

Скрининг рака предстательной железы: современное состояние проблемы

М.И. Катибов^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Россия, 367018, г. Махачкала, ул. Лаптиева, д. 89.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1.

Ответственный за контакт с редакцией: Катибов Магомед Исламбегович, mikatibov@mail.ru.

Введение. Скрининг рака предстательной железы (РПЖ) остается спорным вопросом и предметом широкой дискуссии, так как имеет не только потенциальные выгоды, но и негативные последствия.

Материалы и методы. Обзор литературы показал, что скрининг РПЖ с использованием теста простатического специфического антигена (ПСА) снижает, в целом, смертность от данного заболевания. Ключевое значение для принятия решения о проведении скрининга РПЖ отведено необходимости обсуждения между врачом и пациентом всех положительных и негативных аспектов скрининга.

Результаты. Тест на общую фракцию ПСА признается наиболее предпочтительным инструментом скрининга РПЖ и оценки риска метастазирования РПЖ и смерти от него. Однако отсутствует единая позиция относительно возраста для начала скрининга с использованием ПСА. Рекомендованы различные сроки начала скрининга: 45, 50 и 55 лет. Интервалы для повторного скрининга могут быть различными в зависимости от риска, который рассчитывается на основе показателей возраста, общего состояния здоровья и базового уровня ПСА. Длинные интервалы между повторными скрининговыми обследованиями рекомендованы для лиц с низким риском развития РПЖ, а короткие интервалы – для лиц с высоким риском. Предложено множество дополнительных тестов, использование которых позволит снизить частоту гипердиагностики РПЖ и ненужных биопсий. Общепризнанными факторами повышенного риска РПЖ являются семейная история данного заболевания и принадлежность к афроамериканской расе. Но нет единого мнения по проведению скрининга у лиц с повышенным риском РПЖ: одни профессиональные общества предлагают начать тестирование ПСА в возрасте 45 лет, а другие – только после обсуждения значимости данного риска для каждого человека в отдельности. Многие международные руководства не рекомендуют рутинно использовать мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию для скрининга РПЖ, а допускают возможность ее применения у лиц с сохраняющимся повышенным уровнем ПСА и предыдущими отрицательными биопсиями предстательной железы.

Выводы. Таким образом, представленные данные отражают основные подходы и противоречия при проведении скрининга РПЖ, которые могут быть учтены и использованы при организации региональных либо федеральных программ скрининга РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, простатический специфический антиген.

Для цитирования: Катибов М.И. Скрининг рака предстательной железы: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):68-76

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-68-76

Prostate cancer screening: current state of the problem

M.I. Katibov^{1,2}

¹State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; 89, Laptiyeva str., Makhachlala, 367018, Russia.

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, Lenin sq., Makhachlala, 367012, Russia

Contacts: Katibov Magomed Islambegovich, mikatibov@mail.ru

Introduction. Prostate cancer screening remains a controversial subject and a subject of wide discussion, as it has not only potential benefits, but also negative consequences.

Materials and methods. A review of the literature showed that screening for prostate cancer using a prostate specific antigen (PSA) test reduces overall mortality from this disease. The key to deciding on screening for prostate cancer is the need to discuss between the doctor and the patient all the positive and negative aspects of screening.

Results. The PSA total fraction test is recognized as the most preferred tool for screening for prostate cancer and assessing the risk of metastasis and death from it. However, there is no single position regarding age for screening using PSA. Various screening start times are recommended: 45, 50 and 55 years. Intervals for re-screening may be different depending on the risk, which is calculated on the basis of indicators of age, general health and baseline PSA. Long intervals between repeated screening examinations are recommended for people at low risk of developing prostate cancer, and short intervals for people at high risk. Many additional tests have been proposed, the use of which will reduce the frequency of overdiagnosis of prostate cancer and unnecessary biopsies. Commonly recognized risk factors for prostate cancer are the family history of the disease and African-American affiliation. But there is no consensus on screening for people with an increased risk of prostate cancer: some professional societies offer to start testing PSA at the age of 45 years, and others only after discussing the significance of this risk for each person individually. Many international guidelines do not recommend routinely using multiparametric magnetic resonance imaging for screening for prostate cancer, but rather allow it to be used in individuals with persistent elevated PSA levels and the previous negative prostate biopsies.

Conclusions. Thus, the data presented reflect the main approaches and contradictions in the screening of prostate cancer, which can be taken into account and used in organizing regional or federal programs for screening for prostate cancer.

Key words: prostate cancer, screening, prostate specific antigen.

For citation: Katibov M.I. Prostate cancer screening: current state of the problem. Experimental and clinical urology 2020;(2):68-76

ВВЕДЕНИЕ

Скрининг рака предстательной железы (РПЖ) остается спорным вопросом и предметом широкой дискуссии, поскольку несет в себе как потенциальные выгоды, так и существенные негативные последствия [1,2]. Поэтому в настоящее время только две страны в мире (Литва и Казахстан) имеют национальную популяционную программу скрининга РПЖ [3,4]. Даже признанные эксперты и лидеры мнений в этой области расходятся во взглядах относительно того, кто, когда и как лучше проводить скрининг РПЖ, а также по-разному интерпретируют данные о масштабах профилактики смертности от РПЖ и метастазирования данного заболевания при проведении скрининга РПЖ в сравнении с рисками гипердиагностики и побочными эффектами лечения [5]. К примеру, наиболее распространенной оценкой является, что скрининг РПЖ приводит к небольшой, но конечной выгоде с точки зрения снижения смертности от РПЖ – примерно на 1 случай смертности на 1000 мужчин, наблюдаемых и обследуемых в течение 10 лет [6]. Однако этот срок не отражает весь возможный период времени, в течение которого могут быть получены эффекты от скрининга РПЖ [7]. Компьютерное моделирование показало, что выгода от скрининга РПЖ увеличивается со временем – смертность уменьшается на 9% на 1000 мужчин, прошедших скрининг в течение всей жизни, что означает снижение смертности на 1 случай ближе к соотношению 1/100, а не к вышеуказанному 1/1000 [8]. Хотя тотальный скрининг с использованием сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) оказался более эффективным с точки зрения снижения смертности от РПЖ, чем оппортунистическое ПСА-тестирование [9], большинство рабочих групп по изучению данного вопроса не рекомендует проводить массовый скрининг, так как его преимущества не превышают недостатки, связанные с гипердиагностикой и гиперлечением РПЖ [2,10,11]. Поэтому тенденцией последних лет стало индивидуальное принятие решения о проведении скрининга РПЖ после обсуждения с потенциальным кандидатом возможных пользы и вреда

предлагаемой программы скрининга [6,12]. В ходе таких обсуждений разработаны простые инструменты, способствующие адекватному восприятию человеком информации относительно перспектив своего здоровья в результате скрининга [13]. Кроме того, все более популярными становятся различные алгоритмы скрининга с или без добавления дополнительных биомаркеров к ПСА-тесту для определения необходимости биопсии предстательной железы [14].

Таким образом, с учетом множества противоречивых и нерешенных аспектов в этой сфере целью данной статьи стал обзор мировой литературы об основных подходах к проведению скрининга РПЖ на современном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные о проведении скрининга РПЖ у мужчин, опубликованные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), также Научной электронной библиотеки Elibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), сайтах профессиональных урологических и онкологических ассоциаций. Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «prostate cancer», «screening», «prostate specific antigen». На первом этапе были найдены 149 источников не старше 5 лет, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 67 статей в научных международных рецензируемых журналах, одно практическое руководство и один официальный документ (Приказ Минздрава России).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ СКРИНИНГА РПЖ

1) Возраст для начала скрининга РПЖ.

Не существует единого мнения относительно возраста, с которого следует начинать тестирование на ПСА (табл.1). ■

Таблица 1. Рекомендуемый возраст для начала скрининга РПЖ с использованием теста ПСА согласно руководствам (гайдлайнам) различных профессиональных ассоциаций и клинических центров

Table 1. Recommended age to start PCR screening using the PSA test according to the guidelines (guidelines) of various professional associations and clinical centers

| Профессиональные ассоциации и клинические центры Professional associations and clinical centers | Возраст Age |
|---|---|
| NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Мельбурнский консенсус Melbourne Consensus | 40–45 лет 40–45 years old |
| MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) | 45 лет 45 years old |
| EAU (European Association of Urology) – ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) – SIOG (International Society of Geriatric Oncology) | 50 лет; 50 years old; 45 лет – при семейной истории заболевания или афроамериканской расовой 45 years old – with family medical history or african american racia |
| ASCO (American Society of Clinical Oncology), ACS (American Cancer Society), ACP (American College of Physicians) | 50 лет 50 years old |
| AUA (American Urological Association), USPSTF (United States Preventive Services Task Force) | 55–69 лет 55 – 69 years old |

Большинство руководств рекомендует начинать обсуждение возможности проведения скрининга ПСА в возрасте 45–55 лет с мужчинами с хорошим здоровьем и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10–15 лет [13,15,16]. В Европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ (ERSPC) началом скрининга, в основном, определен возрастной диапазон 55–69 лет. В рекомендациях Американской ассоциации урологов (AUA) также получило поддержку начало скрининга в возрасте 55 лет из-за риска гипердиагностики и гиперлечения у более молодых мужчин, однако признается, что у мужчин с более высоким риском развития РПЖ можно начинать скрининг до 55 лет.

В Швеции у мужчин из Гетеборга начали скрининг РПЖ в возрасте 50–64 лет. Сравнительный анализ результатов мужчин, прошедших скрининг РПЖ, и мужчин из Мальме, не прошедших скрининг, показал, что регулярный скрининг, начинающийся с 50–54 лет, может снизить смертность от РПЖ на 17% в течение 17 лет [17].

Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует начинать скрининг с 50 лет для большинства мужчин, за исключением мужчин с семейным анамнезом РПЖ или афроамериканской расы, у которых скрининг целесообразно начинать с 45 лет [15].

Рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN), объединяющей 28 онкологических центров в США, и Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) в Нью-Йорке поддерживают мнение о необходимости тестирования начиная с 45 лет после совместного принятия решения [14,18].

Косвенное подтверждение необходимости начала скрининга с помощью ПСА-тестирования не позднее 55 лет также получено в австралийском исследовании, основанном на результатах 598 биопсий предстательной железы и патоморфологических исследований хирургических образцов после 723 радикальных простатэктомий (РПЭ), согласно которым показатели клинически незначимого и высокого риска РПЖ были одинаковыми среди мужчин в возрасте ≤ 55 лет и > 55 лет [19].

В другом исследовании в Гетеборге, в котором мужчины в возрасте 50–70 лет каждые 2 года проходили скрининг, изучено влияние возраста начала скрининга и количества пройденных скрининговых обследований на риск выявления РПЖ (например, начиная с 52 лет – 9 обследований, а с 60 лет – 5 обследований). Данное исследование показало, что начало скрининга в более раннем возрасте ускоряет время диагностики РПЖ, но не увеличивает риск установления такого диагноза, подразумевая, что раннее начало скрининга не сопряжено с риском гипердиагностики РПЖ, тогда как возраст на момент окончания скрининга тесно связан с риском диагностирования РПЖ [20].

Работа, проведенная в клинике Джонса Хопкинса (США), выявила, что у мужчин старшего возраста (> 75 лет), которые прошли лучевую терапию по поводу РПЖ и у которых в анамнезе не было теста на ПСА, имел

место менее благоприятный прогноз заболевания (более высокий риск и высокая степень злокачественности), чем у мужчин, которые ранее проходили скрининг [21].

C.J. Weight и соавт. пришли к заключению, что отсутствует преимущество в случае начала скрининга в возрасте 40 лет вместо 50 лет [22]. При сравнении скрининга у мужчин в возрасте 40–49 лет и в возрасте 50 лет обнаружен больший риск выполнения биопсии и постановки диагноза РПЖ с низким баллом Глисона (отношение рисков 2,4 и 2,2 соответственно) для младшей возрастной группы. При этом не обнаружено достоверных различий в смертности от РПЖ между указанными группами, однако, вероятно, необходимо более длительное наблюдение, чем было в данном исследовании (17 лет), для выявления различий в смертности. Другим ограничением этого исследования следует признать довольно маленький объем выборки.

В исследовании по скринингу РПЖ, рака легких, колоректального рака и рака яичников (PLCO) в США изучены данные 151 мужчины, которые умерли от РПЖ в течение 13 лет после наблюдения и были рандомизированы по группам скрининга. В результате было установлено, что более половины (53,6%) умерших никогда не проходили скрининг, и они в начале исследования были старше, чем средний участник PLCO (66 лет и 62 года соответственно) [23].

Критически важным для баланса пользы и вреда скрининга, в частности риска гипердиагностики, является возраст прекращения скрининга, о котором сообщается в работе J. Hugosson [24]. Например, прекращение скрининга в возрасте 70 лет может снизить гипердиагностику на 42% [25].

В свете представленных международных рекомендаций интерес представляют возрастные границы начала и прекращения скрининга РПЖ с помощью теста на ПСА, утвержденные приказом Минздрава России для использования в рамках всеобщей диспансеризации взрослого населения. Согласно этому руководящему документу, скрининг на РПЖ на территории нашей страны начинается в 45 лет, далее проводится 1 раз в 5 лет и прекращается в возрасте 64 года, т.е. тест на ПСА у мужчин проводится на первом этапе диспансеризации в возрасте 45, 50, 55, 60 и 64 лет [26].

2) Учет факторов риска РПЖ при проведении скрининга.

Мужчины с семейной историей РПЖ и афроамериканской расы имеют повышенный риск развития данного заболевания [27–29]. Согласно данным Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) Национального института рака США заболеваемость РПЖ среди чернокожих мужчин на 60% выше, чем у представителей белой расы, а уровень смертности от РПЖ также в 2–3 раза выше [30]. Согласно утверждению S. Grill и соавт., изучение подробного семейного анамнеза является недорогой процедурой, а сам семейный анамнез представляет собой независимый предиктор РПЖ среди других обычно

рассматриваемых факторов риска [31]. Риск возникновения РПЖ у мужчин повышается в 2,1-2,5 раза, если их родственники первой линии имели данное заболевание в возрасте до 60 лет [31,32]. Тем не менее, вероятность выявления РПЖ низкого риска прогрессирования у мужчин с семейным анамнезом РПЖ при скрининге такая же, как и у всех мужчин, подвергнутых скринингу [33]. По результатам патоморфологического исследования материала после РПЭ у 461 пациента О.А. Raheem и соавт. не обнаружили повышенного риска агрессивного РПЖ или биохимического рецидива у пациентов, имевших умерших от РПЖ родственников первой степени, по сравнению с пациентами без такового семейного анамнеза [34]. Поэтому, с учетом отмеченных данных, вопрос о необходимости более раннего начала скрининга у этих мужчин остается дискуссионным. Хотя в руководствах NCCN и MSKCC данная категория мужчин признана в качестве группы высокого риска РПЖ, данные в них о скрининге в различных популяциях и группах высокого риска считают недостаточными, поскольку скрининг на РПЖ, в основном, изучали на популяции мужчин белой расы [14,18]. Кроме того, из двух основных скрининговых исследований одно (ERSPC) не содержит никакой информации о роли расы или семейной истории заболевания, а в другом (PLCO) зарегистрировано приблизительно 4,4% афроамериканцев и 6,9% мужчин с положительной семейной историей РПЖ. По данным Е.А. Vertosick и соавт., значение ПСА в возрасте 45 лет является более значимым фактором риска смерти от РПЖ, чем наличие семейной истории и расовая принадлежность [35]. Однако могут быть синергетические эффекты между положительным семейным анамнезом и повышенным уровнем ПСА. Некоторые исследователи призывают к отдельным методам скрининга на РПЖ для афроамериканских мужчин, поскольку существуют различия между афроамериканцами и белыми мужчинами с точки зрения заболеваемости, клинического течения и исходов РПЖ, уровней ПСА и социальных барьеров к получению лечебно-диагностической помощи [36]. В ретроспективном исследовании D.P. Verges и соавт. оценивали взаимосвязь базового уровня ПСА и риска развития РПЖ в зависимости от расы. У чернокожих мужчин с высоким уровнем ПСА с большей вероятностью был диагностирован РПЖ (отношение шансов – 1,62), хотя медианный базовый уровень ПСА был одинаковым для черных и белых мужчин. При этом риск РПЖ был особенно высок среди чернокожих мужчин моложе 70 лет [37].

EAU рекомендует начинать тестирование с помощью ПСА с 45 лет для мужчин с семейным анамнезом РПЖ или афроамериканской расы [15]. Что касается рекомендаций АUA, то они против рутинного скрининга для мужчин младше 55 лет, если они не подвержены более высокому риску: наличие семейного анамнеза по РПЖ (РПЖ у двух или более родственников первой линии и/или у нескольких поколений и/или раннее начало РПЖ (<60 лет) у родственников) или принадлежность к афроамериканской расе [16].

F.S. Albright и соавт. проанализировали данные 600 тыс. мужчин в регистре SEER на предмет наличия семейной истории развития РПЖ и выявили, что относительный риск летальных форм РПЖ варьировал в зависимости от числа заболевших родственников первой линии: относительный риск составляет 2,5, если данное заболевание имел 1 родственник, и 5,3 – если 3 и более родственников [38].

Было установлено, что несколько однонуклеотидных полиморфизмов зародышевой линии (SNP) в геноме человека связаны с риском развития РПЖ [39]. В продолжающемся по настоящее время исследовании PROFILE изучается возможность использования профиля SNP в комбинации с клиническими данными для улучшения выявления РПЖ у мужчин с семейным анамнезом [40]. Н. Chen и соавт. на основе анализа данных 4528 мужчин и оценки роли 29 SNP, связанных с риском РПЖ, пришли к заключению, что можно повысить вероятность обнаружения РПЖ высокой степени риска прогрессирования при использовании генетических показателей риска дополнительно к фактору семейного анамнеза [41]. A.R. Turner и соавт. провели рандомизированное исследование с участием 700 мужчин в возрасте 40–49 лет, в котором сравнивали подходы к скринингу РПЖ на основе только семейной истории и семейной истории в сочетании с оценкой генетического риска с использованием SNP [42]. Через 3 года наблюдения данные авторы не обнаружили увеличения тревожности или обеспокоенности по поводу чрезмерного либо недостаточного использования ПСА-тестирования для скрининга РПЖ, когда пациентам были разъяснены генетические риски.

Хотя синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки) связан с повышением риска развития РПЖ до 2–5 раз [43], в настоящее время ни в одном из руководств не представлены какие-либо рекомендации по скринингу РПЖ у мужчин с синдромом Линча.

Мутации гена *BRCA2* также связаны с повышением риска РПЖ до 2–6 раз, ранним началом заболевания, плохим прогнозом и высокой смертностью от РПЖ [44]. Несмотря на то, что в рекомендациях NCCN по генетической/семейной оценке высокого риска по молочной железе и яичникам [45] указано на необходимость начала скрининга на РПЖ у мужчин с мутациями *BRCA1/2* в возрасте 40 лет, из-за недостатка данных эта практика в настоящее время не поддерживается в рекомендациях NCCN по раннему выявлению РПЖ [14]. На современном этапе продолжают исследования, направленные на оценку клинической выгоды использования указанных генетических изменений (мутации зародышевой линии в *BRCA1/2* и синдром Линча) в скрининге РПЖ.

Мутации гена *HOXB13* тоже отнесены к факторам, сопряженным с повышенным риском развития РПЖ. Например, в исследовании, проведенном в шведской популяции, относительный риск РПЖ был в 3,4 раза выше у лиц с мутацией этого гена по сравнению с контрольной [46].

группой [46]. Поэтому имеются указания на целесообразность включения данной мутации наряду с другими генетическими маркерами в дополнительный набор тестов при проведении скрининга РПЖ у лиц с неблагоприятным семейным анамнезом [47].

3) Особенности использования теста ПСА в скрининге РПЖ.

ПСА остается основным маркером, используемым для скрининга РПЖ. Однако подходы к возрасту при начале тестирования мужчин с его использованием, кратности применения теста, определению референсных значений и установлению показаний для выполнения биопсии предстательной железы отличаются в разных руководствах. Так, MSKCC рекомендует начинать ПСА-тестирование с 45 лет и выполнять биопсию при его уровне ≥ 3 нг/мл. Если показатель ПСА составляет ≥ 1 нг/мл, но < 3 нг/мл, рекомендовано проводить повторное тестирование каждые 2–4 года. А при уровне ПСА < 1 нг/мл тест следует проводить только через 6–10 лет [18]. EAU предлагает проводить тестирование с помощью ПСА с интервалом наблюдения 2 года для групп риска (мужчины с уровнем ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет и > 2 нг/мл в возрасте 60 лет), а для тех, кто не входит в такую группу риска – с интервалом до 8 лет [15]. Рекомендации NCCN указывают на повторение теста ПСА у мужчин 45–75 лет через 2–4 года при уровне < 1 нг/мл и нормальных результатах пальцевого ректального исследования (ПРИ), через 1–2 года – при уровне 1–3 нг/мл и нормальных данных ПРИ, а при показателях ПСА > 3 нг/мл и подозрении на РПЖ в ходе ПРИ выбирают тактику более тщательного наблюдения и решения вопроса о выполнении биопсии предстательной железы [14].

Кроме того, вместо универсальных подходов еще были предложены персонализированные и стратифицированные в зависимости от риска развития РПЖ стратегии проведения скрининга. К примеру, предложено провести дальнейшую оценку риска РПЖ, включая использование дополнительных биомаркеров, уже при значениях ПСА $> 1,0$ нг/мл по мнению O.W. Brawley и соавт. [48] или при $> 1,5$ нг/мл по мнению E.D. Crawford и соавт. [49]. Однако окончательное место таких подходов в скрининге РПЖ до сих пор остается неизвестным.

4) Магнитно-резонансная томография (МРТ) в скрининге РПЖ.

В силу своей способности обнаружения, определения локализации и характеристик РПЖ мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) играет важную роль в широком спектре вопросов, касающихся диагностики, стадирования, стратификации риска и планирования лечения РПЖ [50]. В последние годы мпМРТ стали все более широко использовать до выполнения биопсии предстательной железы. Недавний систематический обзор, проведенный J.J. Fütterer и соавт., показал, что отрицательная прогностическая ценность мпМРТ составляет 63–98%, а положительная прогностическая ценность – 34–68% [51]. Поскольку отри-

цательная прогностическая ценность все еще до конца не определена, слишком рано давать рекомендации по рутинному применению МРТ перед биопсией предстательной железы. Точность мпМРТ сильно варьирует в зависимости от условий проведения, и только максимально возможная стратификация риска перед мпМРТ может существенно улучшить диагностику РПЖ с помощью данного метода [52]. Несколько исследований показали более высокую частоту выявления клинически значимого РПЖ при использовании таргетных биопсий с использованием МРТ по сравнению с систематическими биопсиями, однако существуют еще данные, противоречащие этому тезису [53–55]. EAU рекомендует проводить МРТ перед повторной биопсией как таргетной, так и систематической, если подозрение на РПЖ сохраняется, несмотря на отрицательную биопсию [15]. Рекомендации NCCN содержат аналогичное EAU мнение по этому вопросу [14]. AUA также соглашается с тем, что вполне оправданным является использование МРТ у пациентов с предыдущей отрицательной биопсией и сохраняющимся подозрением на РПЖ, но не в других условиях таких, как массовый популяционный скрининг [56].

Исследование PROMIS стало первым проспективным исследованием по использованию МРТ перед первой биопсией предстательной железы, чтобы избежать ненужных биопсий, снизить частоту гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и улучшить выявление клинически значимого РПЖ. В данной работе получены доказательства, что мпМРТ является более точным методом выявления клинически значимого РПЖ, чем биопсия предстательной железы под трансректальным ультразвуковым наведением, с точки зрения чувствительности (93% против 48%) и отрицательной прогностической ценности (89% против 74%) [57].

Существует несколько текущих исследований, изучающих роль МРТ как инструмента скрининга РПЖ. Например, пилотное исследование в рамках 10-го раунда исследования Гетеборг-1, в котором у 384 мужчин оценивали возможности трех различных стратегий скрининга: а) ПСА $\geq 1,8$ нг/мл + МРТ + таргетная биопсия; б) ПСА $\geq 3,0$ нг/мл + МРТ + таргетная биопсия; в) ПСА $\geq 3,0$ нг/мл + систематическая биопсия. Стратегия с использованием МРТ и низких пороговых значений ПСА показала лучшие результаты по обнаружению клинически значимого рака РПЖ [58].

Другое подобное пилотное исследование в Торонто (Канада) включало 47 мужчин, ранее не подвергшихся биопсии, у которых в дополнение к тесту на ПСА проводили МРТ с последующей систематической либо таргетной биопсией. Было рассчитано, что МРТ позволяет достигнуть лучших показателей по выявлению РПЖ, чем ПСА: относительный шанс диагностики составляет 2,7 и 1,1 соответственно [59].

Крупным проспективным многоцентровым исследованием в этой области является работа M. van der Leest и соавт., в которой сравнивали мпМРТ и биопсию пред-

стательной железы под трансректальным ультразвуковым наведением у 626 мужчин, не подвергавшихся биопсии, с уровнем ПСА ≥ 3 нг/мл [60]. В этом исследовании установлено, что МРТ приводит к идентичной при биопсии под трансректальным ультразвуковым наведением частоте обнаружения клинически значимого РПЖ (25% и 23%, соответственно) со значительно меньшим количеством случаев незначимого РПЖ (14% и 25%, соответственно).

Еще одним многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием является PRECISION, где у мужчин без предварительной биопсии сопоставляли таргетную биопсию под контролем МРТ со стандартной биопсией под трансректальным ультразвуковым наведением [61]. Согласно результатам данного исследования, МРТ-таргетная биопсия имела достоверно лучшие показатели относительно стандартной биопсии: частота выявления клинически значимого РПЖ составила 38% и 26%, соответственно, незначимого РПЖ – 9% и 22%, соответственно.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в перспективе возможно эффективное применение МРТ в скрининговых программах. Это может в будущем привести к существенному изменению парадигмы к проведению скрининга РПЖ.

5) Другие диагностические методы.

В настоящее время нет альтернативных скрининговых тестов первой линии таких, как общий PSA, но существует ряд маркеров и маркерных инструментов, предназначенных для использования в качестве дополняющих или уточняющих тестов: соотношение свободного и общего ПСА, индекс здоровья простаты (PHI), 4Kscore, PCA3, ген *TM6SS2:ERG*, *SelectMDx*, тканевые биомаркеры и др. [2,62]. Например, NCCN рекомендует рассмотреть соотношение свободного и общего ПСА, PHI или 4Kscore до первичной биопсии [14]. Эти же самые анализы и еще анализ мочи на PCA3 рекомендуют перед повторной биопсией. Исследование возможностей теста PCA3 в нескольких исследованиях показало, что он полезен, в основном, для решения вопроса о повторной биопсии. Это связано с довольно высоким риском (13%) обнаружения опухолей с плохим прогнозом при первичной биопсии среди мужчин с низкими значениями PCA3 [63]. Все вышеуказанные дополнительные тесты способствуют улучшению специфичности ПСА и уменьшению количества ненужных биопсий [14,27,64]. PHI и 4Kscore являются широко используемыми тестами, и оба были проверены в нескольких исследованиях на тысячах пациентов, включая проспективные многоцентровые исследования [2]. Например, в исследовании, проведенном на более чем 600 мужчинах с аномальными результатами ПСА и/или ПРИ, использование 4Kscore позволило уменьшить число биопсий на 65% [65]. В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем почти 900 мужчин с уровнем ПСА 2–10 нг / мл использование теста PHI привело к снижению количества ненужных биопсий на 40% [66]. Тем не менее, недавнее исследование показало, что, хотя использование PHI действительно снижает частоту биопсий среди мужчин

с показателями ПСА в интервале 4–10 нг/мл, риск возникновения РПЖ высокой степени градации у мужчин, не подвергавшихся биопсии в группе PHI, оценивается примерно в соотношении 1:3. Этот результат означает, что слишком много пропущенных случаев РПЖ, чтобы считать данный метод приемлемым для широкого клинического применения [63].

Что касается других производных ПСА (плотность, скорость прироста, время удвоения ПСА), то особой ценности для использования в скрининге РПЖ они не получили. Так, если использование пороговой плотности ПСА $>0,15$ нг/мл/см³ может и уменьшить ненужные биопсии, то необходимо понимать, что измерение объема предстательной железы зависит от опыта специалиста, а чувствительность этой пороговой величины недостаточна, не диагностировано у 31% РПЖ мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл. А скорость прироста ПСА не имеет значения при принятии решения относительно биопсии предстательной железы в ходе скрининга [2].

Тест STHLM3 (комбинация нескольких биомаркеров, клинических данных и генетических полиморфизмов) был предложен в качестве теста первой линии. Его сравнивали с ПСА в исследовании с участием около 150 тыс. мужчин в возрасте 50–69 лет. В результате были получены данные, что тест STHLM3 позволяет с большей точностью прогнозировать РПЖ высокой градации (сумма баллов по шкале Глисона 7 и более) и снизить количество ненужных биопсий на 32% относительно теста ПСА [48]. Однако экономическая эффективность использования теста для скрининга РПЖ неизвестна и предельную добавленную стоимость каждого из отдельных компонентов теста STHLM3 еще предстоит выяснить [67].

Другим недавно предложенным тестом является ExoDxProstate (IntelliScore), который представляет собой определение в моче экзосомальной РНК из трех связанных с РПЖ генов (*ERG*, *PCA3* и *SPDEF*). По данным J. McKiernan и соавт., применение этого теста приводит к снижению ненужных биопсий на 27%, пропустив только 5% РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 [68]. Тем не менее, единичные исследования по оценке данного теста служат серьезным ограничивающим фактором для окончательных выводов о его роли и месте в скрининге РПЖ.

Многовариантные подходы к прогнозированию риска и сокращению количества биопсий уже давно предлагались. В литературе имеются сообщения о 127 прогностических моделях с несколькими переменными для скрининга с использованием ПСА. Из них наиболее эффективными являются следующие 6 калькуляторов риска: Prostateclass, Finne, Karakiewicz, Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), Chun и European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator 3 (ERSPC-RC-3). Получены данные, что все эти 6 калькуляторов риска улучшают прогностическую точность ПСА-тестирования, однако о калибровочных показателях этих моделей достаточных сведений нет [69]. ■

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературы показывает, что скрининг РПЖ с помощью теста ПСА снижает смертность от данного заболевания. Решающее значение для принятия решения о проведении скрининга РПЖ придают необходимости обсуждения врачом и пациентом всех положительных и негативных аспектов скрининга. Общий ПСА все еще остается наиболее предпочтительным инструментом скрининга и значимым маркером риска метастазирования и смерти от РПЖ. Тем не менее, необходимо признать, что нет единого мнения относительно возраста для начала скрининга с использованием ПСА. Рекомендованы различные сроки начала скрининга: 45, 50 и 55 лет. Интервалы для повторного скрининга могут быть стратифицированы по риску в зависимости от возраста, общего состояния здоровья и уровня ПСА: длинные интервалы рекомендованы для лиц с низким риском и короткие интервалы – для лиц с высоким риском. Частота гипердиагностики РПЖ и ненужных биопсий может быть снижена за счет дополнительных тестов. Достигнуто полное согласие среди специалистов относительно категории мужчин с повышенным риском РПЖ, к которым причисляют мужчин

с семейной историей данного заболевания и представителей афроамериканской расы. Однако и здесь отсутствует общая позиция по организации скрининга у мужчин с повышенным риском: если EAU, MSKCC и NCCN рекомендуют тестирование ПСА для таких мужчин в возрасте 45 лет, то AUA настоятельно рекомендует принимать совместные решения только после обсуждения значимости данного риска для каждого отдельного человека. Что касается роли мпМРТ для скрининга РПЖ, то многие международные руководства не рекомендуют ее использовать перед первичной биопсией, но признают возможность применения у лиц с сохраняющимся повышенным уровнем ПСА и предыдущими отрицательными биопсиями предстательной железы. По текущим данным, в целом, все еще недостаточно оснований для применения МРТ в скрининге РПЖ. Поэтому данный вопрос представляет собой предмет будущих исследований, по результатам которых окончательно может быть определено место МРТ в скрининге РПЖ. Таким образом, представленные данные отражают основные подходы и противоречия при проведении скрининга РПЖ. Эти положения могут быть использованы при организации региональных либо федеральных программ скрининга РПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аполихин О.И., Катибов М.И. Проблемы скрининга рака предстательной железы. *Врач*. 2011;(6):2-3. [Apolikhin O.I., Katibov M.I. Problems of prostate cancer screening. *Vrach = The doctor* 2011;(6):2-3. (In Russian)].
2. Kohestani K, Chilov M, Carlsson SV. Prostate cancer screening-when to start and how to screen? *Transl Androl Urol* 2018;7(1):34-45. doi: 10.21037/tau.2017.12.25.
3. Gondos A, Krilaviciute A, Smailyte G, Ulys A, Brenner H. Cancer surveillance using registry data: Results and recommendations for the Lithuanian national prostate cancer early detection programme. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1630-7. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.009.
4. Ishkinin Y, Zhylkaidarova A, Nurgaliyev N, Auyezova E, Oshibayeva A, Gorbunova N. Population-based Prostate Cancer Screening in Kazakhstan. *Iran J Public Health* 2017;46(7):917-922.
5. Carlsson S, Leapman M, Carroll P, Schröder F, Albertsen PC, Ilic D, et al. Who and when should we screen for prostate cancer? Interviews with key opinion leaders. *BMC Med*. 2015;13:288. doi: 10.1186/s12916-015-0526-x.
6. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am* 2017;101(4):787-806. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.009.
7. Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, Eastham J, Scardino P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2581-4. doi: 10.1200/JCO.2011.40.4327.
8. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605. doi: 10.1056/NEJMoa1201637.
9. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68(3):354-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.006.
10. Аполихин О.И., Катибов М.И., Сивков А.В., Чернышев И.В., Рошин Д.А., Шадеркин И.А. и др. Индуцированные всеобщей диспансеризацией проблемы скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]* 2013;(6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang/ru/> (Дата обращения 3 февраля 2014). [Apolikhin O.I., Katibov M.I., Sivkov A.V., Chernyshev I.V., Roshchin D.A., Shaderkin I.A., et al. Problems of prostate cancer screening induced by comprehensive medical examination in the Russian Federation. *Sotsialnyie aspektyi zdorovya naseleniya = Social aspects of population health [electronic source]* 2013;(6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang/ru/> (Date accessed February 3, 2014). (In Russian)].
11. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катибов М.И., Рошин Д.А., Шадеркин И.А., Корякин А.В. Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиции клинко-экономической эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):20-24. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Katibov M.I., Roshchin D.A., Shaderkin I.A., Koryakin A.V. Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015;(2):20-24. (In Russian)].
12. Printz C. Evolving detection and treatment methods change approaches to prostate cancer: US Preventive Services Task Force draft recommendations now align more closely with others. *Cancer* 2018;124(1):11-12. doi: 10.1002/cncr.31180.
13. Vickers AJ, Edwards K, Cooperberg MR, Mushlin AI. A simple schema for informed decision making about prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2014;161(6):441-2. doi: 10.7326/M14-0151.
14. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(5):509-19.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

15. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
16. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419-26. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.119.
17. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 2017;71(1):46-52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026.
18. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Recommendations for Prostate Cancer Screening. *Urology* 2016;91:12-8. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.054.
19. Dantanarayana ND, Hossack T, Cozzi P, Brooks A, Lau H, Delprado W, Patel MI. Men under the age of 55 years with screen detected prostate cancer do not have less significant disease compared to older men in a population of patients in Australia. *BMC Urol* 2015;15:124. doi: 10.1186/s12894-015-0117-3.
20. Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. The Effect of Start and Stop Age at Screening on the Risk of Being Diagnosed with Prostate Cancer. *J Urol* 2016;195(5):1390-1396. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.062.
21. Tosoian JJ, Alam R, Gergis C, Narang A, Radwan N, Robertson S, et al. Unscreened older men diagnosed with prostate cancer are at increased risk of aggressive disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(2):193-196. doi: 10.1038/pcan.2016.64.
22. Weight CJ, Narayan VM, Smith D, Kim SP, Karnes RJ. The Effects of Population-based Prostate-specific Antigen Screening Beginning at Age 40. *Urology* 2017;110:127-133. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.012.
23. Shoag J, Mittal S, Halpern JA, Scherr D, Hu JC, Barbieri CE. Lethal Prostate Cancer in the PLCO Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2016;70(1):2-5. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.009.
24. Hugosson J. Stopping screening, when and how? *Transl Androl Urol* 2018;7(1):46-53. doi: 10.21037/tau.2017.12.39.
25. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, Vertosick E, Roobol MJ, Thompson I, et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med* 2014;12:26. doi: 10.1186/1741-7015-12-26.
26. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 124н (ред. от 02.09.2019) "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (Зарегистрирован в Минюсте России 24.04.2019 N 54495) [электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_323471/ (Дата обращения 5 марта 2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 N 124n (revised September 2, 2019) "On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population" (Registered in the Ministry of Justice of Russia 04.24.2019 N 54495) [electronic source]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_323471/ (Date accessed March 5, 2020). (In Russian)].
27. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44(1):47-56. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.02.001.
28. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e27130. doi: 10.1371/journal.pone.0027130.
29. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(10). pii: djw110. doi: 10.1093/jnci/djw110.
30. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
31. Grill S, Fallah M, Leach RJ, Thompson IM, Freedland S, Hemminki K, Ankerst DP. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol* 2015;193(2):460-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.018.
32. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008;68(14):1582-91. doi: 10.1002/pros.20825.
33. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organized prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int* 2016;117(4):576-83. doi: 10.1111/bju.13310.
34. Raheem OA, Cohen SA, Parsons JK, Palazzi KL, Kane CJ. A Family History of Lethal Prostate Cancer and Risk of Aggressive Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Sci Rep* 2015;5:10544. doi: 10.1038/srep10544.
35. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. *J Urol* 2014;192(3):724-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.032.
36. Shenoy D, Packianathan S, Chen AM, Vijayakumar S. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? *BMC Urol* 2016;16(1):19. doi: 10.1186/s12894-016-0137-7.
37. Verges DP, Dani H, Sterling WA, Weedon J, Atallah W, Mehta K, et al. The Relationship of Baseline Prostate Specific Antigen and Risk of Future Prostate Cancer and Its Variance by Race. *J Natl Med Assoc* 2017;109(1):49-54. doi: 10.1016/j.jnma.2016.09.001.
38. Albright FS, Stephenson RA, Agarwal N, Cannon-Albright LA. Relative Risks for Lethal Prostate Cancer Based on Complete Family History of Prostate Cancer Death. *Prostate* 2017;77(1):41-48. doi: 10.1002/pros.23247.
39. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18-31. doi: 10.1038/nrurol.2013.266.
40. Castro E, Mikropoulos C, Bancroft EK, Dadaev T, Goh C, Taylor N, et al. The PROFILE Feasibility Study: Targeted Screening of Men With a Family History of Prostate Cancer. *Oncologist* 2016;21(6):716-22. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0336.
41. Chen H, Liu X, Brendler CB, Ankerst DP, Leach RJ, Goodman PJ, et al. Adding genetic risk score to family history identifies twice as many high-risk men for prostate cancer: Results from the prostate cancer prevention trial. *Prostate* 2016;76(12):1120-9. doi: 10.1002/pros.23200.
42. Turner AR, Lane BR, Rogers D, Lipkus I, Weaver K, Danhauer SC, et al. Randomized trial finds that prostate cancer genetic risk score feedback targets prostate-specific antigen screening among at-risk men. *Cancer* 2016;122(22):3564-3575. doi: 10.1002/cncr.30162.
43. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):437-49. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1165.
44. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljaded R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880-895. doi: 10.1002/pros.23795.
45. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(1):9-20.
46. Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Xu J, et al. A pop-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ulation-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169-76. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.027.
47. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer* 2016;138(11):2579-91. doi: 10.1002/ijc.29949.
48. Brawley OW, Thompson IM Jr, Grönberg H. Evolving Recommendations on Prostate Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e80-7. doi: 10.14694/EDBK_157413.
49. Crawford ED, Rosenberg MT, Partin AW, Cooperberg MR, Maccini M, Loeb S, et al. An Approach Using PSA Levels of 1.5 ng/mL as the Cutoff for Prostate Cancer Screening in Primary Care. *Urology* 2016;96:116-120. doi: 10.1016/j.urology.2016.07.001.
50. Ueno Y, Tamada T, Bist V, Reinhold C, Miyake H, Tanaka U, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging: Current role in prostate cancer management. *Int J Urol* 2016;23(7):550-7. doi: 10.1111/iju.13119.
51. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015;68(6):1045-53. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013.
52. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017;72(2):250-266. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.026.
53. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017;71(4):517-531. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.041.
54. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):438-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
55. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
56. Fulgham PF, Ruktalis DB, Turkbey IB, Rubenstein JN, Taneja S, Carroll PR, et al. AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol* 2017;198(4):832-838. doi: 10.1016/j.juro.2017.04.101.
57. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
58. Grenabo Bergdahl A, Wilderäng U, Aus G, Carlsson S, Damber JE, Från-
- lund M, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Göteborg Randomised Screening Trial. *Eur Urol* 2016;70(4):566-573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.006.
59. Nam RK, Wallis CJ, Stojic-Bendavid J, Milot L, Sherman C, Sugar L, Haider MA. A Pilot Study to Evaluate the Role of Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Screening in the General Population. *J Urol* 2016;196(2):361-6. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.114.
60. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019;75(4):570-578. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.
61. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
62. Попов С.В., Орлов И.Н., Карасаева Л.А., Гулько А.М., Матич А.И. Современное представление о скрининге рака предстательной железы: организация медицинской помощи в условиях амбулаторного звена. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):30-35. [Popov S.V., Orlov I.N., Karasaeva L.A., Gul'ko A.M., Matich A.I. A modern view of prostate cancer screening, the organization of medical care in an outpatient setting. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):30-35. (In Russian)].
63. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32(36):4066-72. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8505.
64. Reiter RE. Risk stratification of prostate cancer 2016. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016;245:S54-9. doi: 10.1080/00365513.2016.1208453.
65. Konety B, Zappala SM, Parekh DJ, Osterhout D, Schock J, Chudler RM, et al. The 4Kscore® Test Reduces Prostate Biopsy Rates in Community and Academic Urology Practices. *Rev Urol* 2015;17(4):231-40.
66. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650-5. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
67. Carlsson SV, Kattan MW. The STHLM3 prostate cancer diagnostic study: calibration, clarification, and comments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(6). doi: 10.1038/nrclinonc.2016.81.
68. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* 2016;2(7):882-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097.
69. Carlsson SV, Roobol MJ. What's new in screening in 2015? *Curr Opin Urol* 2016;26(5):447-58. doi: 10.1097/MOU.0000000000000321.

Сведения об авторах:

Катибов М.И. – д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, mikatiбов@mail.ru, AuthorID 633540.
 Katibov M.I. – DrSc, Associate Professor, chief of urological department State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», Professor of Department of Urology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, mikatiбов@mail.ru, ORCID 0000-0002-6273-7660.

Вклад авторов:

Катибов М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, 100%.

Authors' contributions:

Katibov M.I. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 100%.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 29.03.20
Received: 29.03.20

Принята к публикации: 23.04.20
Accepted for publication: 23.04.20