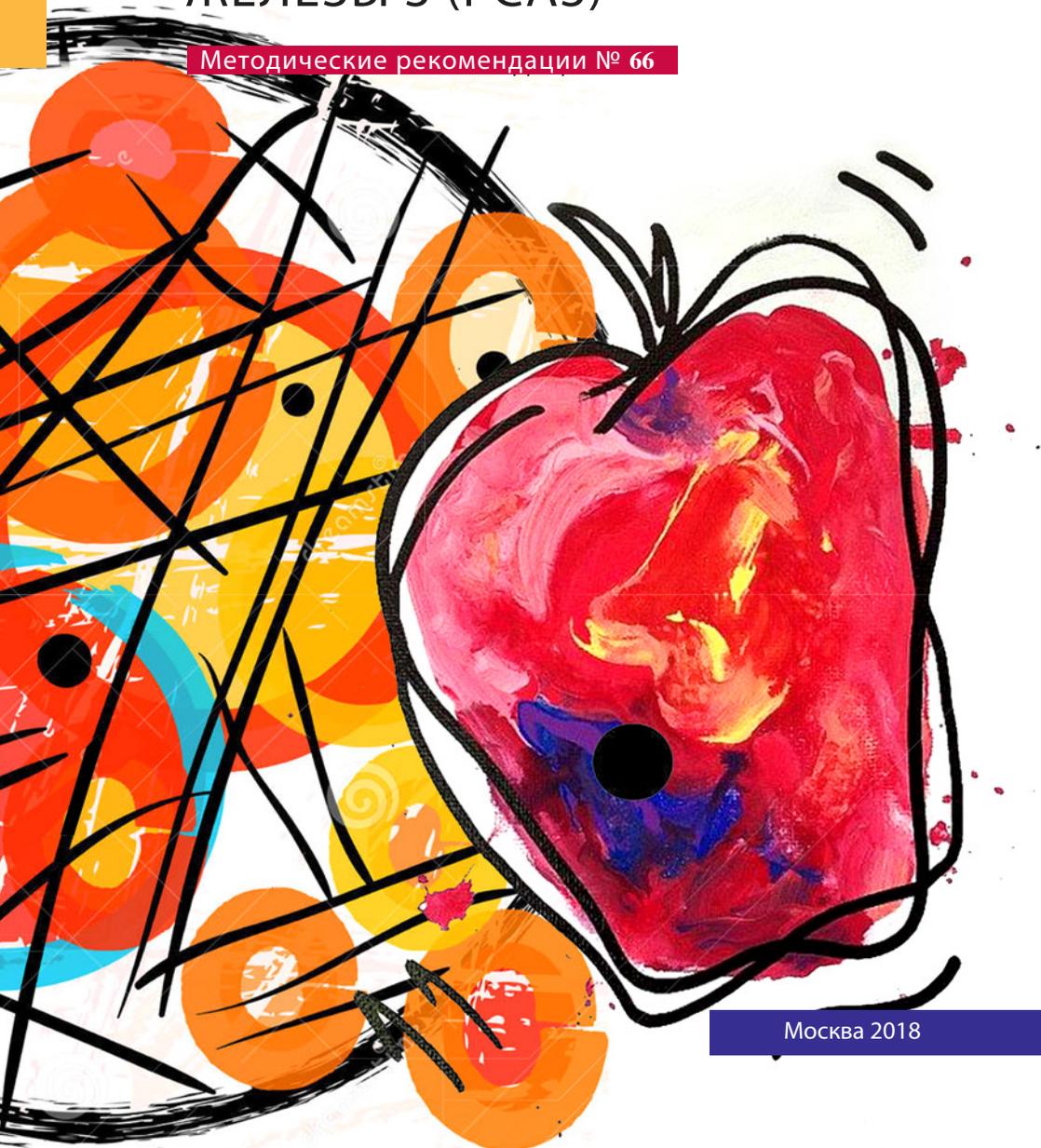


Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров, А.В. Сидоренков, А.О. Васильев

# СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 3 (РСА3)

Методические рекомендации № 66



Москва 2018

УДК 616.65-006.6-07

ББК 55.6

С 718

**Организация-разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Составители:** член-корреспондент РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич; доктор медицинских наук, профессор Говоров Александр Викторович; кандидат медицинских наук Сидоренков Александр Владимирович; кандидат медицинских наук Васильев Александр Олегович.

В данных методических рекомендациях отражены основные аспекты ранней диагностики рака предстательной железы, используя антиген рака простаты 3 (PSA3).

Данные методические рекомендации предназначены для практикующих врачей-урологов, онкоурологов, онкологов, ординаторов, обучающихся по специальности «урология», студентов медицинских вузов старших курсов.

**Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.**

Авторы несут персональную ответственность за представленные в методических рекомендациях данные.

ISBN 978-5-903018-62-8



© Коллектив авторов, 2018

© ИД «АБВ-пресс», 2018

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**  
**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный  
специалист по урологии  
Департамента  
здравоохранения города Москвы  
Пушкарь Дмитрий Юрьевич

« 25 » июня 2018 г.



**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 4

« / » 2018 г.



**Специфический антиген рака простаты 3 (РСА3)**

№ 66

Москва 2018

# СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 3 (РСАЗ)

Методические рекомендации № ??

Москва 2018

# Содержание

<b>Список сокращений</b> .....	5
<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1</b> Ген <i>PCSA3</i> и его продукты .....	9
<b>Глава 2</b> История изучения <i>PCSA3</i> .....	11
<b>Глава 3</b> Индекс <i>PCSA3</i> и выявляемость рака предстательной железы .....	13
<b>Глава 4</b> Пороговое значение <i>PCSA3</i> .....	16
<b>Глава 5</b> Чувствительность и специфичность <i>PCSA3</i> .....	17
<b>Глава 6</b> Показания к определению индекса <i>PCSA3</i> и биопсии предстательной железы .....	20
<b>Глава 7</b> <i>PCSA3</i> и активное наблюдение .....	23
<b>Заключение</b> Алгоритм обследования с использованием <i>PCSA3</i> .....	24
<b>Список литературы</b> .....	28

# Список сокращений

БПЖ — биопсия предстательной железы  
ДИ — доверительный интервал  
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
оПСА — общий простатический специфический антиген  
ОТ-ПЦР-РВ — обратная транскрипция, сопряженная с полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени  
ПЖ — предстательная железа  
ПРИ — пальцевое ректальное исследование  
ПСА — простатический специфический антиген  
РПЖ — рак предстательной железы  
свПСА — свободная фракция простатического специфического антигена  
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование  
%свПСА — процент свободной фракции простатического специфического антигена  
AUC — Area Under the Curve  
ERSPCRC 4 — European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator 4  
PCA3 — prostate cancer antigen 3  
PCPTRC 2.0 — Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0  
PHI — Prostate Health Index

# Введение

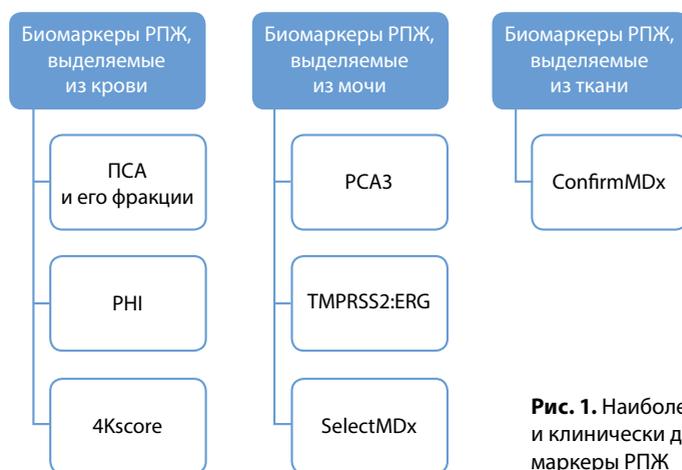
Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ), который на сегодняшний день занимает 2-е место среди причин смерти от злокачественных заболеваний у мужчин в Европе и в Северной Америке. В России отмечается неуклонный рост числа больных с впервые установленным диагнозом РПЖ: за последние 10 лет заболеваемость РПЖ на 100 тыс. населения возросла на 120,5 %. В последние годы вследствие активного внедрения в клиническую практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА), новых методов диагностики и скрининга РПЖ наблюдается тенденция к успешному лечению и мониторингованию РПЖ. В свою очередь, средний возраст больных с впервые выявленным заболеванием существенно снизился, что повлекло за собой увеличение процента выявления РПЖ на ранней стадии. К базовым методам диагностики и скрининга РПЖ относятся, прежде всего, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение в сыворотке крови уровня ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с последующим выполнением биопсии предстательной железы (БПЖ).

С началом «эры ПСА» этот метод зарекомендовал себя как наиболее точный в диагностике, стадировании и осуществлении динамического мониторинга РПЖ. Многими исследованиями показано, что у мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл РПЖ диагностируется только у каждого 4-го, а частота БПЖ, дающих отрицательный результат, составляет 70–80 %. Известно также, что ПСА — это не раковоспецифический маркер, а всего лишь органоспецифический, и его повышение может быть обусловлено другими заболеваниями предстательной железы (ПЖ) — доброкачественной гиперплазией ПЖ, острым или хроническим простатитом или различными манипуляциями на ПЖ (ПРИ, массаж, ТРУЗИ, эякуляция, острая задержка мочи, недавно перенесенная биопсия или другая операция на ПЖ и др.).

В настоящее время в клинической практике используют несколько форм ПСА, каждой из которых отводят определенную роль в диагностике РПЖ: общий ПСА (оПСА), свободный ПСА (свПСА), связанный ПСА. С целью повышения диагностической ценности оПСА, особенно в случае диагностического поиска ранних форм РПЖ, используют целый ряд индексов: отношение свПСА/оПСА (%свПСА), плотность ПСА, скорость прироста ПСА, уровень оПСА с учетом возраста и др. «Золотым стандартом» гистологической диагностики РПЖ является мультифокальная БПЖ под ультразвуковым контролем. Показаниями к БПЖ служат повышенный уровень ПСА, данные ПРИ и обнаружение гипоэхогенных зон в ткани ПЖ по данным ТРУЗИ. Одна из наиболее сложных задач

сегодня — определение показаний для выполнения повторной БПЖ при первичной биопсии, давшей отрицательный результат. Оптимальный срок проведения повторной биопсии не установлен. Его определяют на основании результатов патоморфологического исследования первичной БПЖ с учетом риска выявления РПЖ (высокий или быстро растущий уровень ПСА, изменения по данным ПРИ,отягощенный семейный анамнез и др.). С каждым годом появляется все больше новых онкомаркеров, в том числе и биомаркеров РПЖ. Это обусловлено прежде всего развитием науки, нанотехнологий, молекулярной биологии и генетики. К наиболее изученным новым маркерам относятся [-2]proPSA (незрелая форма ПСА или предшественник) и индекс здоровья простаты (Prostate Health Index, PHI), TMPRSS2:ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов *TMPRSS2* и *ERG*), специфический антиген рака простаты 3 (PSA3). Доказана роль ряда белков человеческого организма, таких как CD151, DIAPH3, Runx2 и многих других в ранней диагностике РПЖ, определении показаний к проведению повторной БПЖ и риска развития агрессивного РПЖ. Изучают антиген простатических стволовых клеток (PSCA), секретируемый белок ПЖ 94 (PSP 94), ранние антигены РПЖ (ЕСРА и ЕСРА-2), рецепторы активатора плазминогена урокиназы (uPA/uPAR), глутатион-S-трансферазу P1 (GSTP1). Среди предложенных методов ранней неинвазивной диагностики РПЖ к одним из наиболее перспективных относят тест-системы, основанные на количественном анализе РНК-продукта гена *PSA3*, гиперэкспрессия которого наблюдается при малигнизации тканей ПЖ.

За последние 2 года разработано и внедрено большое количество более точных тест-систем, которые среди прочих включают 4К-тест (4Kscore), MiPS (Mi-Prostate Score), SchLAP1, SelectMDx, ConfirmMDx, ELAVL1 и др. (рис. 1).



**Рис. 1.** Наиболее популярные и клинически доступные биомаркеры РПЖ

На основе PCA3 было разработано и валидизировано несколько номограмм и калькуляторов, включая PCPTRC 2.0 (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0). По мнению H. Dani и S. Loeb, использование подобной номограммы позволит избежать до 55 % «ненужных» БПЖ при пропущенных клинически значимых случаях РПЖ  $\leq 2$  %.

G. Lughezzani и соавт. с использованием таких критериев, как возраст, объем ПЖ, ПРИ, предшествовавшие БПЖ в анамнезе и РН1, разработали номограмму, которая превосходит базовое исследование с использованием только лишь одного оПСА. Внедрение РН1 в номограмму ERSPC-RC 4 (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator 4) улучшило прогнозирование клинически значимого РПЖ: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,78 против 0,72 ( $p = 0,04$ ).

Эффективность 4Kscore (оПСА, свПСА, интактный ПСА, каликреин человека 2, возраст, данные ПРИ, результат первичной БПЖ) была оценена в сравнении с некоторыми калькуляторами риска РПЖ, такими как PCPTRC 2.0 и ERSPC-RC 4. A. Borque-Fernando и соавт. установили, что вероятность обнаружения РПЖ значительно выше при использовании 4Kscore по сравнению с PCPTRC 2.0 и ERSPC-RC 4 ( $p \leq 0,022$ ).

Доступный для клинического применения тест MiPS был разработан для прогнозирования риска развития РПЖ. Этот тест включает данные оПСА сыворотки крови, PCA3 и TMPRSS2:ERG. Комбинация MiPS-PCPTRC позволяет избежать до 47 % «ненужных» БПЖ при пропущенных 1,0–2,3 % случаев РПЖ.

SelectMDx — еще один коммерчески доступный тест, основанный на анализе 2 генов мочи (*HOXC6* и *DLX1*), используемый для выявления РПЖ высокой степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)  $\geq 7$ ). Существующие рекомендации подразумевают его применение у пациентов, которым показана БПЖ или которые ранее имели отрицательные биопсии, несмотря на факторы риска РПЖ (изменения по данным ПРИ, наследственный фактор или высокий уровень оПСА). Данный тест был разработан L. Van Neste и соавт. и в последующем оценен в когорте из 386 пациентов. Авторами было показано, что до 42 % биопсий можно было бы избежать, при этом было бы пропущено 2 % случаев РПЖ с индексом Глисона  $\geq 7$ .

ConfirmMDx является тканевым биомаркером, в основе которого лежит метилирование ДНК и оценка 3 биомаркеров, ассоциированных с РПЖ, — GSTP1, APC и RASSF1. Данный маркер позволяет выявить клинически значимый РПЖ у пациентов с отрицательной БПЖ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ConfirmMDx прогнозирует риск обнаружения РПЖ при повторной БПЖ с вероятностью до 90 %.

ELAVL1 представляет собой РНК-связывающий белок, продуцируемый в различных тканях, в том числе в ПЖ; является независимым прогностическим биомаркером у больных РПЖ, показателем неблагоприятного фенотипа опухоли либо раннего рецидива ПСА после проведенного лечения.

## Глава 1

# Ген *PCSA3* и его продукты

Ген *PCSA3* расположен на хромосоме 9 в районе 9q21–22 и имеет размер 25 тыс. пар нуклеотидов. Этот ген состоит из 4 экзонов, которые содержат 7 сайтов полиаденилирования. На сегодняшний день описано несколько альтернативных изоформ зрелой мРНК, транскрибируемой на матрице гена *PCSA3*, и почти во всех изоформах отсутствует экзон 2. Наиболее часто в клетках экспрессируются изоформы, содержащие экзоны 1, 3, 4а либо 4б. Зрелая мРНК гена *PCSA3* имеет несколько открытых рамок считывания и большое количество стоп-кодонов. Анализ гипотетических полипептидов, кодируемых открытыми рамками считывания мРНК *PCSA3*, не выявил гомологий с описанными ранее белками. Все эти данные указывают на то, что *PCSA3* относится к некодирующим РНК, которые гиперэкспрессируются в тканях злокачественных опухолей ПЖ, а РНК-продукт этого гена присутствует в моче и эякуляте. В связи с этим количественный анализ мРНК гена *PCSA3* в моче стал использоваться для неинвазивной диагностики РПЖ.

Метод определения мРНК гена *PCSA3* в моче основан на определении уровня экспрессии *PCSA3* и уровня ПСА в клеточном осадке с помощью обратной транскрипции, сопряженной с полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Полученное значение *PCSA3* нормируют на число клеток ПЖ в анализируемом образце, определяемом, в свою очередь, по количеству мРНК гена *KLK3*, кодирующего белок ПСА (рис. 2). Индекс *PCSA3* рассчитывается по формуле:

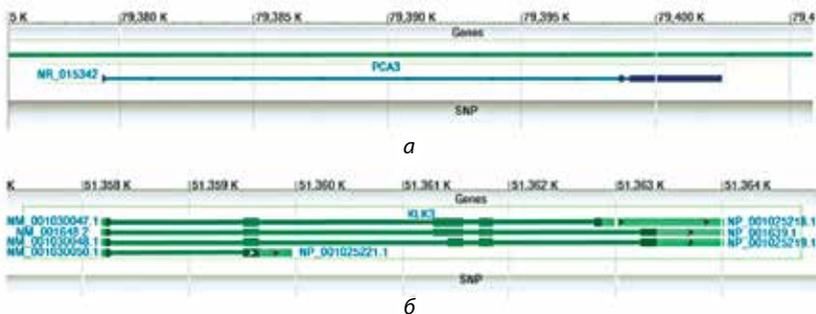
$$\text{Индекс } \text{PCSA3} = \frac{\text{Среднее } N_{\text{PCSA3}}}{\text{Среднее } N_{\text{KLK3}}} \times 10^3,$$

где  $N$  — относительное число копий мРНК *PCSA3* или *KLK3*.

$$N_{\text{PCSA3 (KLK3)}} = e^{\frac{b - Ct}{k}},$$

где  $Ct$  — значение порогового цикла;  $e$  — основание натурального логарифма;  $b$  и  $k$  — эмпирически определенные коэффициенты.

В настоящее время в клетках млекопитающих описано большое число разнообразных видов некодирующих РНК: транспортные РНК, рибосомальные РНК, малые ядерные и ядрышковые РНК, а также относительно недавно описанный класс,



**Рис. 2.** Структура генов *PCA3* (а) и *KLK3* (б)

объединяющий регуляторные молекулы, — малые интерферирующие РНК (микроРНК) и др. Доказано, что некоторые виды регуляторных РНК принимают активное участие в модуляции экспрессии большого числа белоккодирующих генов посредством регуляции транскрипции, сплайсинга, трансляции и дегградации соответствующих мРНК. Помимо этого уже известно, что уровень экспрессии некоторых регуляторных РНК может резко меняться при злокачественной трансформации. Например, некодирующая РНК PCGEM1, специфичная для эпителия ПЖ, экспрессируется на достаточно низком уровне в нормальных тканях и гиперэкспрессируется при РПЖ. Исследования функции PCGEM1 в клетке показали, что эта некодирующая РНК влияет на пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Не исключено, что и РНК гена *PCA3* играет аналогичную роль. Совсем недавно стало известно, что ген *PCA3* располагается в 6-м интроне другого гена *BMCC1/PRUNE2*, который транскрибируется в обратном по отношению к *PCA3* направлении. Этот ген кодирует белок, участвующий в регуляции пролиферации, апоптоза и опухолевой трансформации клеток ПЖ. Группа R.A. Clarke показала, что *BMCC1* гиперэкспрессирован в злокачественных тканях ПЖ, а обработка клеток аденокарциномы человека дигидротестостероном индуцирует повышение уровня экспрессии *BMCC1* и *PCA3*. В то же время M. Salagierski и соавт. не обнаружили изменения экспрессии *BMCC1* при РПЖ и наблюдали подавление экспрессии *BMCC1* при обработке клеток аденокарциномы человека дигидротестостероном. Тем не менее оба коллектива авторов предполагают, что *PCA3* может быть вовлечен в регуляцию экспрессии *BMCC1* с помощью регуляции локальной структуры хроматина, управления сплайсингом мРНК *BMCC1* или посредством других механизмов. Таким образом, функция *PCA3* пока остается неясной и требует дальнейших исследований.

## Глава 2

# История изучения РСА3

РСА3 был открыт в конце 1990-х годов в ходе совместной работы 2 исследовательских групп из Университета Рэдбаунд и госпиталя Джона Хопкинса. Сравнив транскриптомы нормальных и злокачественных тканей ПЖ с помощью дифференциального дисплея (DD), они обнаружили мРНК, уровень экспрессии которой в раковых клетках ПЖ более чем в 60 раз превышал уровень экспрессии в нормальных клетках ПЖ. мРНК получила название DD3 (Differential display code 3), а позже — РСА3 (prostate cancer antigen 3). М. J. Bussemakers считается основоположником и первооткрывателем гена *DD3*. На сегодняшний день известно уже о 3 поколениях систем диагностики, основанных на определении содержания мРНК гена РСА3 в моче или ее клеточном осадке. Полученное значение сопоставляют (нормируют) с числом клеток ПЖ в анализируемом образце, определяемым, в свою очередь, по количеству мРНК гена *KLK3*, кодирующего белок ПСА и экспрессирующегося исключительно в тканях ПЖ. Существующие системы диагностики РПЖ, основанные на количественном анализе уровня экспрессии РСА3, различаются по типу исследуемого материала и по способу оценки количества мРНК РСА3. В 1-й тест-системе суммарную клеточную РНК выделяли из клеточного осадка мочи, собранного центрифугированием. Полученную РНК использовали для реакции ОТ-ПЦР. Затем количество мРНК гена *РСА3* и *KLK3* определяли методом гибридизации продуктов ОТ-ПЦР. Эта система диагностики была апробирована J. V. de Kok и соавт. в 2002 г, когда одновременно с определением экспрессии РСА3 проводили гистологическое исследование биоптатов ПЖ. Исследование показало, что высокий уровень РСА3 в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ по результатам БПЖ. Метод диагностики РПЖ, разработанный компанией DiagnoCure Inc. (Канада) в 2004 г, был основан на определении уровня экспрессии РСА3 и *KLK3* в клеточном осадке с помощью ОТ-ПЦР-РВ. В ходе проведенного мультицентрового исследования, охватившего 517 пациентов, было показано, что высокий уровень РСА3 в моче пациента коррелирует с ростом вероятности обнаружения РПЖ, показана высокая специфичность и чувствительность теста.

В ноябре 2003 г. компания Gen-Probe Inc. (Сан-Диего, США) получила от DiagnoCure Inc. эксклюзивные права на определение РСА3 по всему миру. Gen-Probe Inc. вскоре разработала количественный анализ РСА3 3-го поколения — ProgenSA®. Отличительной чертой данного теста является определение уровня

экспрессии мРНК гена *РСА3* не в клеточном осадке, а непосредственно в 1-й порции мочи после массажа ПЖ; все дальнейшие биохимические процессы также проводятся в той же пробирке, куда первоначально собирали исследуемую мочу. В ходе проведенных в 2006–2008 гг. мультицентровых исследований, охвативших 1343 пациента, J. Groskopf и соавт. (2006), L.S. Marks и соавт. (2007), I.L. Deras и соавт. (2008) и A. Haese и соавт. (2008) установили достаточно убедительную корреляцию между гиперэкспрессией *РСА3* и РПЖ с чувствительностью теста 57 % и специфичностью 74,52 %. Эта система диагностики в 2007 г. была также апробирована в Голландии в ходе исследования, в котором приняли участие 534 пациента с уровнем ПСА 3–15 нг/мл. Одновременно с определением уровня экспрессии мРНК гена *РСА3* проводили гистологическое исследование ПЖ. Исследование показало, что высокий уровень *РСА3* в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ по результатам БПЖ.

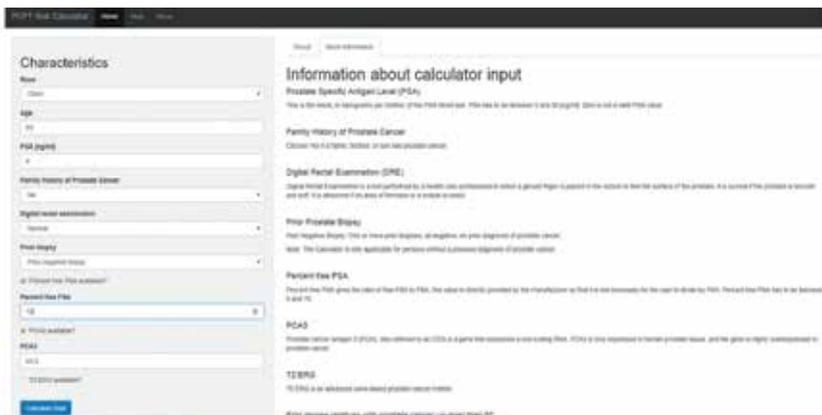
Условия сбора мочи, ее транспортировку и хранение активно исследовали разные группы ученых. Поскольку число клеток в моче относительно невелико, для увеличения их количества было предложено перед сбором мочи проводить ПРИ с массажем ПЖ. Позже несколько групп исследователей доказали, что длительный массаж проводить необязательно, его можно заменить 3 надавливаниями на каждую долю ПЖ; при этом происходит отслоение достаточного количества клеток для анализа, которые попадут в 1-ю порцию мочи пациента. В настоящее время доказано, что проведение массажа и его характер не влияют на конечную величину уровня экспрессии *РСА3*, а также чувствительность и специфичность этого метода диагностики; и около 80 % образцов мочи, собранных без предварительного массажа ПЖ, являются информативными. Тем не менее производители коммерческих тест-систем рекомендуют собирать биоматериал после массажа ПЖ в виде 3 надавливаний на каждую ее долю.

## Глава 3

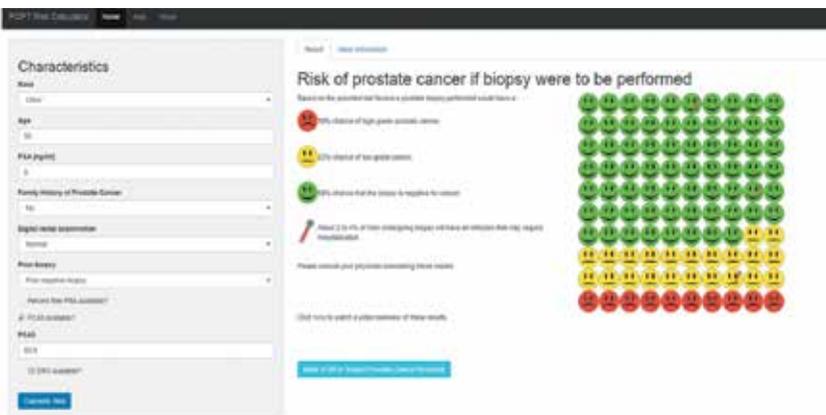
# Индекс РСА3 и выявляемость рака предстательной железы

Достоверно установлено, что уровень РСА3 является предиктором обнаружения злокачественной ткани ПЖ при первичной либо повторной БПЖ. РСА3 показал способность быть независимым предиктором РПЖ, использование которого возможно в комплексе с другими факторами риска РПЖ (возраст, уровень оПСА, данные ПРИ, объем ПЖ, результаты патогистологического заключения и др.). В 2008 г. M.P. van Gils и соавт. высказали предположение, что значение РСА3 может быть ассоциировано с более агрессивным РПЖ. Эта теория предполагает, что клетки агрессивных форм РПЖ изначально более инвазивны и могут легко проходить в просвет канальцев желез, особенно после ПРИ. В некоторых публикациях авторы также описали корреляцию между уровнем индекса РСА3 и баллами по шкале Глисона, что, в свою очередь, противоречит данным других публикаций, которые свидетельствуют об отсутствии таких закономерностей. M. Auprich и соавт. описали клиническую ценность РСА3 как предиктора агрессивности РПЖ, что может иметь важное значение при планировании радикальной простатэктомии. Несколькими авторами были сделаны выводы о корреляции между уровнем РСА3 и объемом опухолевого поражения ПЖ по данным патогистологического заключения после радикальной простатэктомии, прогностической ценности корреляции баллов РСА3 и клинически незначимого РПЖ. H. Van Poppel и соавт. в 2012 г. описали значительное коррелирующее превышение индекса РСА3 в группе больных со стадией Т3а—Т3b по сравнению с группой больных, перенесших радикальную простатэктомию, со стадией Т2а—Т3с. Данные различных публикаций о ценности уровня РСА3 в прогнозировании экстракапсулярного распространения опухоли противоречивы. В настоящее время РСА3 не включен в протокол активного наблюдения за большими РПЖ, в связи с этим планируются дальнейшие проспективные исследования в ближайшем будущем.

Учитывая тот факт, что РСА3 является важным независимым предиктором результатов БПЖ, РСА3 был включен в современные номограммы ранней диагностики РПЖ. На сегодня известно несколько номограмм, основанных на определении индекса РСА3, — это прежде всего калькулятор риска PCPTRC 2.0 и др. PCPTRC 2.0 доступен для использования, им может воспользоваться как специалист, так и сам пациент (рис. 3, 4).



**Рис. 3.** Калькулятор риска PCPTRC 2.0 (*Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0*)



**Рис. 4.** Калькулятор риска PCPTRC 2.0 (*Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0*)

Доступна сейчас для клинического применения и номограмма MiPS, которая была разработана для прогнозирования риска наличия РПЖ по результатам БПЖ. Этот тест включает данные оПСА сыворотки крови, PCA3 и TMPRSS2:ERG. В 2016 г. S.A. Tomlins и соавт. провели исследование по сравнительной оценке эффективности отдельных компонентов, входящих в состав теста MiPS и PCPTRC 2,0, в прогнозировании риска наличия РПЖ. В исследование было включено 1244 пациента, у которых анализ мочи был собран после ПРИ. Было показано, что тест MiPS в значительной степени превосходит оПСА и PCA3 (AUC 0,747;  $p < 0,001$ ), оПСА и TMPRSS2:ERG (AUC 0,729;  $p < 0,01$ ), а также оПСА (AUC 0,651;  $p < 0,001$ ) в качестве единственного

маркера РПЖ. Полученные данные были равноценны у пациентов с первичной и повторной БПЖ. Комбинация MiPS–PCPTRC 2.0 позволит избежать до 47 % «ненужных» биопсий при пропущенных 1,0–2,3 % случаев РПЖ.

Еще в 2013 г. J. Hansen и соавт. привели данные своего исследования, в которое вошли 692 мужчины, с построением IBX-номограммы, основанной на РСА3. Диагностическая точность увеличилась на 4,5–7,1 %, что было связано с включением РСА3. Авторы сделали вывод, что данная номограмма позволит избежать до 55 % «ненужных» БПЖ.

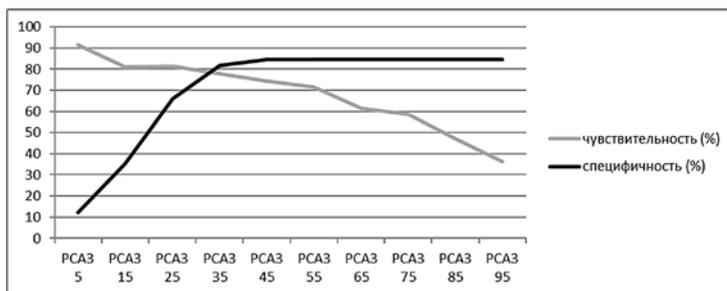
Первая графическая номограмма, основанная на РСА3, была опубликована еще в 2009 г. F.K. Chun и соавт. для определения показаний к выполнению первичной и повторной БПЖ. Из 809 включенных в исследование пациентов, обратившихся для выполнения БПЖ, у 276 (46 %) был верифицирован РПЖ. У пациентов с индексом РСА3  $\geq 35$  отмечали более высокий риск положительных биопсий: 66 % против 31 % ( $p < 0,001$ ). Аналогично риск был значительно выше при использовании порогового значения индекса РСА3 = 21: 62 % против 22 % ( $p < 0,001$ ). Исследователи создали номограммы в виде базовой модели (возраст, данные ПРИ, объем ПЖ и ОПСА) и дополнительных моделей, добавив РСА3 как непрерывную или бинарную переменную, используя пороговое значение РСА3  $\geq 35$  и  $\geq 21$ . Авторы сделали вывод, что модели с РСА3 показывают более высокие значения AUC ( $\geq 0,780$ ) по сравнению с базовой моделью (0,714), значительно улучшают диагностическую точность ( $\geq 71$  %, базовая модель — 66 %) в прогнозировании РПЖ.

## Глава 4

# Пороговое значение РСА3

Установленным пороговым значением современных тест-систем РСА3 в настоящее время считается 35 (рис. 5). А. Naese и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты большого популяционного исследования, проведенного в Европе на большой когорте больных, перенесших повторную БПЖ. В этом исследовании в 39 % случаев с индексом РСА3  $\geq 35$  был выявлен РПЖ по данным гистологического заключения и только в 22 % — с индексом РСА3  $< 35$  ( $p = 0,001$ ). F. Galasso и соавт. в 2010 г. опубликовали результаты итальянского мультицентрового исследования, в котором у 445 (48,2 %) пациентов было установлено значение индекса РСА3  $\geq 35$ , из них 105 пациентам была выполнена первичная или повторная БПЖ. Исследователи обнаружили, что у 27 (25,71 %) пациентов РПЖ не был выявлен по данным патогистологического заключения, у 37 (35,24 %) определена атипическая мелкоацинарная пролиферация либо простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, а у 41 (39,05 %) больного найдена аденокарцинома ПЖ. Среднее значение индекса РСА3 в группе отрицательных биопсий составило 54,9, в группе диагностированного РПЖ — 141,6, а в группе атипической мелкоацинарной пролиферации и простатической интраэпителиальной неоплазии значение индекса было промежуточным и составило 79,6. Пороговым значением индекса РСА3 было выбрано (вернее, подтверждено) 35.

И все же оптимальный пороговый уровень до последнего времени остается спорным. Некоторые публикации свидетельствуют о том, что пороговое значение 20–25 баллов может быть более предпочтительным, позволяющим улучшить диагностику РПЖ.



**Рис. 5.** Диаграмма определения порогового значения индекса РСА3 при использовании различных значений чувствительности и специфичности теста

## Глава 5

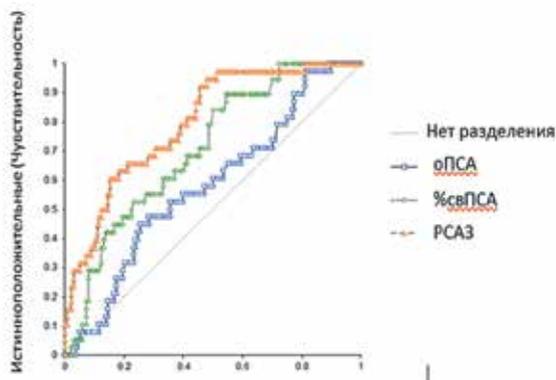
# Чувствительность и специфичность РСА3

Основные характеристики лабораторного теста — это его диагностическая чувствительность и специфичность. Вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни называется чувствительностью метода, а вероятность отрицательного результата в отсутствие болезни — его специфичностью. Чувствительный тест редко «пропускает» пациентов, у которых есть заболевание. Специфический тест, как правило, «не относит» здоровых людей к категории больных. Практически эти характеристики лабораторных тестов определяют на основании статистического анализа массивов результатов клинико-лабораторных исследований и математически характеризуют интегральное влияние патогномичности лабораторного показателя для определенной формы патологии. Идеальный тест имеет высокую чувствительность, высокую специфичность, положительную и отрицательную прогностическую значимость. Часто отмечается компромисс между чувствительностью и специфичностью, что характерно для тест-систем ПСА. Например, снижение порогового значения нормы для ПСА с 4 до 2 нг/мл ведет как к росту выявляемости РПЖ, так и к увеличению количества БПЖ у пациентов с отсутствием злокачественного поражения. По данным литературы, чувствительность тест-систем ПСА достаточно высока — 68,4–94,0 %, а специфичность достаточно низкая и составляет не более 44–57,9 %.

При апробации в 2002 г. тест-системы РСА3 первого поколения чувствительность теста РСА3 составила 67 %, специфичность — 83 %, что позволило сделать вывод о клинической перспективности нового диагностического теста. Компания Diagnostics Inc. в 2004 г. в Канаде провела мультицентровое исследование, которое включало 517 больных РПЖ. Чувствительность теста 2-го поколения, разработанного компанией Diagnostics Inc., составила 66 %, а специфичность — 89 %. Эти данные подтвердили высокую диагностическую ценность теста РСА3.

Gen-Probe Inc. с новой тест-системой 3-го поколения ProgenSA® провела в 2006–2008 гг. несколько мультицентровых исследований, охвативших 1343 пациента, в ходе которых была установлена достаточно убедительная корреляция между гиперэкспрессией РСА3 и РПЖ с чувствительностью теста 57 % и специфичностью 74,52 %. D. Schilling и соавт. в 2010 г. опубликовали данные своего исследования, в котором при чувствительности тест-системы РСА3 90 % специфич-

ность составила 36 %, отрицательная предсказательная ценность — 83 %, при этом AUC для РСА3 составила 0,81 против 0,61 для оПСА (рис. 6). По данным А. Ruffion и соавт. (2013), AUC для РСА3 составляет 0,73, 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,70–0,78; при пороговом значении индекса РСА3 = 35 чувствительность теста составляет 63 % при специфичности 72 % и точности 68 %. Аналогичные результаты были получены в так называемой серой зоне оПСА (4–10 нг/мл), AUC 0,736 (95 % ДИ 0,69–0,78). М.С. Gittelman и соавт. опубликовали результаты своего исследования со следующим выводом: с пороговым значением РСА3 = 25 при чувствительности тест-системы РСА3 77,5 % специфичность составила 57,1 %. Согласно результатам регрессионного логистического анализа, который учитывал, кроме индекса РСА3, возраст, расу, уровень оПСА, клиническую стадию, семейный анамнез РПЖ и количество предшествовавших отрицательных БПЖ, при чувствительности 90 % специфичность увеличилась на 22,6 % (за счет добавления РСА3).



**Рис. 6.** ROC-кривые чувствительности и специфичности теста РСА3, %свПСА и оПСА

В России на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» проведены клинические испытания наборов-реагентов под названием «Проста-Тест», предназначенных для выявления мРНК гена РСА3 и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР-РВ в 2 исполнениях: 1) «Проста-Тест-12» на 12 определений; 2) «Проста-Тест-24» на 24 определения (производитель – ООО «Тест-Ген», регистрационное удостоверение РЗН 2017/6537 от 04.12.2017). Целью работы было проанализировать результаты испытаний наборов-реагентов «Проста-Тест» для их внедрения в клинико-лабораторную практику в РФ. В качестве объектов клинического испытания было использовано 50 образцов клеточного осадка мочи (после ПРИ). В исследовании

участвовали мужчины в возрасте от 40 лет с наличием показаний к БПЖ. Ранее для валидации функциональных характеристик было исследовано 200 образцов клеточного осадка мочи с использованием наборов-реагентов «Проста-Тест». В результате проведенной работы были определены диагностические показатели, аналогичные полученным в данном исследовании (50 образцов). Таким образом, общий объем выборки составил 250 образцов. Все пациенты после отбора материала (клеточный осадок после ПРИ) перенесли трансректальную БПЖ. По данным патогистологического заключения, у 23 мужчин был выявлен РПЖ. Каждый из 50 образцов клеточного осадка был разделен на 2 порции – свежий клеточный осадок и клеточный осадок, фиксированный в среде для стабилизации и сохранения РНК. Из каждого образца клеточного осадка было проведено по 2 процедуры выделения РНК, которые были проанализированы с помощью наборов-реагентов в варианте исполнения «Проста-Тест-12» на 12 определений и наборов-реагентов «Проста-Тест-24» на 24 определения. Анализ и оценка результатов проведенных клинико-лабораторных испытаний медицинского изделия подтвердили соответствие качества наборов-реагентов, эффективность и безопасность его применения. По результатам статистической обработки полученных характеристик эффективности (ДИ – 90 %), диагностическая чувствительность тест-системы составила 68,4 %, диагностическая специфичность – 73,1 %, воспроизводимость результатов – 100 %. В процессе испытаний наборы продемонстрировали высокую надежность.

## Глава 6

# Показания к определению индекса РСА3 и биопсии предстательной железы

Биопсия ПЖ остается «золотым стандартом» гистологической диагностики РПЖ. Существующие протоколы скрининга РПЖ и обновленные показания для выполнения БПЖ (снижение порога возрастных норм ПСА и др.) способствуют назначению все возрастающего количества БПЖ, что, в свою очередь, привело к увеличению количества отрицательных результатов биопсий. В 1989 г. разработана и предложена секстантная БПЖ, при которой число ложноотрицательных биопсий составляет, по разным данным, от 31,5 до 45 %. Впоследствии множество исследований показало, что концепция увеличения количества точек при биопсии существенно улучшает диагностику РПЖ. G. Guichard и соавт. сообщили, что уровень обнаружения рака при 21-, 18-, 12- и 6-точечной биопсии составляет 42,5; 41,5; 38,7 и 31,7 % соответственно. Сегодня четко определены показания для выполнения повторной БПЖ — стойкое подозрение на РПЖ. При 2-й БПЖ частота выявления РПЖ варьирует от 10 до 35 %. После первичной БПЖ частота обнаружения РПЖ при 2, 3 и 4-й биопсии составляет 18, 17 и 14 % соответственно. В связи с этим очевидна необходимость внедрения новых чувствительных и специфичных маркеров РПЖ, позволяющих проводить диагностику РПЖ на ранних стадиях развития заболевания.

L.S. Marks и соавт. в 2007 г. впервые сообщили о результатах клинического исследования, посвященного изучению РСА3 и БПЖ. В исследовании приняли участие 233 пациента, перенесшие повторную БПЖ. Исследователи обнаружили значительное повышение диагностической значимости РСА3 по сравнению с ПСА (см. таблицу).

Вероятность наличия РПЖ в зависимости от порогового значения оПСА, %свПСА и РСА3

<b>Пороговое значение</b>	<b>Тест</b>	<b>Риск: % вероятности наличия РПЖ</b>
4,0 нг/мл 20 % 35 баллов	оПСА %свПСА РСА3	11,64 13,43 22,15
5,5 нг/мл 15 % 40 баллов	оПСА %свПСА РСА3	17,13 20,13 25,72
7,0 нг/мл 10 % 50 баллов	оПСА %свПСА РСА3	18,24 23,52 27,17
8,5 нг/мл 5 % 70 баллов	оПСА %свПСА РСА3	20,73 33,41 39,29

A. Haese и соавт. подтвердили эти данные в большом европейском исследовании, основанном на результатах повторных БПЖ и РСА3. В этом исследовании отмечено, что результаты биопсии были положительными у 39 % мужчин с индексом РСА3  $\geq 35$  баллов и у 22 % с индексом РСА3  $< 35$  ( $p = 0,0001$ ). Кроме того, значимость РСА3 превзошла %свПСА, а также были выявлены коррелирующие составляющие в отношении злокачественности, процента положительных точек и клинической стадии.

S.M. Aubin и соавт. опубликовали результаты крупного исследования REDUCE, в которое вошли 1072 мужчины с БПЖ, давшей отрицательный результат. Всем пациентам была выполнена повторная БПЖ через 2 и 4 года с определением индекса РСА3. Авторы отметили стойкую взаимосвязь между уровнем индекса РСА3 и риском обнаружения РПЖ в ближайшем будущем, а также степенью злокачественности опухоли.

Сегодня широко изучается возможность использования РСА3 непосредственно перед назначением первичной БПЖ. Например, A. de la Taille и соавт. изучили возможность использования РСА3 в мультицентровом исследовании на когорте 516 европейских пациентов с уровнем оПСА 2,5–10 нг/мл перед первичной БПЖ. АUC для РСА3 составила 0,76, для оПСА – 0,577 ( $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечено, что более высокие значения индекса РСА3 связаны в значительной степени с индексом Глисона  $\geq 7$  и с объемом пораженной ткани  $> 33$  %.

D. Hessels и соавт. в 2010 г. включили в исследование 336 мужчин, которым выполнялась БПЖ, с уровнем оПСА  $> 3$  нг/мл и изменениями ПЖ по данным ПРИ. Они устано-

вили, что медиана РСА3 в группе положительных БПЖ значительно превышала медиану в группе отрицательных (50 против 18;  $p < 0,0001$ ), АUC для РСА3 – 0,72, для оПСА – 0,65. Как и в предыдущих исследованиях, они не нашли значимой связи между РСА3 и объемом ПЖ. Однако они не обнаружили существенных различий в медиане индекса РСА3 между группами пациентов с индексом Глисона  $< 7$  и  $\geq 7$  ( $p = 0,622$ ).

Взаимосвязи между результатами БПЖ и индексом РСА3 также изучались в различных группах всего мира. Например, А. Ochiai и соавт. сообщили о 105 пациентах в азиатской популяции, которым выполнялась первичная либо повторная БПЖ на основании повышенного уровня оПСА и/или на основании данных ПРИ. Среднее значение РСА3 оказалось значительно выше в группе верифицированного РПЖ (59,5 против 14,2;  $p < 0,0001$ ). А. Adam с коллегами выполнили 105 южноафриканским мужчинам трансректальную БПЖ с определением уровня РСА3, при этом 81,9 % биопсий были первичными. Хотя РСА3 был значительно выше в группе мужчин с положительной БПЖ ( $p = 0,003$ ), ПСА превзошел РСА3 при ROC-анализе (0,844 против 0,705). В отличие от ПСА, РСА3 не был связан с объемом ПЖ, как и в предыдущих исследованиях; тем не менее также не выявлено корреляционной связи между РСА3 и степенью злокачественности по Глисона в этой популяционной группе.

## Глава 7

# РСА3 и активное наблюдение

Тактика активного наблюдения больных с РПЖ низкого и очень низкого риска активно используется с 1995 г. во многих ведущих специализированных учреждениях мира. Критерии РПЖ очень низкого риска определены J.I. Epstein и P.C. Walsh еще в 1994 г. и одобрены NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в 2010 г. К группе очень низкого риска относят пациентов со стадией T1c, индексом Глисона  $\leq 6$ , с 1 или 2 положительными биоптатами по данным БПЖ при условии поражения опухолью  $< 50$  % ткани любого биоптата. В группу низкого риска рекомендуется включать пациентов со стадией  $\leq T2a$ , оПСА  $< 10$  нг/мл, индексом Глисона  $\leq 6$ . Активное наблюдение предполагает регулярное определение уровня ПСА и проведение БПЖ — процедуры, вызывающей у пациента дискомфорт и имеющей определенный риск осложнений. В связи с этим необходимы альтернативные методы мониторинга за больными РПЖ. В качестве одного из методов активного наблюдения рассматривается определение РСА3.

В 2017 г. опубликованы результаты крупного исследования J.J. Tosoian и соавт., которое проводили на базе клиники Джона Хопкинса (США), включившего 1511 мужчин с очень низким или низким риском прогрессирования РПЖ. Программа активного наблюдения началась в 2007 г., включала определение оПСА и ПРИ каждые 6 мес, определение уровня РСА3 с помощью тест-системы ProgenSA® и магнитно-резонансной томографии (МРТ) ПЖ. Ежегодно всем пациентам выполняли БПЖ не менее чем через 6 мес после определения уровня РСА3 и МРТ ПЖ. Примечательно, что пациенты, которые изначально имели более высокие значения РСА3, были раньше других реклассифицированы в группу среднего или низкого риска (в зависимости от изначальной степени риска), и по данным патогистологического заключения после простатэктомии имели индекс Глисона 7. Статистическая обработка данных не продемонстрировала повышения значений РСА3 при местном распространении заболевания: AUC с РСА3 = 0,70 (ДИ 95 %), AUC без РСА3 = 0,74 (ДИ 95 %).

В еще одной публикации 2017 г. N. Perlis и соавт. включили в программу активного наблюдения когорту пациентов группы низкого риска с первичной БПЖ, давшей отрицательный результат. В исследовании участвовало 470 лиц за период с 2011 по 2016 г. Всем пациентам выполняли МРТ ПЖ, определяли уровень РСА3, оПСА, учитывали возраст, семейный анамнез и данные ПРИ. Исследователи сделали вывод, что ни у одного пациента с низкими значениями РСА3 и отрицательными данными МРТ ПЖ не был выявлен клинический значимый РПЖ со 100 % степенью вероятности ( $p < 0,0001$ ).

## Заключение

# Алгоритм обследования с использованием РСА3

Сегодня диагностика РПЖ становится все более и более независимой от одного маркера и «движется» в сторону интеграции оценки рисков с помощью других инструментов. Несмотря на многообразие новых неинвазивных и малоинвазивных методов ранней диагностики РПЖ, определение оПСА и %свПСА, а также ПРИ и ТРУЗИ с последующей трансректальной БПЖ остаются основными методами верификации РПЖ в повседневной практике уролога. Рутинное измерение уровня ПСА привело к увеличению количества выполняемых БПЖ. Снижение порога возрастных норм ПСА, в свою очередь, привело к увеличению числа «ненужных» БПЖ (к гипердиагностике клинически незначимого РПЖ). В настоящее время только у 35 % пациентов с уровнем оПСА 4–10 нг/мл удается выявлять РПЖ, а у 20–25 % мужчин имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. Очевидно, что ПСА как самостоятельный и единственный маркер имеет ограниченные диагностические возможности.

Описанные в литературе новые онкомаркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. Из всего многообразия одним из наиболее изученных и активно используемых биомаркеров является РСА3. Анализ литературы по данному вопросу позволяет утверждать, что РСА3 признан лучшим предиктором РПЖ при выполнении первичной либо повторной БПЖ по сравнению с оПСА. Некоторые публикации показали возможность использования индекса РСА3 при планировании первичной либо повторной БПЖ с построением номограмм рисков в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение РСА3 в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшить количество «ненужных» БПЖ.

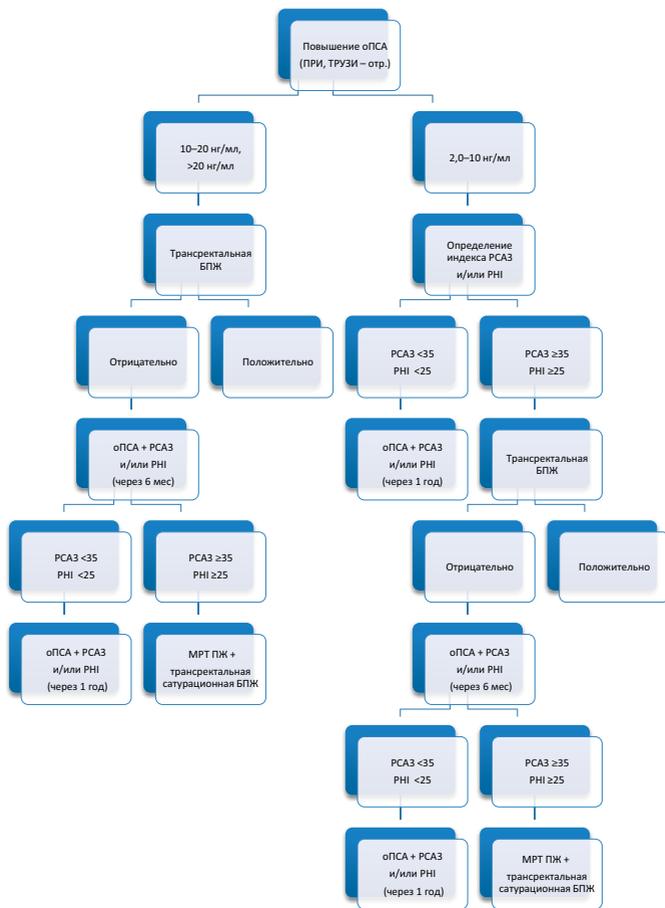
Несмотря на значительное число печатных работ в иностранной литературе, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четкого «руководства к действию» в этой области в России пока нет, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально. Не регламентированы оптимальные сроки и показания к определению индекса РСА3 после первичной БПЖ, к определению индекса РСА3 в рамках активного наблюдения группы клинически незначимого РПЖ. Не изучена возможность использования РСА3 вместе с индивидуальными

данными обследования пациента, РН1 и другими маркерами, а также многие другие нюансы.

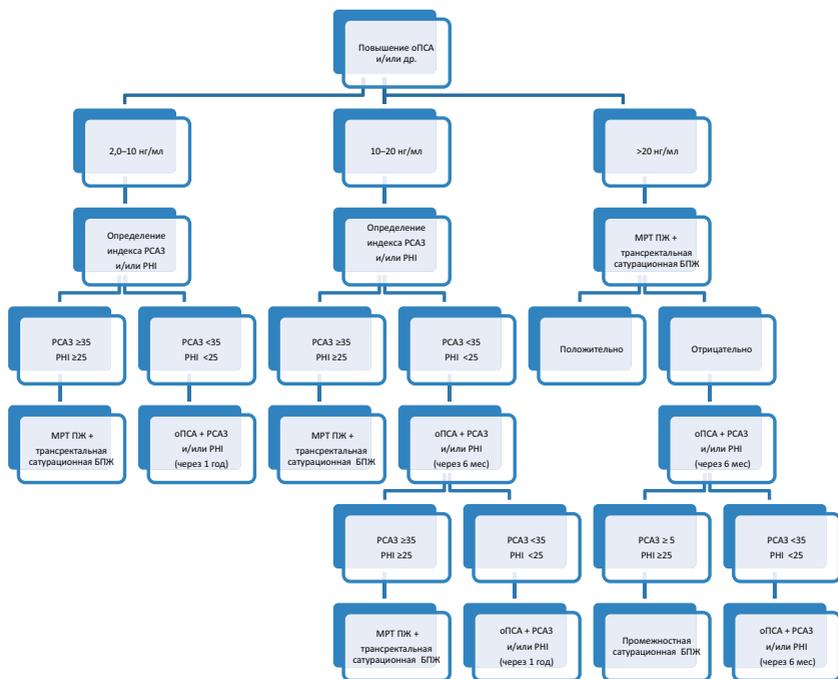
В РФ разработана и уже доступна для клинического использования тест-система для выявления мРНК гена *PSA3* и определения уровня его экспрессии методом двухстадийной ОТ-ПЦР-РВ («Проста-Тест», РЗН 2017/6537 от 04.12.2017). «Проста-Тест» дешевле западных аналогов, что может способствовать более активному использованию его в повседневной практике российскими врачами.

На основании данных мировой литературы и опыта клиники урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ») нами разработаны алгоритмы применения *PSA3* в 2 группах пациентов, различающихся в тактике обследования. К 1-й группе мы отнесли первичных пациентов с повышенным уровнем оПСА, отрицательными данными ПРИ и ТРУЗИ, не имеющих БПЖ в анамнезе, в возрасте 45–75 лет с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет. Учитывая доказанную клиническую ценность РН1 и доступность данного метода ранней диагностики РПЖ, мы решили включить РН1 в алгоритмы обследования. На основании клинической ситуации, доступности, предпочтений врача и пациента и ряда других факторов в каждом конкретном случае решение о выборе маркера должно приниматься индивидуально. Конечно же, наличие значений обоих маркеров (в идеале) в еще большей мере помогло бы правильно выбрать тактику обследования пациента. В алгоритмы мы также включили МРТ ПЖ, так как данный метод сегодня является стандартом обследования пациентов перед повторной БПЖ. На рис. 7 представлен алгоритм обследования данной категории пациентов с использованием *PSA3*.

Ко 2-й группе мы отнесли тех пациентов, которые перенесли 1 БПЖ, давшую отрицательный результат, с повышенным уровнем оПСА и/или подозрительными данными ПРИ, ТРУЗИ. На рис. 8 представлен алгоритм обследования данной категории пациентов с использованием *PSA3*.



**Рис. 7.** Алгоритм обследования первичных больных с повышенным уровнем оПСА. БПЖ – биопсия предстательной железы



**Рис. 8.** Алгоритм обследования больных с повышенным уровнем оПСА и первичной биопсией предстательной железы (БПЖ), давшей отрицательный результат

# Список литературы

1. Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. и др. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология 2016;(6):164–6.
2. Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы профилактики, диагностика и стадирование рака предстательной железы. Практическая онкология 2008;9(2):71–82.
3. Говоров А.В. Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2002. 17 с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, Г.В. Старинского, В.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2017. 236 с.
5. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 971 с.
6. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Биопсия предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 208 с.
7. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2015. 52 с.
8. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. и др. Промежностная сатурационная биопсия простаты. Урология 2014;(1):33–6.
9. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю. Диагностическая значимость [-2]pGpPSA и PNI (обзор литературы). Онкоурология 2014;10(4):87–95.
10. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. и др. Российская тест-система PCA3: первые результаты. Экспериментальная и клиническая урология 2014;(2):44–51.
11. Adam A., Engelbrecht M.J., Bornman M.S. et al. The role of the PCA3 assay in predicting prostate biopsy outcome in a South African setting. BJU Int 2011;108(11):1728–33.
12. Ahyai S.A., Graefen M., Steuber T. et al. Contemporary prostate cancer prevalence among T1c biopsy-referred men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. Eur Urol 2008;53(4):750–7.

13. Ankerst D.P., Groskopf J., Day J.R. et al. Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3. *J Urol* 2008;180(4):1303–8.
14. Applewhite J.C., Matlaga B.R., McCullough D.L. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168(2):500–3.
15. Aubin S.M., Reid J., Sarno M.J. et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol* 2010;184(5):1947–52.
16. Auprich M., Chun F.K., Ward J.F. et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011;59(1):96–105.
17. Auprich M., Haese A., Walz J. et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010;58(5):727–32.
18. Berger A.P., Gozzi C., Steiner H. et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004;171(4):1478–80.
19. Birnbaum J.K., Feng Z., Gulati R. et al. Projecting benefits and harms of novel cancer screening biomarkers: a study of PCA3 and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(4):677–82.
20. Borque-Fernando Á., Esteban-Escañó L.M., Rubio-Briones J. et al. A preliminary study of the ability of the 4Kscore test, the Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and the European Research Screening Prostate-Risk Calculator for predicting high-grade prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2016;40(3):155–63.
21. Bott L., Langley S., Hindley L., Montgomery B. Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. *BJU Int* 2009;103(5):701.
22. Bourdounis A., Papatouris A.G., Chrisofos M. et al. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. *Int Braz J Urol* 2010;36(6):665–8.
23. Bryant R.J., Sjoberg D.D., Vickers A.J. et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7):dju095.
24. Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W. et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59(23):5975–9.
25. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A multi-center study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol* 2011;185(5):1650–5.

26. Chun F.K., de la Taille A., van Poppel H. et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009;56(4):659–68.
27. Clarke R.A., Zhao Z., Guo A.Y. et al. New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression. *PLoS One* 2009;4(3):e4995.
28. Crawford E.D., Rove K.O., Trabulsi E.J. et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: A prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012;188(5):1726–31.
29. Day J.R., Jost M., Reynolds M.A. et al. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. *Cancer Lett* 2011;301:1–6.
30. De Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W. et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62(9):2695–8.
31. De la Taille A., Irani J., Graefen M. et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185(6):2119–25.
32. Deras L.L., Aubin S.M., Blase A. et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587–92.
33. Dani H., Loeb S. The role of prostate cancer biomarkers in undiagnosed men. *Curr Opin Urol* 2017;27(3):210–6.
34. Djavan B., Ravery V., Zlotta A. et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679–83.
35. Fernando A.B., Escaño L.M., Saiz G.S., Sanz L.A. Predictive models for biochemical recurrence of prostate cancer after local treatment. *Nomograms. Arch Esp Urol* 2012;65(1):39–50.
36. Ferro M., Lucarelli G., Bruzzese D. et al. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), prostate health index (phi) and sarcosine. *Anticancer Res* 2015;35(2):1017–23.
37. Foley R.W., Maweni R.M., Gorman L. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU Int* 2016;118(5):706–13.
38. Fradet Y., Saad F., Aprikian A. et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64(2):311–5.
39. Galasso F., Giannella R., Bruni P. et al. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82(1):5–9.

40. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J. et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol* 2013;190(1):64–9.
41. Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L. et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52(6):1089–95.
42. Guichard G., Larré S., Gallina A. et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430–5.
43. Haese A., de la Taille A., van Poppel H. et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081–8.
44. Hansen J., Auprich M., Ahyai S.A. et al. Initial prostate biopsy: Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013;63(2):201–9.
45. Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., Oort I. et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8–15.
46. Hessels D., van Gils M.P., van Hooij O. et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70(1):10–6.
47. Hessels D., Schalken J.A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6(5):255–61.
48. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71–5.
49. Hong Y.M., Lai F.C., Chon C.H. et al. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004;22:7–10.
50. Hori S.S., Lutz A.M., Paulmurugan R., Gambhir S.S. A model-based personalized cancer screening strategy for detecting early-stage tumors using blood-borne biomarkers. *Cancer Res* 2017;77(10):2570–84.
51. Khan M.A., Partin A.W., Rittenhouse H.G. et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003;170:723–6.
52. Laxman B., Morris D.S., Yu J., Siddiqui J. et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:645–9.
53. Lughezzani G., Lazzeri M., Haese A. Multicenter European external validation of a Prostate Health Index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Eur Urol* 2014;66:906–12.

54. Leitenberger A, Altwein J.E. Efficacy and discriminative ability of prostate-specific antigen as a tumor marker. *Eur Urol* 1990;17(1):12–6.
55. Marks L.S., Bostwick D.G. Prostate cancer specificity of PCA3 gene testing: examples from clinical practice. *Rev Urol* 2008;10(3):175–81.
56. Marks L.S., Fradet Y., Deras I.L. et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532–5.
57. Melling N., Taskin B., Hube-Magg C. et al. Cytoplasmic accumulation of ELAVL1 is an independent predictor of biochemical recurrence associated with genomic instability in prostate cancer. *Prostate* 2016;76(3):259–72.
58. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162–200.
59. Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A. et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804–9.
60. Ochiai A., Okihara K., Kamoi K. et al. Prostate cancer gene 3 urine assay for prostate cancer in Japanese men undergoing prostate biopsy. *Int J Urol* 2011;18:200–5.
61. Ouyang B., Bracken B., Burke B. et al. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:2508–13.
62. Pepe P., Aragona F. PCA3 score vs PSA free/total accuracy in prostate cancer diagnosis at repeat saturation biopsy. *Anticancer Res* 2011;31(12):4445–9.
63. Pepe P., Fraggetta F., Galia A., Aragona F. Is PCA3 score useful in preoperative staging of a single microfocus of prostate cancer diagnosed at saturation biopsy? *Urol Int* 2012;89(2):143–7.
64. Perlis N., Al-Kasab T., Ahmad A. et al. Defining a cohort of men who may not require repeat prostate biopsy based on PCA3 score and magnetic resonance imaging: the dual negative effect. *J Urol* 2017;pii:S0022–5347(17)77970–0.
65. Petrovics G., Zhang W., Makarem M. et al. Elevated expression of PCGEM1, a prostate-specific gene with cell growth-promoting function, is associated with high-risk prostate cancer patients. *Oncogene* 2004;23(2):605–11.
66. Ploussard G., Durand X., Xylinas E. et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:422–9.
67. Porpiglia F., Cantiello F., De Luca S. In-parallel comparative evaluation between multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer antigen 3 and the

- Prostate Health Index in predicting pathologically confirmed significant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *BJU Int* 2016;118:527–34.
68. Rigau M, Ortega I, Mir M.C. et al. A three-gene panel on urine increases PSA specificity in the detection of prostate cancer. *Prostate* 2011;71:1736–45.
  69. Robert G, Jannink S, Smit F et al. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2013;73(2):113–20.
  70. Ruffion A, Devonec M, Champetier D. et al. PCA3 and PCA3-based nomograms improve diagnostic accuracy in patients undergoing first prostate biopsy. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):17767–80.
  71. Russo G.I., Regis F, Castelli T. et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and four-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016;pii:S1558–7673(16)30368–8.
  72. Salagierski M, Schalken J.A. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187(3):795–801.
  73. Salagierski M, Mulders P, Schalken J.A. Predicting prostate biopsy outcome using a PCA3-based nomogram in a Polish cohort. *Anticancer Res* 2013;33:553–7.
  74. Salagierski M, Salagierski M, Verhaegh G.W. et al. Differential expression of PCA3 and its overlapping PRUNE2 transcript in prostate cancer. *Prostate* 2010;70(1):70–8.
  75. Salami S.S., Schmidt F, Laxman B. et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:566–71.
  76. Schilling D, Hennenlotter J, Munz M. et al. Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice. *Urol Int* 2010;85(2):159–65.
  77. Seisen T, Roupret M, Brault D. Accuracy of the Prostate Health Index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate* 2015;75:103–11.
  78. Széll M., Bata-Csörgo Z., Kemény L. The enigmatic world of mRNA-like ncRNAs: their role in human evolution and in human diseases. *Semin Cancer Biol* 2008;18(2):141–8.
  79. Stephan C., Jung K, Semjonow A. et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2013;59(1):280–8.

80. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
81. Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypr C. DD3 PCA3 RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46(2):182–6.
82. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J. et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol* 2016;70(1):45–53.
83. Tosoian J.J., Loeb S., Kettermann A. et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183:534–8.
84. Tosoian J.J., Trock B.J., Landis P. et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *Clin Oncol* 2011;29:2185–90.
85. Tosoian J.J., Patel H.D., Mamawala M. et al. Longitudinal assessment of urinary PCA3 for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):339–42.
86. Van Gils M.P., Hessels D., Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215–22.
87. Van Gils M.P., Hessels D., van Hooij O. et al. 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;3(3):939–43.



# Специфический антиген рака предстательной железы (РСА3)

Методические рекомендации №

*Редактор-корректор: М.Ю. Андрианова*

*Дизайн и верстка: Е.В. Степанова*

*Рисунок на обложке: М. Пушкарь*

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

ISBN 978-5-903018-62-8

