значительного преимущества *PCSA3* перед PSA в прогнозировании результатов повторной биопсии [24] (табл. 1).

Charles T. et al. оценили роль *PCSA3* в определении показаний к повторной биопсии. Авторы исследовали уровень экспрессии *PCSA3* в моче у 125 пациентов, среди которых у 47 при первичной биопсии ПЖ был выявлен РПЖ. Через 5 лет 78 пациентам с отрицательными результатами первичной биопсии из исходной группы наблюдения вновь провели оценку уровня *PCSA3* в моче. При повторной биопсии РПЖ был обнаружен еще у 15 пациентов. Причем уровень *PCSA3* при первичном обследовании у них был значительно выше, в сравнении с пациентами, у которых в ходе пятилетнего наблюдения РПЖ обнаружен не был: медианные значения *PCSA3* составили 38 и 20,5, соответственно. Учитывая взаимосвязь вероятности обнаружения РПЖ при повторной биопсии с повышением уровня *PCSA3*, авторы рекомендуют внимательнее относиться к пациентам с негативным результатом первичной биопсии и гиперэкспрессией *PCSA3*, в связи с высокой вероятностью наличия недиагностированного РПЖ [30].

Недавно было продемонстрировано, как изменяется показатель экспрессии *PCSA3* с течением времени. Повторные измерения *PCSA3* у 358 пациентов с положительными (РПЖ) и отрицательными (норма, доброкачественная гиперплазия ПЖ, хронический простатит, простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени) результатами биопсии показали, что медианные значения *PCSA3* значительно различались ($p < 0,001$) у пациентов с положительной и отрицательной биопсией, составив 43 (7-331) и 25 (2-276), соответственно. Исследование не выявило значимых различий в показателях экспрессии *PCSA3* у пациентов с хроническим простатитом и ПИН высокой степени в сравнении с другими пациентами с негативной биопсией. Вариабельность *PCSA3* при

повторных измерениях составила 25%. В 5,4% случаев показатель *PCSA3* при повторном измерении оказался ниже исходного, а в 12,7% случаев вырос. По мнению авторов, *PCSA3* является достаточно стабильным показателем, однако, причины его изменения у небольшой группы пациентов остаются неясными и требуют дополнительного изучения [31].

Рядом авторов проведена оценка взаимосвязи *PCSA3* со степенью агрессивности РПЖ: клиническая и патоморфологическая стадия, степень дифференцировки по Глиссону, объем опухоли, наличие экстрапростатического роста, наличие положительного хирургического края. Одни исследователи продемонстрировали, что повышение экспрессии *PCSA3* ассоциировано со степенью дифференцировки по Глиссону, объемом опухоли, наличием положительного хирургического края, а также клинической и патоморфологической стадиями РПЖ [26, 29, 32, 33, 34]. Другими авторами значимой корреляции выявлено не было [16, 19, 20, 22, 35, 36].

Для повышения качества определения показаний к биопсии ПЖ, на основе *PCSA3* были разработаны математические модели и номограммы. Номограммы Chun, Hansen и РСРТ, включающие *PCSA3*, показали более высокую диагностическую точность, в сравнении с номограммами, не учитывающими этот параметр [37-40].

В 2011 г. Perdonà S. et al. сравнили эффективность номограммы Chun и модифицированного с помощью *PCSA3* калькулятора РСРТ. Исследователи обнаружили, что использование номограммы Chun позволяет исключить 22% ненужных биопсий, а также избежать ложноотрицательных результатов у пациентов с низкодифференцированным РПЖ, при этом, не выявив высокодифференцированный РПЖ в 4,5% случаев. Калькулятор РСРТ позволил предотвратить до 11% ненужных биопсий, не пропустив ни одного случая РПЖ [41].

Весьма интересным представляется применение маркера *PCA3* в сочетании с мультипараметрической МРТ. Sciarra A. et al. продемонстрировали, что комбинация этого теста с мультипараметрической МРТ позволяет значительно повысить диагностическую ценность *PCA3* [42]. В 2013 г. той же группой исследователей была проведена оценка диагностической точности стандартной клинической модели обследования пациентов с РПЖ, ее комбинации с *PCA3* и с мультипараметрической МРТ, а также комплексной модели (учитывающей стандартные методы в сочетании с *PCA3* и мультипараметрической МРТ). Было продемонстрировано, что комплексная модель наиболее эффективна в диагностике РПЖ [43] (табл. 1).

Также заслуживают внимания результаты сравнения диагностической эффективности *PCA3* и индекса здоровья предстательной железы (ϕ), полученные Scattoni V. et al. Показано, что ϕ с более высокой точностью позволяет предсказывать наличие РПЖ и в большей степени ассоциирован со степенью агрессивности заболевания, чем *PCA3* [44]. Другое исследование также показало, что *PCA3* демонстрирует несколько меньшую диагностическую ценность, чем [-2]проPSA и ϕ . Кроме того, сообщается, что включение *PCA3* и ϕ в мультивариабельную клиническую модель (учитывающую возраст, уровень PSA, данные пальцевого ректального исследования, объем ПЖ), позволяет значительно повысить диагностический потенциал этих маркеров [45] (табл. 1).

TMPRSS2-ERG

Химерный ген *TMPRSS2-ERG*, образующийся при слиянии *TMPRSS2* и *ERG*, впервые был описан Tomlins SA. et al. в 2005 г. [46]. В 2006 г. было продемонстрировано, что *TMPRSS2-ERG* определяется в образцах мочи пациентов с РПЖ [47]. *TMPRSS2-ERG* высокоспецифичен, и встречается в 50% случаев РПЖ у европейцев [48, 49].

Исследование Hessels D. et al., включившее 108 пациентов, продемонстрировало, что тест, основанный на определении *TMPRSS2-ERG* в моче, обладает чувствительностью до 37%, специфичностью до 93%, а прогностическая ценность положительного результата достигает 94% [50]. Это исследование позволило предположить, что *TMPRSS2-ERG* может выступать в качестве потенциального маркера, предсказывающего наличие РПЖ. С другой стороны, ввиду гетерогенности РПЖ, экспрессия *TMPRSS2-ERG* среди опухолевых очагов неоднородна, поэтому даже при наличии злокачественного процесса в предстательной железе во время исследования в мочу может не попасть количество *TMPRSS2-ERG*, достаточное для получения положительных результатов [51]. Это приводит к снижению чувствительности теста. Проблема низкой чувствительности *TMPRSS2-ERG* может быть решена путем его применения в комбинации с другими биомаркерами [52].

Серия исследований посвящена оценке взаимосвязи экспрессии *TMPRSS2-ERG* в моче с агрессивностью РПЖ и способности теста прогнозировать течение заболевания. Hessels D. et al. не выявили корреляции между экспрессией *TMPRSS2-ERG* в моче и степенью дифференцировки опухоли по Глиссону [50]. В то же время в ряде исследований были продемонстрированы противоположные данные. Rajput AB. et al. обнаружили, что экспрессия *TMPRSS2-ERG* коррелирует со степенью дифференцировки по Глиссону: *TMPRSS2-ERG* значительно чаще обнаруживался у пациентов с низкодифференцированным РПЖ [53]. Исследование Demichelis F. et al., включившее 11 пациентов с РПЖ T1a–b Nx M0, продемонстрировало, что присутствие *TMPRSS2-ERG* статистически значимо ассоциировано с более высокими показателями суммы баллов по Глиссону ($p = 0,01$) и летальным исходом при РПЖ ($p = 0,01$) [54]. Эти данные подтверждаются еще одним исследованием,

показавшим, что отсутствие экспрессии химерного гена у пациентов с РПЖ ассоциировано с 90% восьмилетней выживаемостью и более высокой степенью дифференцировки опухоли по Глиссону, в сравнении с пациентами, у которых определялась экспрессия *TMPRSS2-ERG* [55]. В 2012 г. Leyten GH. et al. обнаружили, что экспрессия *TMPRSS2-ERG* в моче значительно чаще определяется у пациентов с РПЖ в стадии T3–4 и суммой баллов по Глиссону ≥ 7 ($p = 0,01$) [35].

Таким образом, *TMPRSS2-ERG* может сыграть определяющую роль в прогнозировании течения РПЖ. Хотя, противоречивые данные о его взаимосвязи со степенью дифференцировки опухоли и летальностью при РПЖ, свидетельствуют, что маркер требует дальнейшего изучения.

КОМБИНАЦИЯ PCA3 И TMPRSS2-ERG

Безусловно, более высокой точности диагностического метода можно добиться, определяя несколько параметров. Одной из перспективных комбинаций представляется сочетанное определение экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. Серия публикаций подтвердила, что исследование этих двух параметров в комплексе позволяет значительно повысить эффективность прогнозирования результатов биопсии ПЖ.

В 2007 г. Hessels D. et al. опубликовали данные исследования, включившего 108 пациентов (78 – с РПЖ по результатам биопсии и – 30 с негативной биопсией) с повышением сывороточного PSA ≥ 3 нг/мл или характерными для РПЖ изменениями при пальцевом ректальном исследовании. Всем пациентам проводилось определение экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в образцах мочи, полученных после массажа ПЖ. Авторы определили диагностическую точность для каждого из маркеров в отдельности, а также для их комбинации. По результатам биопсии РПЖ был выявлен у 72 % пациентов. Исследователи обнаружили, что

применение только *PCA3* с пороговым значением 58, позволило бы выявить РПЖ в 48 (62%) случаях, а в комбинации *PCA3* с *TMPRSS2-ERG* – в 57 (73%) случаях [50]. В 2012 г. Robert G. et al. сообщили, что с помощью *TMPRSS2-ERG* можно корректировать ложно-отрицательные результаты *PCA3* [56].

В крупном мультицентровом проспективном исследовании, включившем 443 пациентов, Leyten G. et al. оценили прогностическую ценность *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. У 196 человек по результатам биопсии был выявлен РПЖ. Диагностическая точность *PCA3* (AUC 0,720) повысилась в комбинации с *TMPRSS2-ERG* (AUC 0,760). Данное сочетание маркеров также позволило повысить чувствительность теста *PCA3* с 68% до 76%. Для определения диагностической ценности комбинации *PCA3* с *TMPRSS2-ERG* в предсказании результатов биопсии, авторы оценили эффективность калькулятора риска ERSPC (сывороточный PSA, данные пальцевого ректального исследования, данные ТРУЗИ, объем ПЖ) в отдельности и в модификации (с включением *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*). С помощью ROC-кривой исследователи продемонстрировали, что диагностическая точность калькулятора ERSPC (AUC 0,799) возрастает при внесении в список учитываемых параметров *PCA3* (AUC 0,833) и комбинации *PCA3* с *TMPRSS2-ERG* (AUC 0,842). Авторы также сообщают, что совместное определение *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* позволяет с большей точностью прогнозировать наличие клинически значимого РПЖ [35].

В 2011 г. Salami S. et al. предложили и апробировали алгоритм определения показаний к биопсии ПЖ, основанный на совместном определении сывороточного PSA, и *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче. Диагностическую ценность маркеров оценивали по отдельности и в сочетании. Максимальную чувствительность продемонстрировал *PCA3* (93%), а максимальную специфичность – *TMPRSS2-ERG* (87%). Чувствительность и специфичность комбинированного алгоритма в отно-

шении РПЖ составили 80% и 90%, соответственно. По мнению авторов, биопсию ПЖ следует назначать пациентам с повышением сывороточного PSA ≥ 10 нг/мл, либо повышением экспрессии *PCA3* или *TMPRSS2-ERG*, поскольку данный алгоритм улучшает качество диагностики РПЖ, в том числе в «серой зоне» PSA [57].

Еще одно исследование было посвящено оценке взаимосвязи уровня экспрессии биомаркеров *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче с клиническими параметрами, объемом ПЖ и суммой баллов по Глисону. В испытании приняли участие 387 мужчин с РПЖ (в рамках канарского исследования, посвященного активному наблюдению при РПЖ). У 93 % пациентов уровень сывороточного PSA не превышал 10 нг/мл. Было продемонстрировано, что уровни экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* значимо ассоциированы со степенью дифференцировки по Глисону и объемом опухоли. Также показано, что повышение экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* соответствует увеличению процента положительных повторных биопсий. Авторы не выявили значимой взаимосвязи *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* с уровнем сывороточного PSA, объемом ПЖ, индексом массы тела, количеством предшествующих биопсий ПЖ, длительностью временного интервала между моментом сбора мочи для исследования и биопсией ПЖ, семейным анамнезом и клинической стадией. Кроме того, исследователи выяснили, что повышение экспрессии *PCA3* коррелирует с увеличением возраста пациентов, в то время как *TMPRSS2-ERG* от этого параметра не зависит. Авторы предположили, что биомаркеры *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* позволяют стратифицировать риск агрессивности РПЖ [58].

Метод комбинированного определения экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ткани ПЖ также представляется весьма многообещающим. Robert G. et al. оценили экспрессию *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в различных образцах ткани ПЖ (норма – 32 образца, доброкачественная гиперплазия – 48 образцов, рак – 48 образцов). Исследователи отметили 30-крат-

ное повышение экспрессии *PCA3* при РПЖ. *TMPRSS2-ERG* был обнаружен в 8,3% тканевых образцов ДГПЖ, в 15,6% нормальных образцов и в 50% образцов с РПЖ [56]. В этом исследовании характеристика и распределение образцов ткани ПЖ осуществлялись на основании результатов патоморфологического исследования, и, вероятно, обнаружение экспрессии *TMPRSS2-ERG* в случаях ДГПЖ ассоциировано с ложноотрицательными результатами гистологического исследования.

В подтверждение данной гипотезы можно привести данные, опубликованные Väänänen RM. et al., которые провели молекулярно-генетическое исследование материала, полученного от 86 пациентов с клинически локализованным РПЖ, после радикальной простатэктомии (174 образца) и 19 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря (контрольная группа) после цистпростатэктомии (19 образцов). Пробы ткани ПЖ, полученные при радикальной простатэктомии, в свою очередь, были разделены на две группы по результатам патоморфологического исследования: 88 образцов доброкачественных участков ткани ПЖ и 86 образцов участков ткани, пораженной РПЖ. Авторы определили экспрессию *TMPRSS2-ERG* в 51% (45 из 88) образцов доброкачественных участков ткани ПЖ с локализованным РПЖ, в 66% (57 из 86) образцов ткани РПЖ и 11% (2 из 19) образцов ткани, полученной после цистпростатэктомии. Это позволяет предположить, что с помощью *TMPRSS2-ERG* можно заподозрить РПЖ, даже в случаях, когда патоморфологическое исследование свидетельствует за доброкачественный характер процесса в ткани ПЖ. Кроме того, исследователи обнаружили, что медианный уровень экспрессии *PCA3* в образцах доброкачественных участков ткани ПЖ, полученных от пациентов с локализованным РПЖ, в 107 раз превышает медианный уровень экспрессии *PCA3* в группе контроля. Это позво-

лило авторам предположить, что *PCA3* также, как и *TMPRSS2-ERG*, демонстрирует гиперэкспрессию в ткани ПЖ с начинающимся РПЖ, не определяемым гистологически. По мнению Väänänen R. et al., данное исследование можно рекомендовать для диагностики РПЖ у пациентов с негативной биопсией и для определения показаний к повторной биопсии [59].

Выводы

Таким образом, комбинация *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* обладает значительным диагностическим потенциалом и представляется весьма многообещающей. Комбинированное

исследование экспрессии маркеров *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче и ткани ПЖ может стать эффективным дополнением к существующим методам диагностики РПЖ и разрешить целый ряд клинических задач, как то: принятие решения о биопсии ПЖ, особенно у пациентов со значением сывороточного PSA в пределах «серой зоны»; стратификация риска агрессивности РПЖ; выявление РПЖ при спорных и ложноотрицательных результатах патоморфологического исследования. Тем не менее, до сих пор остаются неразрешенные вопросы по поводу клинического применения комбинации *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. Существенным недочетом является отсутствие

адекватных исследований, посвященных соотношению стоимости и эффективности исследования. Кроме того, не существует стандартизированного подхода к совместному определению экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. Дополнительного изучения требует и вопрос ценности метода в прогнозировании течения заболевания.

С целью улучшения диагностики РПЖ, в ФГБУ «НИИ урологии» разработана тест-система для сочетанного определения *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче и в ткани ПЖ. Ее диагностическая значимость будет определена в ходе проводящихся клинических исследований. ■

Резюме:

За 20 лет применения ПСА-скрининг позволил увеличить пятилетнюю выживаемость и вдвое снизить смертность при раке предстательной железы (РПЖ). Однако широкое применение программ ПСА-скрининга также имело негативные последствия: большое число ложноположительных результатов и клинически-ненужных биопсий предстательной железы (ПЖ), гипердиагностика и ненужное лечение РПЖ.

Большой интерес представляют молекулярно-генетические маркеры *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. Оба маркера демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность, в сравнении с сывороточным ПСА. А комбинация *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* позволяет добиться еще более высокой диагностической точности, демонстрируя чувствительность 73-80% и специфичность до 90%. Сочетанное определение экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче позволяет предсказывать результаты биопсии (наличие РПЖ и степень дифференцировки по Глиссону). Исследование экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ткани ПЖ дает возможность выявить РПЖ даже при отрицательных результатах патоморфологического исследования. Таким образом, комбинация *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* представляется весьма перспективной, хотя, остаются некоторые неразрешенные вопросы, требующие проведения дальнейших исследований. Во-первых, не существует стандартизированного подхода к совместному определению экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. Во-вторых, не определены референсные значения для *PCA3* в комбинированном тесте. Также необходимо дополнительное изучение вопроса ценности *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в прогнозировании течения РПЖ. Отсутствуют адекватные исследования, посвященные соотношению стоимости и эффективности данного метода.

С целью улучшения диагностики РПЖ, в ФГБУ «НИИ урологии» разработана тест-система для сочетанного определения *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче и в ткани ПЖ. Диагностическая значимость разработанной системы будет определена в ходе проводящихся клинических исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, молекулярно-генетические маркеры, *PCA3*, *TMPRSS2-ERG*, скрининг.

Key words: prostate cancer, diagnostics, molecular genetic markers, *PCA3*, *TMPRSS2-ERG*, screening.

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. //CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2010. Vol. 60, N 5. P. 277-300.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уро-нефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики //Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 4-12
- Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society, 2014. P.19
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 981-990.
- Schroder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Maattanen L, Auvinen A. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). //Eur Urol. 2012. Vol. 62. P. 745-752.
- Ronald E, Wheeler R. Men at Risk: Men at Risk the Dirty Little Secret Prostate Biopsies Really Do Spread Prostate Cancer Cells. AuthorHouse, 2012. 623 p.
- Scott JG, Shaw EK, Friedman A, Ferrante JM. Emotional Consequences of Persistently Elevated PSA with Negative Prostate Biopsies. //Am J Cancer Prev. 2013. Vol. 1, N 1. P. 4-8.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // N Engl J Med. 2009. Vol. 360? N 13. P. 1320-1328.
- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Носов Д.А., Ньюшко К.М., Петровский А.В., Свиридов П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. 2013. С. 8. URL: http://oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines_2013_prostate_.pdf
- Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and Overtreatment in Cancer An Op-

- portunity for Improvement // JAMA. 2013. Vol. 310, N 8. P. 797-798.
11. Ng CF, Yeung R, Chiu PK, Lam NY, Chow J, Chan B. The role of urine prostate cancer antigen 3 mRNA levels in the diagnosis of prostate cancer among Hong Kong Chinese patients. // Hong Kong Med J. 2012. Vol. 18, N 6. P. 459-465.
 12. Bhavsar T, McCue P, Birbe R. Molecular Diagnosis of Prostate Cancer: Are We Up to Age? // Semin Oncol. 2013. Vol. 40, N 3. P. 259-275.
 13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Северин С.Е., Кешишев Н.Г., Шкабло О.В., Ковченко Г.А. Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге ПИЖ: обзор литературы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. №3. С. 45-48.
 14. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 5975-5979.
 15. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, Swinkels DW, Schalken JA. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. // Cancer Res. 2002. Vol. 62. P. 2695-2698.
 16. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. // Eur Urol. 2003. Vol. 44. P. 8-15.
 17. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, Brentano S, Mathis J, Pham J, Meyer T, Cass M, Hodge P, Macairan ML, Marks LS, Rittenhouse H. APTIMA PCA3 Molecular Urine Test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. // Clin Chem. 2006. Vol. 52, N 6. P. 1089-1095.
 18. Van Gils MP, Hessels D, Van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 939-943.
 19. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. // Urology. 2007. Vol. 69. P. 532-535.
 20. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. // J Urol. 2008. Vol. 179. P. 1587-1592.
 21. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. // J Urol. 2011. Vol. 185. P. 2119-2125.
 22. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В., Корчагина А.А., Григорьев М.Э., Чехонин В.И. Российская тест-система PCA3: первые результаты. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. №2. С. 44-49.
 23. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. // BJU Inter. 2013. Vol. 111. P. 928-933.
 24. Goode RR, Marshall SJ, Duff M, Chebli E, Chebli KK. Use of PCA3 in detecting prostate cancer in initial and repeat prostate biopsy patients. // Prostate. 2013. Vol. 73, N 1. P. 48-53.
 25. Luo Y, Gou X, Huang P, Mou C. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. // Chin Med J. 2014. Vol. 127, N 9. P. 1768-1774
 26. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. // Eur Urol. 2008. Vol. 54. P. 1081-1088.
 27. Auprich M, Chun FK, Ward JE, Pummer K, Babaian R, Augustin H. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. // Eur Urol. 2011. Vol. 59. P. 96-105.
 28. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Fougue A. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. // Eur Urol. 2011. Vol. 59. P. 422-429.
 29. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. // Prostate. 2010. Vol. 70. P. 10-16.
 30. Charles TPF, Cedex P. Urinary PCA3 urine in patients with a first negative prostate biopsy: 5-year follow-up. // Eur Urol. 2014. Suppl. 13. E. 347.
 31. De Luca S, Passera R, Cappia S, Bollito E, Randone DF, Milillo A, Papotti M, Porpiglia F. Variability in prostate cancer gene 3 (PCA3) score on repeated measures over time. A first report. // Eur Urol. 2014. Suppl. 13. E. 340.
 32. Durand X, Xylinas E, Radulescu C, Haus-Cheymol R, Moutereau S, Ploussard G. The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. // BJU Inter. 2012. Vol. 110. P. 43-49.
 33. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Fougue A. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. // Eur Urol. 2011. Vol. 59. P. 422-429.
 34. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. // J Urol. 2008. Vol. 179. P. 1804-1809.
 35. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, de Reijke TM, Vergunst H, Kil P, Knipscheer BC, van Oort IM, Mulders PF, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schalken JA. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. // Eur Urol. 2014. Vol. 65, N 3. P. 534-542
 36. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. // Prostate. 2008. Vol. 68. P. 1215-1222.
 37. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Stillebroer AB, van Gils MP. Prostate cancer gene 3 (PCA3): Development and internal validation of a novel biopsy nomogram. // Eur Urol. 2009. Vol. 56. P. 659-668.
 38. Hansen J, Auprich M, Ahayi SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Fisch M. Initial prostate biopsy: Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. // Eur Urol. 2013. Vol. 63. P. 201-209.
 39. Ankerst DP, Groskopf J, Day JR, Blasé A, Rittenhouse H, Pollock BH, Tangen C, Parekh D, Leach RJ, Thompson I. Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3. // J Urol. 2008. Vol. 180. P. 1303-1308.
 40. Rubio-Briones J, Borque A, Esteban L, Solsona E, Iborra I, Collado A, Casanova J. Optimizing use of PCA3 in initial prostate biopsy: External validation of a proposed nomogram and proposal for a new system to choose cut-off points in nomograms. // Eur Urol. 2014. Suppl. 13. E. 347.
 41. Perdonà S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, Franco R, Azzarito G, Scala S, Arra C, De Sio M, Autorino R. Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. // Eur Urol. 2011. Vol. 59, N 1. P. 81-87.
 42. Sciarra A, Panebianco V, Cattarino S, Busetto GM, De Berardinis E, Ciccariello M, Gentile V, Salciccia S. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate can improve the predictive value of the urinary prostate cancer antigen 3 test in patients with elevated prostate-specific antigen levels and a previous negative biopsy. // BJU Inter. 2012. Vol. 110, N 11. P. 1661-1665.
 43. Busetto GM, De Berardinis E, Sciarra A, Panebianco V, Giovannone R, Rosato S, D'Errigo P, Di Silverio F, Gentile V, Salciccia S. Prostate cancer gene 3 and multiparametric magnetic resonance can reduce unnecessary biopsies: decision curve analysis to evaluate predictive models. // Urology. 2013. Vol. 82, N 6. P. 1355-1360.
 44. Scattoni V, Villa L, De Luca S, Capitanio U, Porpiglia F, Lazzeri M, Papotti M, Bollito E, Lughezani G, Larcher A, Lista G, Gadda GM, Guazzoni GJ. Prostate health index (PHI) is more accurate than PCA3 assay in the prediction of aggressive characteristics at initial prostate biopsy (PBX). // Eur Urol. 2014. Suppl. 13. E. 347.
 45. Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M, Autorino R, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, Longo M, Spinelli R, Di Lorenzo G, Oliva A, De Sio M, Damiano R, Altieri V, Terracciano D. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. // Prostate. 2013. Vol. 73, N 3. P. 227-235.
 46. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. // Science. 2005. Vol. 310. P. 644-648.
 47. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. // Neoplasia. 2006. Vol. 8. P. 885-888.
 48. Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, Simmerman K, LaFargue C, Esgueva R. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients. // Prostate. 2011. Vol. 71. P. 489-497.
 49. Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt MJ, Lis RT, Stack EC. The TMPRSS2:ERG rearrangement, erg expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2012. P. 1497-1509.
 50. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 3. P. 5103-5108.
 51. Tomlins SA. Urine PCA3 and TMPRSS2:ERG using cancer-specific markers to detect cancer. // Eur Urol. 2012. Vol. 65, N 3. P. 543-545
 52. Dijkstra S, Mulders PF, Schalken JA. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: A review. // Clin Biochemistry. 2013. Vol. 29. P. 9120.
 53. Rajput AB, Miller MA, De Luca A, Boyd N, Leung S. // Frequency of the TMPRSS2:ERG gene fusion is increased in moderate to poorly differentiated prostate cancers. // J Clin Pathol. 2007. Vol. 60, N 11. P. 1238-1243.
 54. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andrén O, Schmidt F, Setlur SR, Hoshida Y, Mosquera JM. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. // Oncogene. 2007. Vol. 26, N 31. P. 4596-4599.
 55. Attard G, Clark J, Ambroisine L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. // Oncogene. 2008. Vol. 27. P. 253-263.
 56. Robert G, Jannink S, Smit F, Aalders T, Hessels D, Cremers R, Mulders PF, Schalken JA. Rational Basis for the Combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG Gene Fusion for Prostate Cancer Diagnosis. // Prostate. 2012. Vol. 73, N 2. P. 113-120.
 57. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, Bueti G, Siddiqui J, Tomlins SA, Wei JT, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Sanda MG. Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. // Urol Oncol. 2011. Vol. 31, N 5. P. 566-571.
 58. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Lance RS, Sanda MG, Thompson IM, Wei JT, Nelson PS. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an Active Surveillance Cohort: Results from a Baseline Analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study for the Canary Prostate Active Surveillance Study Investigators. // Clin Cancer Res. 2013. Vol. 19. P. 2442-2450.
 59. Väänänen RM, Lilja H, Kauko L, Helo P, Kekki H, Cronin AM, Vickers AJ, Nurmi M, Alanen K, Bjartell A, Pettersson K. Cancer-associated changes in the expression of TMPRSS2-ERG, PCA3, and SPINK1 in histologically benign tissue from cancerous vs noncancerous prostatectomy specimens. // Urology. 2014. Vol. 83, N 2. P. 511.