

Современное представление о скрининге рака предстательной железы: организация медицинской помощи в условиях амбулаторного звена

С.В. Попов¹, И.Н. Орлов¹, Л.А. Карасаева², А.М. Гулько¹, А.И. Матич²

¹ Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий, Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов», Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПбГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: doc.popov@gmail.com

Popov S.V. – Dr. Sc., chief of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: doc.popov@gmail.com

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Orlov I.N. – PhD, chief of the 1st urology department at of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Карасаева Л.А. – д.м.н., заведующая кафедрой организации здравоохранения, медико-социальной экспертизы и реабилитации, Санкт-Петербург, e-mail: ludkaras@yandex.ru

Karasaeva L.A. – Dr. Sc., Head of the Department of Health Organization, medical and social expertise and rehabilitation, St. Petersburg, e-mail: ludkaras@yandex.ru

Гулько А.М. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: agoolko@mail.ru

Gulko A.M. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: agoolko@mail.ru

Матич А.И. – ассистент кафедры организации здравоохранения, медико-социальной экспертизы и реабилитации, Санкт-Петербург, e-mail: match1488@gmail.com

Matich A.I. – assistant of the Department of Health Organization, Medical and Social Expertise and Rehabilitation, St. Petersburg, e-mail: match1488@gmail.com

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре урологической заболеваемости является наиболее частой злокачественной патологией и одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний в мужской когорте во всем мире [1]. В 2013 году в мире было зарегистрировано 1 400 000 новых случаев подтвержденного РПЖ и 293 000 летальных случаев от данной нозологической формы, причем 57% случаев имели место в развитых странах, а 5-летняя распространенность составила 3 858 000 случаев [2].

Данное заболевание является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин среднего и пожилого возраста. За период с конца 1970-х до начала 1990-х гг. частота раковых заболеваний предстательной железы (ПЖ) почти удвоилась. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легких и желудка, а в США и Швеции – на 1-е место. В США и Европе суммарно регистрируется около 450 тыс. новых случаев

заболеваний в год. При подробном анализе распространенности РПЖ в России выясняется, что почти у половины больных заболевание впервые выявляется на III–IV стадии, что значительно затрудняет лечение и снижает его эффективность [3].

Скрининг – это массовое исследование людей, соматически и психически здоровых, направленное на диагностирование латентно протекающих заболеваний или факторов риска. Проводится с применением неинвазивных простых и дешевых процедур с высокой чувствительностью.

ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН

Простатический специфический антиген (ПСА) — это гликопротеид, являющийся опухолевым маркером, исследование которого проводится в сыворотке крови и используется для диагностики и динамического наблюдения за течением РПЖ. ПСА является органоспецифическим маркером. Исследования его концентрации в крови в

конце 1980-х годов с целью диагностики вызвали основополагающие реформы в скрининге заболеваний ПЖ, особенно на раннем этапе.

Простатспецифический антиген присутствует в сыворотке крови в двух формах – связанный с белками и свободный (несвязанный) ПСА.

В работе M. Vul и соавт. были проанализированы данные пациентов с исходным уровнем ПСА <3 нг/мл через 15 лет наблюдения. Вероятность смертельного исхода от РПЖ при уровне ПСА 2–2,9 нг/мл в рассматриваемой группе составляла 0,3%, 1–2 нг/мл – 0,1% и <1 нг/мл – 0,04% [4]. Данные результаты подтверждают то, что ПСА-скрининг позволяет использовать дифференциальный подход к формированию групп высокого, среднего и низкого риска. Согласно данным A. Vickers и соавт. в условиях низкого риска (при уровне ПСА <1 нг/мл) вероятность появления метастазирования злокачественных новообразований ПЖ была только у 0,5% исследуемых, а летальности от РПЖ – 0,2%, в том числе и при 25-летнем

контроле [5]. В возрастной группе от 55 до 69 лет определение простат-специфическо-го антигена приводило к снижению смертности от РПЖ на 21% после 13 летнего наблюдения. В данном исследовании использовалось значение уровня ПСА 3 нг/мл в качестве порога для выполнения биопсии ПЖ.

В первоначальных рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – USFDA) использовался порог ПСА, равный 4 нг/мл, при этом было определено, что существует значительная доля злокачественных новообразований ПЖ, обнаруженных при более низких уровнях простатспецифического антигена. Как показывает практика, ПСА является непрерывной переменной, что затрудняет определение конкретных показателей между чувствительностью и специфичностью. Риск клинически значимого рака (т. е. сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) с показателем ПСА между 2,1-3,0 нг/мл и 3,1-4,0 нг/мл составляли 4,6% и 6,7%, соответственно. Уровень ПСА более 10 нг/мл имеет специфичность 99,5% для показателя Глисона ≥ 7 . Эти данные свидетельствуют о том, что ПСА является отличным инструментом для принятия решения о проведении биопсии у мужчин со значительно повышенным уровнем ПСА (>10 нг/мл), но при этом требуется дополнительная стратификация риска к осуществлению биопсии у мужчин с умеренно повышенным уровнем ПСА (2-10 нг / мл).

Расчет процента свободного ПСА (%свПСА) – это приемлемый способ отличить доброкачественные патологические изменения от злокачественных новообразований: более высокий процент свободного ПСА указывает на более низкий риск развития РПЖ. В ходе проспективного многоцентрового исследования группы мужчин с показателями уровня ПСА от 4 до 10 нг/мл было установлено, что при показа-

теле свПСА, равным 25%, в 95% обнаруживается РПЖ и это позволяет избежать 20% ненужных биопсий. Другие исследования показали, что %свПСА также используется для дифференцированного подхода к определению доброкачественных и злокачественных процессов ПЖ у мужчин с уровнем ПСА менее 4 нг/мл.

ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ

Индекс здоровья ПЖ (ИЗП) – это более точный тест на идентификацию РПЖ, который включает в себя 3 варианта ПСА: общий ПСА, свободный ПСА и [-2]проПСА. Последний представляет собой изоформу, которая более специфична для клеток РПЖ.

ИЗП рассчитывается по следующей формуле:

$$([-2] \text{ проПСА} / \text{свПСА}) * \sqrt{\text{общПСА}}$$

Интерпретация данного теста при уровне общего ПСА от 4-10 нг/мл следующая: показатель ИЗП < 23 в большинстве случаев указывает на доброкачественные процессы, 23-45 – средний риск (вероятность гистологического подтверждения равна 21%); ИЗП > 45 – высокий риск (вероятность гистологического подтверждения – 44%).

Установлено, что применение ИЗП улучшает специфику выявления РПЖ, в связи с этим данный тест был одобрен FDA в 2012 году и используется для пациентов с уровнем ПСА между 4 и 10 нг/мл (серая зона ПСА). В рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) 2016 года ИЗП предлагается в качестве необязательного теста, используемого с целью определения показаний для проведения биопсии ПЖ [6].

Индекс здоровья ПЖ неоднократно был подтвержден как эффективный тест у пациентов высокого риска, включая мужчин, страдающих ожирением, афроамериканских мужчин или лиц с положительным семейным анамнезом [7].

Снизив количество ненужных биопсий, ИЗП повысил рентабельность скрининга ПСА. Более высокие значения ИЗП также указывают на наличие большего риска развития неблагоприятного течения при радикальной простатэктомии, включая большой объем опухоли в связи с экстракапсулярным разрастанием и инвазией в семенные пузырьки. Было также доказано, что ИЗП прогнозирует реклассификацию биопсии во время активного наблюдения.

Недавние исследования были посвящены различным методам использования ИЗП в клинической медицине. Подобно простатспецифическому антигену, его можно рассматривать в контексте с другими переменными, например, такими как объем ПЖ (вычислении плотности ИЗП). В исследовании оценивалась плотность индекса здоровья ПЖ у 118 мужчин с ПСА более 2 нг/мл, которым впоследствии проводилась биопсия ПЖ. Для определения клинически значимого показателя простатспецифического антигена исследовалась плотность ИЗП, которая показала более высокое значение кривой, чем общий ПСА, плотность ПСА, %св ПСА, а также объем ПЖ. Другие исследования оценивали ИЗП в сочетании с результатами многопараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), при этом вероятность отсутствия эффективности проведения назначенной биопсии составляла 97% для клинически значимого показателя уровня ПСА у мужчин, направленных на повторную биопсию [8].

ПАНЕЛЬ 4KSCORE

4Kscore – новый тест, который объединяет 4 маркера (общПСА, свПСА, интактный ПСА и калликтеин-2 человека). В сочетании с возрастом, пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) и результатами предшествующей биопсии, этот метод скрининга может использоваться

для прогнозирования высокого риска РПЖ [9,10]. Этот современный тест на коммерческой основе доступен в разных странах мира. В руководствах различных стран 4Kscore является необязательным тестом второй линии, который используется как дополнительный параметр для решения вопросов проведения биопсии. Данный тест был создан для увеличения специфичности скрининга как для первичной, так и повторной биопсии [9].

Одно из исследований, проведенное Т. Nordstrom и соавт., показало, что панель калликреина-4 и ИЗП имеют сходные показатели эффективности при определении высокого риска РПЖ при биопсии. Доказано, что благодаря 4Kscore существует возможность предопределить агрессивный характер течения злокачественных новообразований ПЖ при простатэктомии и будущий риск метастатического поражения [10]. Базовый уровень 4Kscore также указывает на реклассификацию при первой биопсии во время активного наблюдения пациентов [11].

ПРОСТАТ-РАКОВЫЙ АНТИГЕН-3

Простат-раковый антиген-3 (ПРА-3) представляет собой специфическую для ПЖ, не кодируемую РНК, которая сверхэкспрессируется в раковой ткани ПЖ. В клинической практике ПРА-3 измеряется в моче после интенсивного пальцевого ректального исследования у мужчин с показателем уровень ПСА 4-10 нг/мл.

В нескольких исследованиях показано, что ПРА-3 является более сильным предиктором простат-ракового антигена при повторной биопсии, чем ПСА или %свПСА [12]. Такие доказательства привели в 2012 году к включению данного анализа по рекомендации FDA в качестве варианта тестирования для мужчин с предшествующей отрицательной биопсией ПЖ и продолжающимся подозрением в отношении РПЖ.

Некоторые исследования показывают, что диагностика простат-ракового антигена-3 в сочетании с показателем уровня ПСА до первоначальной биопсии улучшает общую оценку и достоверность простат-специфического антигена, но ценность ПРА-3 менее очевидна для идентификации РПЖ. В большом многоцентровом исследовании измерялись уровни ПРА-3 у мужчин, как после первой, так и повторной биопсии [13]. Использование простат-ракового антигена-3 для определения необходимости повторной биопсии позволило бы избежать значительного количества нежелательных биопсий, так как в результате данного инвазивного метода диагностики в большинстве случаев отсутствовала идентификация РПЖ.

Корреляционная связь между показателем ПРА-3 и клинически значимым раком, обнаруженным при помощи биопсии, не была определена. Однако несколько исследований показывают, что более высокий уровень простат-ракового антигена-3 не прогнозирует прогрессирования заболевания при активном наблюдении, также имеются противоречивые данные о его связи с агрессивным течением злокачественного образования при радикальной простатэктомии.

ПРОСТАТ-РАКОВЫЙ АНТИГЕН-3 И *TMPRSS2:ERG* (*T2:ERG*)

T2:ERG – это слияние генов, которое верифицируется в структуре ткани РПЖ. Как и ПРА-3, его мРНК может быть обнаружена в моче после пальцевого ректального исследования. Уровни мочевой концентрации *T2:ERG* указывают на клинически значимое развитие РПЖ, подтвержденного в образцах, полученных в ходе простатэктомии. Хотя *T2:ERG* обладает высокой специфичностью для РПЖ, данный маркер обнаруживается только в 50% локализованных форм РПЖ. Таким образом, возникли предпо-

сылки для тестового объединения с ПРА-3 для повышения чувствительности метода [14].

Показатель Mi-Prostate (MiPS) представляет собой доступный инструмент, который сочетает в себе сывороточный ПСА и мочевой простат-раковый антиген-3 и *T2:ERG*. Перспективное исследование включало в себя оценку MiPS у 1244 мужчин, которым предшествовала первая или повторная биопсия ПЖ. В частности, они сравнили предпосылки развития агрессивного течения РПЖ с помощью MiPS, ПРА-3 с ПСА; *T2:ERG* с ПСА и изолированный ПСА. MiPS был наиболее точным предиктором с отклонением кривой 0,772 против 0,747, 0,729 и 0,651 для ПРА-3 с ПСА; ПСА с *T2:ERG* и ПСА, соответственно.

SelectMDx

Также недавно был разработан новый маркерный инструмент SelectMDx, который измеряет мРНК генов, связанных с РПЖ (НОХС6 и DLX1) в моче, собранной после пальцевого ректального исследования. Данная методика включает в себя возраст, наследственность, результаты ПРИ, данные о биопсии ПЖ, уровень ПСА и плотность ПСА с уровнями мРНК в моче, чтобы определить риск развития у пациентов РПЖ.

В многоцентровом перспективном исследовании группы мужчин, прошедших первую и повторную биопсию, произведена оценка маркерного теста SelectMDx в когортах 519 и 386 мужчин, соответственно. Анализ в подгруппах мужчин с ПСА менее 10 нг/мл показал, что SelectMDx является значимым предиктором для идентификации РПЖ. Если бы SelectMDx использовался для оценки пациентов перед биопсией в валидационной когорте, 42% биопсий можно было бы избежать [14].

В биологических жидкостях, таких как кровь и моча, экзосомы представляют собой везикулы, содержащие мРНК, белки и другие молекулы, находящиеся в онкоклетках.

ExoDxProstate (IntelliScore) определяется в моче, в которой анализируют экзосомальную РНК из 3 генов, связанных с РПЖ (*ERG*, *PCA3* и *SPDEF*). Используя эти измерения в сочетании с такими клиническими показателями, как ПСА, возраст, раса и семейный анамнез, этот анализ предсказывает риск развития РПЖ у мужчин, направленных на первую биопсию. В валидационном исследовании 519 мужчин, прошедших первую и повторную биопсию, анализ экспрессии генов мочи превосходил базовую модель клинических переменных (отклонение кривой 0,73 против 0,63; $p < 0,001$). Преимущество этого теста заключается в том, что он не требует ПРИ накануне сбора мочи. Будущие исследования необходимы для оценки сравнительной эффективности нескольких новых маркеров мочи [14].

ТКАНЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Образец биоптата ПЖ представляет собой участок ткани железы, полученный в ходе биопсии. Для мужчин с предшествующей отрицательной биопсией ткань из этого биоптата может быть исследована на предмет эпигенетических изменений, указывающих на патоморфологические изменения ПЖ, которые не были включены в биопсийный материал. Это является основой теста ConfirmMDx, целью которого является выявление гиперметилирования генов *GSPT1*, *APC* и *RASSF1*. ConfirmMDx является доступным на коммерческой основе тестом и предлагается в качестве необязательного метода диагностики в соответствии с руководящими принципами NCCN для мужчин, направленных на повторную биопсию.

На сегодняшний день существует актуальная проблема, свя-

занная с оказанием медицинской помощи мужчинам с онкологическими заболеваниями урогенитального тракта, в конечном итоге приводящими к инвалидизации, снижению качества жизни и смертности пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патологические состояния ПЖ, включающие в себя РПЖ, в общей структуре урологической заболеваемости являются наиболее часто встречающимися заболеваниями у пациентов старшей возрастной группы. По сведениям различных авторов наблюдается высокий показатель необоснованных госпитализаций и смещение приоритетности в сторону стационарной помощи на этапе лечебно-диагностических мероприятий. В наиболее развитых странах мира используются стационарзамещающие технологии проведения диагностических мероприятий больным РПЖ на амбулаторном этапе. Это приносит системе здравоохранения экономическую выгоду, при этом нахождение пациента в стационаре минимальное по времени.

Согласно «Концепции развития здравоохранения России» должна осуществляться приоритетность амбулаторно-поликлинической помощи населению, в том числе и специализированные виды лечения. Невершенство догоспитального звена при плановой госпитализации приводит к увеличению сроков лечения, за счет продолжительного нахождения в стационаре, и влечет за собой потери медицинского, социального и экономического характера.

Улучшение качества и эффективности медицинского обслуживания является одним из приоритетов политики в области здравоохранения. Объем работы поликлиники,

врача-уролога и смежных специалистов, принимающих участие в выявлении злокачественных новообразований ПЖ, представляет собой измеримую переменную, влияющую на эффективность здравоохранения. Существует определенная необходимость в оценке имеющихся научных данных с целью определения качественных, структурных, технологических и количественных стандартов амбулаторной помощи пациентам с подозрением на онкоурологическую патологию, включая объем помощи на этапе амбулаторного звена и своевременную госпитализацию в стационар для профильной диагностики и лечения.

ВЫВОД

Мониторинг заболеваемости РПЖ, а также оценка эффективности различных медико-организационных технологий для обеспечения своевременного его выявления, являются важными составляющими для информационного обеспечения управления урологической помощью населению и обоснования возможностей усовершенствования ее организации. Необходимо достичь уменьшения показателя смертности у пациентов со злокачественными новообразованиями ПЖ, тем не менее, вопрос о потенциальной нежелательной инвазивной диагностики и гиперкоррекции остается открытым. Для решения данных проблем необходим дифференцированный подход к определению групп риска пациентов с необходимостью использования определенных вариаций скрининговых мероприятий. Должен быть разработан и оптимизирован алгоритм скрининга РПЖ для различных медицинских категорий мужчин. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, простатспецифический антиген, индекс здоровья простаты, панель 4KSCORE, простат-раковый антиген-3, ген *TMPRSS2:ERG*, *SelectMDx*, тканевые биомаркеры.

Key words: prostate cancer, screening, prostate-specific antigen, prostate health index, 4KSCORE, prostate cancer antigen-3, *TMPRSS2:ERG* gene, *SelectMDx*, tissue biomarkers.

Резюме:

Актуальность вопроса скрининга рака предстательной железы (РПЖ) затрагивает интересы не только врачей-урологов, но и специалистов других областей (хирургов, терапевтов, врачей общей практики). Это связано с тем, что при обследовании данные специалисты, в той или иной степени, принимают участие в проведении скрининга РПЖ. В связи с этим, акцентирование современных подходов к скринингу злокачественных новообразований ПЖ актуально и необходимо для большого круга специалистов. РПЖ является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин среднего и пожилого возраста. За период с конца 1970-х до начала 1990-х гг. частота раковых заболеваний предстательной железы (ПЖ) почти удвоилась. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легких и желудка, а в США и Швеции – на 1-е место. В США и Европе суммарно регистрируется около 450 тыс. новых случаев заболеваний в год. При подробном анализе распространенности РПЖ в России выясняется, что почти у половины больных заболевание впервые выявляется на III–IV стадии, что значительно затрудняет лечение и снижает его эффективность. По сведениям различных авторов наблюдается высокий показатель необоснованных госпитализаций и смещение приоритетности в сторону стационарной помощи на этапе лечебно-диагностических мероприятий. В наиболее развитых странах мира используются стационар-замещающие технологии проведения диагностических мероприятий больным РПЖ на амбулаторном этапе. Это приносит системе здравоохранения экономическую выгоду, при этом нахождение пациента в стационаре минимальное по времени. В данной статье представлены современные подходы к скринингу злокачественных новообразований и основные организационные аспекты диагностики РПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**A modern view of prostate cancer screening, the organization of medical care in an outpatient setting**

S.V. Popov, I.N. Orlov, L.A. Karasaeva, A.M. Gul'ko, A.I. Matich

The relevance of prostate cancer (PC) screening affects the interests of not only urologists, but also specialists in other fields (surgeons, therapists, general practitioners). This is related to the fact that these specialists are more-less involved in the PC screening during the survey. In this regard, the emphasis on modern approaches to prostate malignant tumors screening is relevant and necessary for wide range of specialists. Prostate cancer is the most common malignant neoplasm in men of middle and old age. The incidence rate of prostate cancer has almost doubled from the late 1970s to the early 1990s. In some countries, prostate cancer takes 2nd–3rd place after lung and stomach cancer in the structure of oncological diseases, and in the United States and Sweden – 1st place. About 450 thousand new cases of diseases per year are registered in total in the USA and Europe. A detailed analysis of the prostate cancer prevalence in Russia revealed that this disease is first detected in stage III-IV in almost half of the patients, which makes the treatment much harder and reduces its effectiveness. According to various authors, a high rate of unreasonable hospitalization and a shift in priority towards inpatient care at the stage of diagnostic and treatment are observed. To conduct diagnostic activities for patients with prostate cancer on an outpatient basis the most developed countries of the world use hospital-replacing technologies. This brings an economic benefit to the health care system, while keeping the patient in the hospital for the minimum time. This article presents modern approaches to malignant neoplasms screening and the main organizational aspects of prostate cancer diagnosis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics. *C.A. Cancer. J Clin* 2015;65(2):87–108.
2. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2015;1(4): 505–27.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Рак предстательной железы. *Русский медицинский журнал* 2013;18: 2.
4. Bul M., van Leeuwen P.J., Zhu X. et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Urol* 2011;59(4):498-505.
5. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:45-61.
6. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: prostate cancer early detection 2016. URL: http://www2.trikobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate_detection.pdf
7. Schwen ZR, Tosoian JJ, Sokoll LJ. Prostate health index (PHI) predicts high-stage pathology in African American men. *J Urol* 2016;90: 136–40.
8. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 2016; 6: 353–64.
9. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ. Predicting high-grade cancer at prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7):51-62.
10. Nordstrom T, Vickers A, Assel M. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68(1):139-46.
11. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown M.D. Evaluating the four Kallikrein panel of the 4Kscore for prediction of high-grade prostate cancer in men in the canary prostate active surveillance study. *Eur Urol* 2016;72(3): 448-454.
12. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol* 2013;190: 389-98.
13. Wei JT, Feng Z, Partin AW. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014; 32(36): 4066-72.
14. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol* 2016;70(5): 740-8.

REFERENCES (3)

3. Pushkar D.YU., Rasner P.I. Rak predstatel'noy zhelezy. *Russkiy mediinskiy zhurnal* 2013;18: 2. (In Russian)