

© Е.С.Невинович, А.Г.Борискин, 2017

УДК 616.65-079.4 : 612.017

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-65-70

*Е.С. Невинович, А.Г. Борискин*

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*E.S. Nevirovich, A.G. Boriskin*

## NEW APPROACHES TO PRECLINICAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Department of urology with the course of urology and clinic Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить клиническую значимость использования простатспецифического антигена (ПСА), его фракций и индексов для раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин с уровнем общего ПСА (оПСА) в диапазоне 2–10 нг/мл при отрицательном пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 904 мужчин в возрасте 45–80 лет с оПСА от 2–10 нг/мл (по калибровке «Hybritech») и отрицательным результатом ПРИ. При морфологическом исследовании у 628 человек была выявлена ДГПЖ и у 276 – РПЖ. У всех больных проведено ультразвуковое исследование предстательной железы, определена концентрация ПСА, его фракций и индексов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При РПЖ относительная концентрация в сыворотке крови свободного ПСА была на 19% ниже, а абсолютное содержание [-2] проПСА – на 42% выше и показатель индекса здоровья простаты (ИЗП) – на 49% выше. При низких значениях оПСА РПЖ не был бы диагностирован у 9%, а при нормальных значениях – еще у 28% больных. Чувствительность метода при ПСА 4,0–10,0 нг/мл составляет 0,630, а специфичность – 0,519. оПСА, %свПСА были негативно, а [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП – позитивно коррелированы с суммой Глисона. Все показатели при II стадии РПЖ статистически значимо отличались от величин, характерных для I стадии заболевания. Однако для обычно используемых показателей – оПСА, свПСА и %свПСА различия не превышали 22–27%. Вместе с тем, [-2]проПСА, % [-2]проПСА и ИЗП при IIa стадии возрастали на 20–53%, а при IIb стадии – на 55–77%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наиболее информативными показателями для ранней диагностики РПЖ оказались ИЗП, [-2]проПСА. Определение ИЗП в динамике в рамках скрининга может существенно улучшить раннюю диагностику РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, простатспецифический антиген, индекс здоровья простаты, скрининг.

### ABSTRACT

**THE AIM:** to evaluate the clinical significance of the use of prostate-specific antigen (PSA) and its fractions and indexes for early detection of prostate cancer (PCA) in men with total PSA (tPSA) 2-10 ng/ml with a negative digital rectal examination (DRE). **MATERIALS AND METHODS.** It were examined 904 men aged 45-80 years with tPSA 2-10 ng/ml (Hybritech calibration) and a negative result DRE. Morphologic study of 628 people were identified benign prostatic hyperplasia (BPH) and 276 – PCA. All patients underwent ultrasound examination of the prostate, with determined total PSA (tPSA) concentration, its fractions and indexes. **RESULTS.** In PCA, the relative concentrations in the serum free PSA was 19% lower and the absolute content [-2]proPSA at 42% higher, and the prostate health index (PHI) – at 49% higher. At low values of tPSA for prostate cancer would not be diagnosed in 9%, and at normal values of – 28% of patients. The sensitivity of the method at tPSA of 4.0 to 10.0 ng/ml is 0,630 and specificity of 0,519. tPSA, %fPSA were negative, but [-2]proPSA, %[-2] proPSA and PHI is positively correlated with the Gleason sum. All indicators in stage 2 for PCA are significantly different from the values characteristic of stage 1 of the disease. Though, for commonly used metrics – tPSA, fPSA and %fPSA – differences did not exceed 22-27%. However, [-2] proPSA, %[-2]proPSA and PHI at stage 2a increased by 20-53%, and at stage 2b – by 55-77%. **CONCLUSION.** The most informative indicators for early diagnosis of PCA was PHI, [-2]proPSA. Determinations of PHI in the dynamics within the screening can substantially improve early diagnosis of PCA.

**Keywords:** prostate cancer, prostate specific antigen, prostate health index, screening.

### ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным новообразованием и занимает второе место среди

причин смерти от онкологических причин среди мужского населения [1, 2]. Согласно данным акад. В.И. Чиссова, прирост заболеваемости РПЖ в Российской Федерации за период 2000–2010 гг. составил 155 % [2].

Раннее выявление РПЖ в настоящее время основано, преимущественно, на положительном

Борискин А.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 8 (911) 211-09-80, e-mail: flounder@yandex.ru

результате пальцевого ректального исследования (ПРИ), данных трансректального ультразвукового сканирования (ТРУЗИ), исследовании уровня общего ПСА (оПСА), соотношении свободного ПСА к общему ПСА (%свПСА). Положительные результаты ПРИ и ТРУЗИ являются методами поздней диагностики, так как практически всегда выявляют местно-распространенную форму РПЖ и не способны диагностировать локализованные формы РПЖ. При этом положительная предсказательная ценность оПСА и %свПСА остается достаточно низкой, особенно у мужчин с уровнем оПСА 2–10 нг/мл (по калибровке Hybritech). По данным рандомизированных исследований, при уровне оПСА 2,1–4,0 нг/мл у 23,9–26,9 % пациентов обнаруживается РПЖ, при этом до 10 % приходится на агрессивные формы рака. При уровне 4,1–10,0 нг/мл РПЖ выявляют лишь в 31% случаев [3]. Также следует отметить, что определение только уровня оПСА и %свПСА малоинформативно в плане оценки степени агрессивности РПЖ [4, 5]. Поэтому поиск более чувствительного и специфичного лабораторного маркера РПЖ, который позволил бы значительно улучшить раннюю диагностику РПЖ и с большей определенностью выявить пациентов с агрессивными формами РПЖ, остается весьма актуальной задачей.

Большие надежды в плане ранней диагностики РПЖ возлагают на изоформу свободного ПСА – [-2]проПСА (п2ПСА) и его производную, процентное соотношение п2ПСА к свободному ПСА% [-2]проПСА (%п2ПСА). Изоформа проПСА была открыта в начале 2000 г., максимальная ее концентрация определяется в ткани периферической зоны предстательной железы, где наиболее часто выявляют агрессивные формы РПЖ [6]. Нативная форма проПСА содержит пролидерный пептид, состоящий из 7 аминокислотных остатков ([-7]проПСА). Также имеются формы с укороченными пролидерными пептидами, состоящие преимущественно из проПСА с пролидерным пептидом из 5 аминокислот ([-5]проПСА), 4 аминокислот ([-4]проПСА) и 2 аминокислот ([-2]проПСА).

Наибольшего внимания заслуживает [-2]проПСА, поскольку именно эту форму впервые обнаружили в экстрактах из опухолевой ткани, и она дает наиболее интенсивное окрашивание иммунохимическими красителями в тканях опухоли предстательной железы [7]. Кроме того, из всех обнаруженных форм проПСА [-2]проПСА является самой стабильной формой *in vitro* [8].

Также отдельного внимания заслуживает уточнение целесообразности клинического использо-

вания в скрининге РПЖ многофакторного подхода, заключающегося в совместном одномоментном использовании всей совокупности лабораторных маркеров РПЖ. На наш взгляд, особого внимания заслуживает изучение предсказательной ценности трехкомпонентного расчетного показателя, включающего в себя изоформу свободного ПСА – [-2]проПСА (п2ПСА), оПСА и свПСА – индекс здоровья простаты (Prostate Health Index) (ИЗП) = (п2ПСА/свПСА) × √оПСА [9].

*Цель исследования:* оценить клиническую значимость использования ПСА, его фракций и индексов для раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин с уровнем общего оПСА в диапазоне 2–10 нг/мл при отрицательном ПРИ.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2012 по 2015 год обследовали 904 мужчин с уровнем общего ПСА от 2 до 10 нг/мл (по калибровке «Hybritech») и отрицательным результатом ПРИ в возрасте от 45 до 80 лет. Критериями исключения было наличие острого или обострение хронического простатита, инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень общего ПСА.

После включения в исследование всем пациентам методом иммунохемилюминесцентного анализа («Beckman Coulter») определяли уровень общего ПСА, свободного ПСА (свПСА), п2ПСА в сыворотке крови, рассчитывали соотношение свПСА к оПСА (%свПСА) и %п2ПСА. Обязательным условием перед забором крови считали исключение всех возможных механических причин, приводящие к повышению уровня оПСА: ПРИ, ТРУЗИ, массаж предстательной железы за 7 дней, эякуляцию за 48 ч до взятия анализов крови. Всем пациентам выполнено МРТ малого таза с целью определения объема предстательной железы и объема опухоли предстательной железы, а также 12-точечная биопсия предстательной железы.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6,0» («StatSoft Inc.» США). При нормальном распределении изучаемого показателя рассчитывали значение среднего арифметического и его среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ), при несимметричном распределении – медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных пере-

менных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Для сравнения диагностической значимости изучаемых показателей проводили логистический анализ с определением чувствительности и специфичности, а также выполняли построение ROC-кривых. Нулевую гипотезу об отсутствии различий и связей (ошибка первого рода) отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При комплексном обследовании пациентов у 628 человек была выявлена ДГПЖ и у 276 – РПЖ. Средний возраст больных с РПЖ составил  $63,4 \pm 7,0$  лет, ДГПЖ –  $63,3 \pm 7,1$  года,  $p > 0,05$ . Результаты ПРИ при ДГПЖ и РПЖ не выявляли отклонений от нормы. При ТРУЗИ ПЖ у пациентов с ДГПЖ и РПЖ имела сходный объем:  $46,9 \pm 20,4$  мл и  $47,2 \pm 16,6$  мл соответственно,  $p = 0,855$ . У 102 человек установлена I стадия РПЖ, у 111 – IIa, у 63 – IIb. На рис. 1 представлен объем РПЖ в зависимости от стадии заболевания.

При IIa стадии объем опухоли был на 24% больше по сравнению с I стадией ( $p = 0,005$ , а при IIb стадии – на 38%,  $p = 0,0001$ ). В то же время, статистически значимых различий по объему РПЖ между IIa и IIb стадиями выявлено не было.

В табл. 1 представлены средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от основного заболевания предстательной железы.

Абсолютная концентрация свПСА в сыворотке крови статистически не различалась между больными с ДГПЖ и РПЖ. В то же время, доля свПСА от оПСА при РПЖ была на 19% ниже. Весьма показательными оказались различия в абсолютном содержании п2ПСА в сыворотке крови (на 42% выше при РПЖ) и ИЗП (на 49% выше при РПЖ).

Традиционным скрининговым биохимическим методом для выявления РПЖ остается определе-

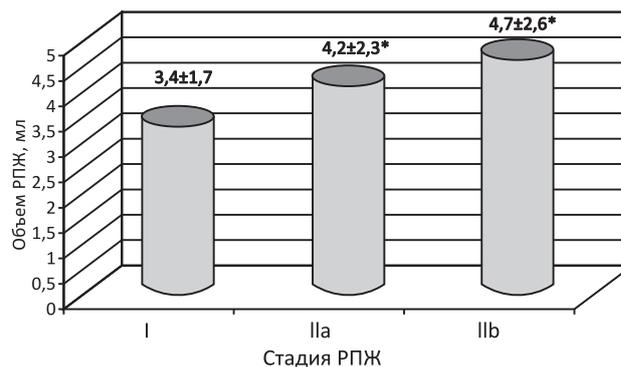


Рис. 1. Объем РПЖ в зависимости от стадии заболевания, см<sup>3</sup>.

ние оПСА. В табл. 2 приведено распределение пациентов в зависимости от уровня оПСА и основного заболевания предстательной железы.

Очевидно, что при низких значениях оПСА РПЖ не был бы диагностирован у 9%, а при нормальных значениях – еще у 28% больных. Даже если ориентироваться на концентрацию оПСА в пределах 4,0–10,0 нг/мл, то чувствительность метода составит 0,630, а специфичность – 0,519. Дополнительное определение свПСА не решает проблему диагностики: чувствительность 0,385, специфичность 0,740.

Важнейшим гистологическим показателем агрессивности морфологически подтвержденного РПЖ является сумма Глисона. В табл. 3 приведены результаты непараметрического корреляционного анализа между концентрациями ПСА, его фракций и индексов и суммой Глисона.

Среди исследуемых показателей свПСА не был взаимосвязан с суммой Глисона. В то же время, оПСА, %свПСА были негативно, а п2ПСА, %п2ПСА и ИЗП – позитивно коррелированы с суммой Глисона. Следует отметить, что наиболее значимые корреляции были выявлены для %п2ПСА и ИЗП.

В табл. 4 представлены средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от стадии РПЖ.

Все показатели при II стадии РПЖ статисти-

Таблица 1

### Средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от основного заболевания предстательной железы, Ме (интерквартильный размах)

Показатель	ДГПЖ, n=628	РПЖ, n=276	p
оПСА	4,37 (3,13; 5,77)	5,00 (4,02; 6,41)	0,0001
свПСА	0,605 (0,410; 0,900)	0,600 (0,410; 0,850)	0,277
%свПСА	15,05 (10,83; 20,25)	12,56 (8,80; 16,47)	0,0001
п2ПСА	10,87 (7,83; 15,55)	14,30 (10,61; 20,98)	0,0001
%п2ПСА	1,84 (1,39; 2,43)	2,47 (1,93; 3,17)	0,0001
ИЗП	37,01 (28,44; 49,61)	54,78 (42,55; 71,99)	0,0001

Таблица 2

**Распределение пациентов в зависимости от уровня оПСА и основного заболевания предстательной железы (точный метод Фишера:  $\chi^2=29,724$ ,  $p=0,0001$ )**

оПСА, нг/мл	ДГПЖ	РПЖ	Всего
<2,5	88 (90,72%)	9 (9,28%)	97
2,5–4,0	238 (71,90%)	93 (28,10%)	331
4,0–10,0	302 (63,45%)	174 (36,55%)	476
Всего	628	276	904

Таблица 3

**Результаты корреляционного анализа концентрации ПСА, его фракций и индексов с суммой Глисона**

Показатели	n	Rs	p
оПСА & Глисон	276	0,216	0,0002
свПСА & Глисон	276	-0,117	0,051
%свПСА & Глисон	276	-0,284	0,0001
п2ПСА & Глисон	276	0,312	0,0001
%п2ПСА & Глисон	276	0,585	0,0001
ИЗП & Глисон	276	0,623	0,0001

чески значимо отличались от величин, характерных для III стадии заболевания. Однако для обычно используемых показателей – оПСА, свПСА и %свПСА различия не превышали 22–27%, а свПСА статистически значимо была снижена на 17,5% только при IIa стадии РПЖ. Вместе с тем,

п2ПСА, %п2ПСА и ИЗП при IIa стадии возрастали на 20–53%, а при IIb стадии – на 55–77%.

На рис. 2. и в табл. 5 представлены результаты ROC-анализа для концентрации ПСА, его фракций и индексов.

Наиболее информативными показателями для диагностики РПЖ оказались ИЗП, а также [-2]проПСА, тогда как для ДГПЖ – %свПСА.

Для определения референтной величины ИЗП мы рассчитали показатели чувствительности и специфичности. При величине ИЗП 20 единиц чувствительность составил 0,986, а специфичность – 0,07; для 40 единиц – 0,786 и 0,568 соответственно; для 60 единиц – 0,417 и 0,866 соответственно. Очевидно, что при увеличении пороговой величины чувствительность снижается, а специфичность возрастает.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение распространенности РПЖ в РФ связано не только с увеличением удельного веса самого заболевания, но и с возможностями его диагностики. Так, удельный вес больных с данной патологией, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования увеличился с 6 до 23%. Однако впервые выявленный РПЖ в 38% соответствовал III стадии, а в 18% – IV стадии заболевания. Вряд ли можно считать успеш-

Таблица 4

**Средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от стадии РПЖ, Ме (интерквартильный размах)**

Показатель	I стадия, n=102	IIa стадия, n=111	IIb стадия, n=63
оПСА	4,63 (3,74; 5,67)	5,21 (4,00; 6,56)*	5,67 (4,48; 7,11)***
свПСА	0,655 (0,440; 0,980)	0,540 (0,360; 0,840)*	0,580 (0,420; 0,800)
%свПСА	15,17 (10,94; 19,40)	10,97 (8,15; 15,08)***	11,07 (8,19; 14,28)***
п2ПСА	12,03 (8,61; 17,22)	14,43 (10,82; 20,93)**	18,66 (12,72; 25,45)***
%п2ПСА	1,88 (1,53; 2,31)	2,75 (2,18; 3,41)***	3,07 (2,51; 4,37)***
ИЗП	39,22 (31,05; 50,57)	59,94 (49,64; 78,42)***	69,56 (59,88; 98,91)***

Статистическая значимость различий с I стадией \*  $p<0,01$ , \*\*  $p<0,001$ , \*\*\*  $p<0,0001$ .

Таблица 5

**Числовые результаты ROC-анализа для концентрации ПСА, его фракций и индексов**

Тестовая переменная	Площадь	Стандартная ошибка	p	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
оПСА	0,618	0,019	0,0001	0,580	0,656
свПСА	0,489	0,020	0,585	0,449	0,529
% свПСА	0,383	0,020	0,0001	0,343	0,422
[-2]проПСА	0,650	0,020	0,0001	0,611	0,688
% [-2]проПСА	0,696	0,019	0,0001	0,660	0,733
ИЗП	0,742	0,018	0,0001	0,708	0,777

Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5; значения «p» представлены с учетом непараметрического распределения показателей.

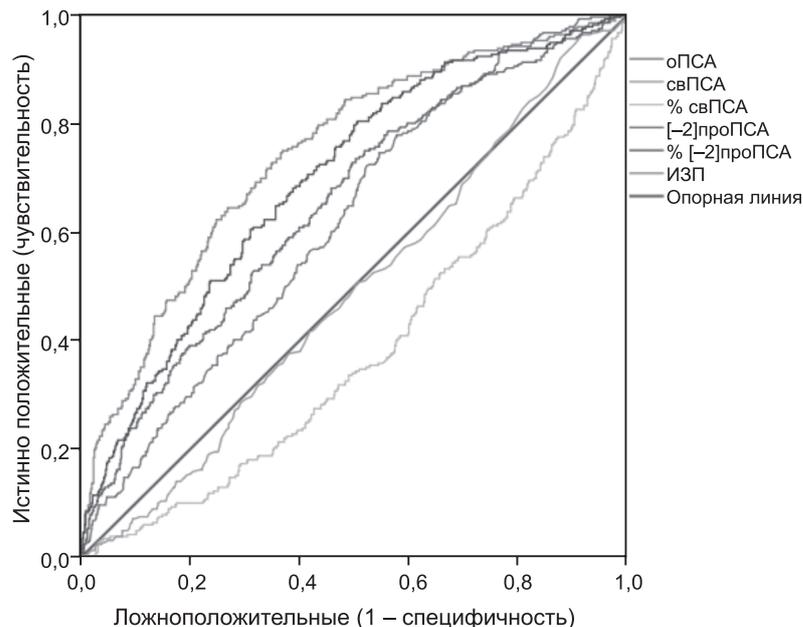


Рис. 2. Результаты ROC-анализа для концентрации ПСА, его фракций и индексов.

ной ситуацию, при которой правильный диагноз устанавливают только у каждого четвертого пациента. Неудивительно, что онкологическая смертность на первом году жизни после установления диагноза остается высокой и составляет 10% [10].

Американское онкологическое общество рекомендует проводить скрининг у мужчин для выявления РПЖ в следующих случаях [11]:

- В возрасте 50 лет со средним риском развития РПЖ и предполагаемой дополнительной продолжительностью жизни не менее 10 лет.
- В возрасте 45 лет с высоким риском развития РПЖ (афроамериканцы; наличие родственников первой степени – отец, брат или сын – у одного из которых РПЖ был выявлен в возрасте моложе 65 лет).
- В возрасте 40 лет при выявлении РПЖ в возрасте моложе 65 лет у более чем одного родственника первой степени.

Скрининг включает определение оПСА и ПРИ. Для пациентов с уровнем оПСА менее 2,5 нг/мл рекомендуется повторный скрининг 1 раз в 2 года, а при уровне 2,5–4,0 нг/мл – ежегодно.

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что, если скрининг проводить в соответствии с этими рекомендациями, то у 37% пациентов диагноз не будет установлен своевременно, и мы по-прежнему сможем выявлять только поздние стадии заболевания.

При сравнении диагностической ценности концентрации ПСА, его фракций и индексов мы отдаем предпочтение определению ИЗП. По ре-

зультатам ROC-анализа этот метод соответствует наибольшей площади под кривой (0,742). Кроме того, величина ИЗП прямо коррелирует с суммой Глисона ( $R_s=0,623$ ,  $p=0,0001$ ). Следовательно, по уровню ИЗП можно не только предполагать высокую вероятность РПЖ, но и проводить претестовую оценку ее злокачественности.

Наши данные соответствуют результатам отечественных и зарубежных исследований на эту тему [12–14].

Мы полагаем, что для улучшения ранней диагностики РПЖ целесообразно использовать следующий алгоритм использования ИЗП.

У мужчин в возрасте 40 лет (при выявлении РПЖ в возрасте моложе 65 лет у более чем одного родственника первой степени) при величине ИЗП 20–40 единиц проводить ПРИ и ТРУЗИ и определение ИЗП каждые 6 мес. Увеличение показателя более 40 единиц – показание для биопсии предстательной железы.

У мужчин в возрасте 45 лет с высоким риском развития РПЖ (афроамериканцы; наличие родственников первой степени – отец, брат или сын – у одного из которых РПЖ был выявлен в возрасте моложе 65 лет) при величине ИЗП 20–40 единиц проводить ПРИ и ТРУЗИ и определение ИЗП каждые 6 мес. Увеличение показателя более 60 единиц – показание для биопсии предстательной железы.

У мужчин в возрасте 50 лет со средним риском развития РПЖ и предполагаемой дополнительной продолжительностью жизни не менее 10 лет при

величине ИЗП 20–40 единиц проводить ПРИ и ТРУЗИ и определение ИЗП каждые 12 мес. Увеличение показателя более 60 единиц – показание для биопсии предстательной железы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение ИЗП является тестом, удовлетворяющим требования к скрининговым методикам выявления ранних стадий РПЖ. Его применение в соответствии с рекомендуемым алгоритмом позволит существенно улучшить выявляемость данной патологии, снизить количество необязательных биопсий. В перспективе использование ИЗП может способствовать изменению подходов к тактике лечения РПЖ и улучшению качества жизни и снижению смертности больных с данной онкопатологией.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Siegel R, Naishadman D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63 (1): 11-30
2. Чиссов ВИ, Русаков ИГ. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011; 2–3: 6–7 [Chissov VI, Rusakov IG. Zabolevaemost' rakom predstatel'noy zhelezy v Rossiyskoy Federacii. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologiya 2011; 2–3: 6–7]
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384 (9959): 2027-2035
4. Невирович ЕС, Яковенко АА, Румянцев АШ и др. Новые возможности в лабораторной диагностике рака предстательной железы. *Дальневосточный медицинский журнал* 2017; 1: 38-40 [Nevirovich ES, Jakovenko AA, Rumyantsev ASH i dr. Novye vozmozhnosti v laboratornoj diagnostike raka predstatel'noj zhelezy. *Dal'nevostochnyj medicinskiy zhurnal* 2017; 1: 38-40]
5. Невирович ЕС, Яковенко АА, Румянцев АШ и др. Клиническое применение индекса здоровья предстательной железы для раннего выявления рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего ПСА 2-10 нг/мл. *Врач* 2015; 6: 63-65 [Nevirovich ES, Jakovenko AA, Rumyantsev ASH et al. Klinicheskoe primeneniye indeksa zdorov'ya predstatel'noj zhelezy dlya rannego viyavleniya raka predstatel'noy zhelezy u muzhchin s urovnem obshhego PSA 2-10 ng/ml. *Vrach* 2015; 6: 63-65]
6. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. *Urology* 2003; 62 (1): 177-181
7. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61 (18): 6958-6963
8. Jansen FH, Roobol MJ, Jenster G et al. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009; 55 (3): 563-574
9. Le BV, Griffin CR, Loeb S et al. [-2] Proenzyme prostate

specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010; 183 (4): 1355-1359

10. Давыдов МИ, Аксель ЕМ ред. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, М., 2013: 232 с [Davydov MI, Aksel' EM, red. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012g. М.: FGBU «МНИОИ им. П.А. Герцена» Minzdrava Rossii, 2013: 232s]

11. Skolarus TA, Wolf AM, Nicole L. Erb NL et al. American Cancer Society Prostate Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (4): 225-249

12. Невирович ЕС, Аль-Шукри АС, Борискин АГ и др. Роль определения уровня устойчивых изоформ простатспецифического антигена и расчета индекса здоровья простаты в ранней диагностике рака предстательной железы. *Урологические ведомости* 2015; 5 (1): 21-22 [Nevirovich ES, Al'-Shukri AS, Boriskin AG i dr. Rol' opredeleniya urovnya ustoychivyyh izoform prostatspecificheskogo antigena i rascheta indeksa zdorov'ya prostaty v ranney diagnostike raka predstatel'noy zhelezy. *Urologicheskie vedomosti* 2015; 5 (1): 21-22]

13. Будылев СА, Невирович ЕС, Яковенко АА и др. Опыт применения безгазовой лапароскопии в урологии. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 5: 27 [Budylev SA, Nevirovich ES, Jakovenko AA et al. Opyt primeneniya bezgazovoy laparoskopii v urologii. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 5: 27]

14. Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM et al. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature. *Korean J Urol* 2014; 55 (7): 436-445

### Сведения об авторах:

Невирович Евгений Станиславович, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 8(911) 923-53-8, e-mail: nevirovich@gmail.com  
Evgeniy S. Nevirovich, MD, PhD  
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of urology with the course of urology and clinic Phone: (812) 338 6918, E-mail: bestv@bk.ru

Доц. Борискин Антон Геннадьевич, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 8(911) 211-09-80, e-mail: flounder@yandex.ru  
Associate Professor Anton G. Boriskin, MD, PhD  
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of urology with the course of urology and clinic. Phone: 8(911)2110980, e-mail: flounder@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 05.04.17 г.  
Принята в печать: 04.09.17 г.