

Современное представление о биомаркерах рака предстательной железы

С.В. Попов^{1,2}, Р.Г. Гусейнов^{1,2,3}, А.В. Васин⁴, К.В. Сивак^{1,5}, Е.В. Помешкин¹, В.В. Перепелица^{1,2}, Н.С. Буненков^{1,6,7}, Т.А. Леявина⁷

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴Институт биомедицинских систем и биотехнологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Николай Сергеевич Буненков bunenkov2006@gmail.com

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин и сопровождается высокими показателями смертности. Стандартные методы диагностики рака предстательной железы обладают ограниченными чувствительностью и специфичностью, часто проводятся ненужные биопсии, повышен риск гипердиагностики заболевания и чрезмерного лечения пациентов. В обзоре рассматриваются предложенные в последние годы диагностические и прогностические биологические маркеры рака предстательной железы. Анализируются теоретические основы применения новых биомаркеров. Приводятся характеристика и практическая значимость биомаркеров различных групп (иммуногистохимических, молекулярно-генетических, ассоциированных с простатическим специфическим антигеном, летучих органических метаболитов). Актуализируется необходимость дальнейших широкомасштабных научных исследований в области применения биомаркеров при раке предстательной железы, критериев их выбора и оценки. Внедрение в реальную клиническую практику современных диагностических и прогностических маркеров открывает новые возможности для улучшения диагностики рака предстательной железы, индивидуального определения прогноза заболевания и обоснования лечебной стратегии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, биопсия предстательной железы, диагностика, прогноз

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Васин А.В. и др. Современное представление о биомаркерах рака предстательной железы. Онкоурология 2023;19(4):148–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-148-157>

Current understanding of prostate cancer biomarkers

S.V. Popov^{1,2}, R.G. Guseynov^{1,2,3}, A.V. Vasin⁴, K.V. Sivak^{1,5}, E.V. Pomeskin¹, V.V. Perepelitsa^{1,2}, N.S. Bunenkov^{1,6,7}, T.A. Lelyavina⁷

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Saint Petersburg Medical and Social Institute; Let. A, 72 Kondratievskiy Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia;

³Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁴Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University; 29 Polytekhnicheskaya St., Saint Petersburg 195251, Russia;

⁵A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17 Professora Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁶I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁷V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Nikolay Sergeevich Bunenkov bunenkov2006@gmail.com

Worldwide, prostate cancer has remained one of the most common malignant neoplasms among men and it is accompanied by high mortality rates. Standard methods for diagnosing prostate cancer have limited sensitivity and specificity, unnecessary biopsies are often performed, and the risk of overdiagnosis of the disease and overtreatment of patients is high. The review considers diagnostic and prognostic biological markers of prostate cancer proposed in recent years. Theoretical foundations for the use of new biomarkers are analyzed. The characteristics and practical significance of biomarkers of various groups (immunohistochemical, molecular and genetic, prostate specific antigen-associated, volatile organic metabolites) are presented. The need for further large-scale scientific research in the field of biomarker application in prostate cancer, criteria for their selection and evaluation are described. The introduction of modern diagnostic and prognostic markers into real clinical practice opens up new opportunities for improvement of prostate cancer diagnosis, individual prognosis, and rationalization of treatment strategy.

Keywords: prostate cancer, biomarker, prostate biopsy, diagnostics, prognosis

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Vasin A.V. et al. Current understanding of prostate cancer biomarkers. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):148–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-148-157>

Введение

По данным онкологической базы GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано почти 1,4 млн новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) и 375 тыс. смертей от этой патологии. РПЖ является 2-м наиболее частым видом рака и 5-й основной причиной смерти от злокачественных новообразований среди мужчин [1]. В России в структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимает 2-е место после рака трахеи, бронхов и легкого; его доля составляет 15,1 % [2]. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в 2021 г. составил 36,75 случая на 100 тыс. населения, причем за 10-летний период отмечается прирост случаев заболевания на 17,22 % [2]. РПЖ отличается вариабельностью клинической картины — от вялотекущих и бессимптомных форм до агрессивных, быстро прогрессирующих фенотипов заболевания с высоким риском летального исхода [3].

В настоящее время диагностика РПЖ основывается на определении уровня в крови простатического специфического антигена (ПСА), данных трансректального пальцевого исследования (ТПИ) и лучевых методов обследования, а окончательный диагноз — на результатах биопсии [4]. В последние годы установлено, что в качестве диагностического и прогностического теста ПСА обладает ограниченными чувствительностью (60 %) и специфичностью (79 %), что нередко приводит к гипер- или гиподиагностике РПЖ, ненужным биопсиям, а также к агрессивному лечению пациентов, которые в этом не нуждаются [5]. Трудности гистологической верификации РПЖ обусловлены недостаточным для однозначного заключения объемом опухоли, полученным при биопсии; морфологическим сходством некоторых доброкачественных изменений или гистологических структур (например, куперовых желез) со злокачественными [6]. Кроме этого, биопсия является инвазивным, затратным и неприятным для па-

циентов методом с риском осложнений, ложноположительных и ложноотрицательных результатов [7].

Лечебная стратегия определяется формой РПЖ, что подчеркивает важность дифференциальной диагностики различных вариантов заболевания [4]. Если при локализованном или регионарном РПЖ 5-летняя выживаемость достигает 100 %, то в случае распространенного процесса на момент постановки диагноза этот показатель снижается до 30,1 % [8]. В связи с этим актуальным является поиск высокоспецифичных неинвазивных диагностических маркеров, по которым можно определить РПЖ на ранней стадии, стратифицировать пациентов по степени агрессивности рака, спрогнозировать возможное прогрессирование заболевания и выбрать оптимальное лечение.

В последние годы во многом благодаря развитию геномных технологий достигнут значительный прогресс в изучении новых биомаркеров РПЖ в различных биологических средах (моче, крови, тканях) [9–11]. Большинство современных биомаркеров представляют собой комплекс из нескольких маркеров, объединенных в формулу или под общим названием. Идеальный биомаркер должен соответствовать ряду характеристик: безопасное и легкое получение, предпочтительно неинвазивными методами; воспроизводимость; относительная дешевизна; высокая прогностическая ценность; низкий уровень ложноотрицательных результатов; высокие чувствительность и специфичность [9].

Цель исследования — изучить возможности применения современных биомаркеров для диагностики и оценки прогноза РПЖ.

Материалы и методы

В поисковых базах PubMed, Google Scholar, Springer, Elibrary был проведен поиск литературы на русском и английском языках, посвященной современным биомаркерам РПЖ, опубликованной за период

с 2020 по 2023 г. Поиск проводили по ключевым словам: рак предстательной железы, биомаркеры, биопсия предстательной железы, диагностика, прогноз, prostate cancer, biomarkers, prostate biopsy, diagnostics, prognosis. Критерии включения: ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, предоставляющие информацию о принципах диагностики и ведения контингента пациентов с РПЖ в реальной клинической практике. Критерии исключения: тезисы конференций, описания клинических случаев, письма в редакцию журналов, работы, опубликованные ранее 2020 г. В итоге в настоящий обзор включены 70 публикаций.

Результаты

Маркеры рака предстательной железы, ассоциированные с простатическим специфическим антигеном

Индекс здоровья предстательной железы

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, PHI) представляет собой числовой показатель, который включает оценку различных фракций ПСА (ПСА общий и свободный, [-2]про-ПСА) в сыворотке крови по формуле: $([-2]про-ПСА/ПСА свободный) \times \sqrt{ПСА общий}$. PHI позволяет предотвратить ненужные биопсии и обладает высокой специфичностью в выявлении клинически значимого РПЖ, а также в разграничении агрессивной и неагрессивной форм заболевания по сравнению с общим или свободным ПСА [12].

По данным метаанализа 60 исследований с включением более 14 тыс. пациентов, чувствительность и специфичность PHI в отношении ранней диагностики РПЖ составили 79,1 и 62,5 % соответственно [13]. При чувствительности 90 % показатель специфичности PHI (42,4 %) был в 5 раз выше, чем у общего ПСА (8,5 %), и в 2 раза выше, чем у свободного ПСА (20,3 %). Используя порог PHI >22,52 у мужчин с уровнем общего ПСА ≤ 20 нг/мл, в 32,1 % случаев можно было избежать биопсии предстательной железы (ПЖ).

В исследовании M. Ferro и соавт. продемонстрировано, что по способности прогнозировать положительный результат биопсии PHI значительно превосходит показатель Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) при этом наиболее достоверным пороговым значением является 42,7 [14]. В отношении идентификации клинически значимого РПЖ эффективность PHI сопоставима с системой PI-RADS.

Схожие результаты получены в работе J. Stejskal и соавт. Авторы проанализировали данные 395 мужчин, которым была запланирована биопсия ПЖ и проведена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) ПЖ с оценкой по критериям PI-RADS. Перед

биопсией ПЖ всем пациентам измеряли PHI. Добавление PHI к PI-RADS значительно повысило ($p = 0,007$) точность прогнозирования клинически значимого РПЖ [15].

В работе A.M. Nassir и H.F.M. Kamel продемонстрирована высокая прогностическая способность PHI и урокиназного активатора плазминогена для дифференциальной диагностики РПЖ, доброкачественной гиперплазии ПЖ и нормы при уровне общего ПСА 4–10 нг/мл ($p \leq 0,001$). PHI и урокиназный активатор плазминогена оказались независимыми предикторами отдаленных метастазов при РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 , а PHI – предиктором инвазии опухоли в лимфатические узлы ($p = 0,004$) [16].

В другом исследовании с участием 210 мужчин с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл и отрицательным результатом ТПИ показатель PHI оказался высокоточным предиктором РПЖ $\geq II$ степени по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) [17].

По данным проспективного исследования PROPHET (Prostate Cancer: Prostate Health Index Trial), применение PHI при чувствительности 90 % позволяет избежать биопсии ПЖ у мужчин без агрессивного рака с уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл примерно в 42 % случаев [18].

Тест 4Kscore

4Kscore – это комбинированный тест, предусматривающий оценку 4 показателей (ПСА общий, ПСА свободный, ПСА интактный и калликреин 2 (hK2)) совместно с результатами ТПИ и возрастом. Данные исследований свидетельствуют, что тест 4Kscore позволяет достоверно определить риск развития агрессивного РПЖ, при этом отличается существенно более высокой точностью, чем применение только ПСА, а также помогает персонифицировать тактику лечения пациента [19, 20]. На сегодняшний день 4Kscore, как и PHI, рекомендован мужчинам, которым ранее не проводилась биопсия ПЖ.

Метаанализ 9 исследований с включением 1689 пациентов с РПЖ показал, что результаты теста 4Kscore $< 7,5$ % соответствуют низкому риску развития агрессивного РПЖ, а пороговые значения от 7,5 до 10 % позволяют выявить пациентов с РПЖ высокой степени злокачественности [21]. Значения чувствительности, специфичности, отношения диагностических шансов и площади под кривой (AUC) для диагностической точности в 4 балла с 95 % доверительными интервалами (ДИ) составили 0,90 (95 % ДИ 0,86–0,92), 0,44 (95 % ДИ 0,36–0,52), 7 (95 % ДИ 5–8) и 0,81 (95 % ДИ 0,77–0,84) соответственно. По данным исследования A.S. Bhattu и соавт., пороговое значение теста 4Kscore, равное 7,5 %, позволило сократить число биопсий ПЖ на 32 % [22].

Было установлено, что диагностическая ценность теста 4Kscore повышается при сочетании с другими

диагностическими методами. Так, U.G. Falagario и соавт. показали, что тест 4Kscore в сочетании с мультипараметрической МРТ у мужчин с клиническим подозрением на РПЖ позволяет значимо сократить количество ненужных биопсий [23]. J.S. Wysock и соавт. выяснили, что диагностическая точность теста 4Kscore в сочетании с МРТ превосходит таковую при использовании генетического биомаркера SelectMDx [24]. P.E. Lonergan и соавт. в проспективном многоцентровом исследовании показали, что добавление микросеминопротеина β к шкале 4Kscore улучшает прогностическую значимость метода в отношении РПЖ \geq II степени по классификации ISUP и может быть использовано для обоснования решения о проведении биопсии [25].

Молекулярно-генетические маркеры

МикроРНК

Изучение микроРНК представляет собой инновационную область знаний, которая может быть использована в диагностике и лечении злокачественных новообразований различных локализаций, включая РПЖ [26]. МикроРНК – это одноцепочечные РНК длиной 21–25 нуклеотидов, которые регулируют транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов. Из-за высокой стабильности в биологических жидкостях организма, а также устойчивости к колебаниям физических и химических условий микроРНК представляют интерес в качестве биомаркеров РПЖ [27]. Доказано, что микроРНК связаны с такими процессами, как апоптоз, инвазия, метастазирование и пролиферация опухоли. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что идентификация микроРНК, определяемых в тканях, крови и моче больных, позволяет значительно улучшить диагностику РПЖ, проводить мониторинг заболевания и оценить прогрессирование патологического процесса [28]. Л.М. Забегина и соавт. для повышения диагностической значимости микроРНК предложили выделять мембранные внеклеточные нановезикулы, секретируемые клетками ПЖ [29].

Известно, что аномальная экспрессия микроРНК при злокачественных новообразованиях ассоциирована с различными механизмами, включая геномные мутации, эпигенетические нарушения, хромосомные аномалии и изменения биогенеза микроРНК [26]. Например, микроРНК miR-205 контролирует экспрессию сквалэнэпоксидазы – фермента пути биосинтеза холестерина, которая сверхэкспрессируется при распространенном РПЖ, что коррелирует с низкой выживаемостью пациентов. По мнению С. Kalogirou и соавт., сквалэнэпоксидаза может служить терапевтической мишенью при лечении распространенного РПЖ [30].

По данным D. Bautista-Sánchez и соавт., сверхэкспрессия miR-21, -221, -1290 и -375 ассоциирована

с ухудшением прогноза у пациентов с клинически значимым РПЖ [31].

В проспективном исследовании P. Gandellini и соавт. показано, что у пациентов с РПЖ низкого риска уровень экспрессии miR-511-5p, -598-3p и -199a-5p в сочетании с клинико-патологическими переменными является перспективным инструментом стратификации риска и может служить критерием отбора пациентов для активного наблюдения [32].

Tecm ExoDx Prostate (IntelliScore)

Основой теста ExoDx Prostate (EPI) является анализ микроРНК экзосом, выделенных из мочи. Тест оценивает риск (в диапазоне 1–100) наличия РПЖ высокой степени злокачественности у мужчин при уровне ПСА 2–10 нг/мл, которым планируется первоначальная биопсия [33]. Экзосомы представляют собой небольшие везикулы, содержащие клеточный материал исходной клетки, из которой они секретируются, и играющие роль межклеточных коммуникаций в норме и патологии путем переноса различных молекул (функциональные белки, метаболиты, нуклеиновые кислоты) в клетки-реципиенты [34].

Установлено, что биохимический состав экзосом, выделенных из плазмы или мочи больных РПЖ, отличается от такового у здоровых мужчин [34]. В последние годы стало известно, что экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, играют важную роль в прогрессировании патологического процесса, а именно в инвазии, подавлении противоопухолевого иммунитета, стимуляции неоангиогенеза и формировании отдаленных метастазов [35]. Следует отметить, что, в отличие от других тестов мочи на биомаркеры РПЖ, тест EPI не требует предваряющего ТПИ перед сбором мочи.

Тест EPI целесообразно оценивать в сочетании с результатами ПСА, мультипараметрической МРТ и другими диагностическими факторами, что может быть полезно при принятии решения о проведении биопсии в целях сокращения количества ненужных биопсий. R. Tutrone и соавт. изучили влияние оценки EPI на принятие клинических решений о биопсии по данным опроса 72 урологов, из которых 68 % респондентов сообщили, что оценка EPI существенно повлияла на их процесс принятия решений о биопсии [36]. Включение показателя EPI в процесс принятия решения привело к увеличению случаев выявления РПЖ высокой степени на 30 % по сравнению со стандартным обследованием.

Оценка эффективности теста EPI в условиях повторной биопсии ($n = 229$) показала, что показатель EPI превосходит калькулятор риска ERSPC (Европейского рандомизированного исследования РПЖ) и свободный ПСА в прогнозировании РПЖ высокой активности у мужчин с отрицательным результатом

предшествующей биопсии с чувствительностью 92 % при пороговом значении 15,6 и AUC 0,66 [37]. Таким образом, показатель EPI >5,6 указывает на повышенный риск развития высокоагрессивного РПЖ.

Несмотря на перспективность применения экзосом в диагностике РПЖ, сложными остаются некоторые методологические вопросы, в частности выделение везикул. Развитие современных технологий, в том числе нанотехнологий, позволяет предположить более широкое клиническое использование внеклеточных везикул в качестве жидких биомаркеров РПЖ в будущем [38].

Prolaris

Анализ Prolaris Molecular Score измеряет экспрессию 31 гена прогрессии клеточного цикла, связанного с прогрессированием рака, и выполняется на биопсийной ткани или образце ткани после радикальной простатэктомии [39]. Показатель теста варьирует от 0 до 10. При этом высокие значения указывают на более агрессивный РПЖ и коррелируют с высоким риском прогрессирования заболевания [33]. Увеличение на каждые 10 баллов в целом по тесту отражает удвоение уровня экспрессии генов, что предполагает повышение риска прогрессирования заболевания и трансформации в агрессивную опухоль в 2 раза.

Prolaris можно использовать для выбора тактики лечения пациента после положительного результата биопсии и радикальной простатэктомии, особенно у пациентов с РПЖ низкого или промежуточного риска [40]. Тест Prolaris у мужчин с недавно диагностированным РПЖ (для определения необходимости биопсии) оценивает риск смерти от РПЖ и метастазирования в течение 10 лет, тогда как тест Prolaris после простатэктомии анализирует вероятность биохимического рецидива заболевания в течение 10 лет [41].

Decipher

Decipher – это геномный анализ, который измеряет уровни экспрессии РНК 22 различных генов в биопсийной ткани. Тест Decipher рассчитывает вероятность отдаленных метастазов РПЖ в течение 5 лет после радикальной простатэктомии. Результат анализа оценивается от 0 до 1 балла, где показатель $\leq 0,6$ классифицируется как низкий риск метастазирования рака, а значения выше этого порога расцениваются как высокий риск агрессивной формы заболевания [42].

Для пациентов с низким и промежуточным риском РПЖ применение только Decipher и комбинации Decipher с индексом CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) позволило существенно увеличить точность прогнозирования неблагоприятного исхода после радикальной простатэктомии [43]. Схожие данные представили N.K. Jairath и соавт. по результатам систематического обзора 42 исследований с включением

30 407 пациентов, в которых изучалась способность Decipher прогнозировать рецидивы и метастазы у пациентов группы промежуточного риска, перенесших радикальную простатэктомию [44].

В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании NRG/RTOG 9601, в котором изучалась спасительная лучевая терапия с лечением бикалутамидом в течение 2 лет или без него, показатели Decipher по данным многопараметрического анализа с поправкой на клинические параметры были независимо связаны с отдаленными метастазами, смертностью от РПЖ и общей выживаемостью пациентов [45].

По данным J. Marascio и соавт., тестирование Decipher изменило лечебные рекомендации для 39 % пациентов с РПЖ после простатэктомии [46].

Tecm ConfirmMDx

ConfirmMDx представляет собой маркер гиперметилирования ДНК биопсийной ткани ПЖ, оценивающий гены *GSTP1*, *RASSF1* и *APC*, которые играют важную роль в развитии, прогрессировании и рецидивировании РПЖ [47]. Будучи способным выявить изменения метилирования ДНК в ключевых генах-супрессорах опухолей, тест ConfirmMDx показан при предыдущих отрицательных результатах биопсии для диагностики возможного скрытого РПЖ и позволяет избежать ненужных повторных биопсий [46].

Основными исследованиями, подтверждающими диагностическую эффективность ConfirmMDx, являются MATLOC и DOCUMENT [47–49]. Тест ConfirmMDx имеет чувствительность 68 % и специфичность 64 % при выявлении скрытого РПЖ на фоне отрицательного результата биопсии. Кроме этого, по сравнению с другими клинико-патологическими параметрами ConfirmMDx является независимым предиктором РПЖ и имеет отрицательную прогностическую ценность около 90 %, что позволяет снизить количество лишних биопсий ПЖ на 64 %.

Oncotype DX Genomic Prostate Score

Oncotype DX Genomic Prostate Score (Oncotype DX GPS) – геномный тест, основанный на измерении в биопсийном материале экспрессии микроРНК 17 генов, отвечающих за рост опухолевых клеток посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Количественная оценка Oncotype DX GPS по шкале от 0 до 100 объединяется с группами риска согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) для комплексной оценки риска. Тест Oncotype DX GPS позволяет оценить риск смерти от РПЖ и метастазирования в течение 10 лет, риск неблагоприятного течения заболевания, определяемый как сумма баллов по шкале Глисона $\geq 4 + 3$ или pT3+ после радикальной простатэктомии [41]. Пациенты

с промежуточным риском и результатом Oncotype DX GPS >40 имеют плохой прогноз и нуждаются в более агрессивной терапевтической тактике [50].

М. Covas Moschovas и соавт. ретроспективно оценили результаты теста Oncotype DX GPS у 749 пациентов после радикальной простатэктомии по поводу РПЖ. После поправки на клинические параметры Oncotype DX GPS оказался независимым предиктором экстрапростатического распространения опухоли и инвазии семенных пузырьков [51].

Простатический специфический мембранный антиген

Простатический специфический мембранный антиген (Prostate-specific membrane antigen, PSMA) представляет собой гликопротеин клеточной мембраны, содержащийся в нормальных эпителиальных клетках ПЖ. Уровень PSMA повышается при РПЖ, в том числе при гормонорезистентных опухолях и в метастатических очагах. На основе PSMA в настоящее время созданы радиофармацевтические препараты, например PSMA, меченный фтором-18 (^{18}F -PSMA). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ) на основе PSMA продемонстрировали большие возможности в визуализации РПЖ, особенно при стадировании первичного рака высокого риска, а также при диагностике рецидива заболевания [52]. Преимущества использования ^{18}F -PSMA связаны с тем, что препарат выводится через гепатобилиарную систему, а не с мочой, и имеет более длительный период полувыведения фтора-18 по сравнению с галлием.

Вместе с тем, по данным Т. Mauger и соавт., применение ^{68}Ga -PSMA-11 ПЭТ в комбинации с мультипараметрической МРТ позволяет повысить точность диагностики РПЖ у пациентов с отрицательным результатом предшествующей биопсии [53]. В другом исследовании продемонстрирована более высокая диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA по сравнению с определением риска РПЖ с помощью микроультразвука PRI-MUS [54]. ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA-11 позволяет установить диагноз РПЖ при низких значениях ПСА на ранних стадиях онкологического процесса и диагностировать скрытый биохимический рецидив заболевания даже у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином [55].

ProgenSA PCA3

Оценка специфического антигена РПЖ PCA3 (prostate cancer antigen 3) представляет собой биомаркерный молекулярный тест мочи после ТПИ, который позволяет определить необходимость в повторной биопсии ПЖ у пациента с отрицательным результатом предыдущей биопсии [56]. Анализ PCA3 количественно измеряет уровни микроРНК PCA3 и свободного ПСА, что позволяет оценить риск РПЖ. PCA3 пред-

ставляет собой некодирующую микроРНК, экспрессия которой в злокачественных клетках ПЖ в 60–100 раз выше, чем в доброкачественных. Установлено, что пороговое значение PCA3 <25 ассоциировано с низким риском развития РПЖ и более низкой вероятностью положительного результата биопсии.

Чаще всего тест ProgenSA PCA3 рекомендуется для использования у мужчин с отрицательным результатом предшествующей биопсии, однако в литературе есть информация о высокой прогностической ценности данного метода у мужчин, ожидающих первой биопсии [57].

D. Lee и соавт. изучили диагностическую точность теста PCA3 для диагностики РПЖ при первичной и повторной биопсии на основе метаанализа 54 исследований. Тест PCA3 имел чувствительность 0,71 и специфичность 0,68, суммарная AUC составила 0,75. Анализ не выявил различий в показателях между группами с начальной и повторной биопсией. Однако авторы отмечают высокую неоднородность исследований, что частично связано с разными пороговыми значениями, которые использовались в данных работах (в 31 из 54 исследований пороговое значение равнялось 35) [58].

MyProstateScore

MyProstateScore (MPS), ранее называвшийся Mi-Prostate Score (MiPS), представляет собой неинвазивный тест, в котором используется комбинация 3 биомаркеров: слияния генов *T2:ERG*, *PCA3* и сывороточного ПСА. Для анализа MPS требуется образец мочи после ТПИ. Тест предназначен для оценки индивидуального риска клинически значимого РПЖ и оценивается в диапазоне от 0 до 100 [42]. Увеличение количества баллов связано с повышением вероятности выявления РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 . По данным В. Jiao и соавт., использование MPS в качестве инструмента для принятия решения о проведении биопсии оказалось более рентабельным, чем выполнение МРТ или назначение биопсии при неопределенном уровне ПСА [59].

В исследовании J.J. Tosoian и соавт. пороговое значение MPS, равное 10, продемонстрировало чувствительность 97 %, при этом отрицательная прогностическая ценность для РПЖ по классификации ISUP $\geq \text{II}$ степени оценена в 98 % [60]. Кроме этого, тестирование MPS предотвратило бы 387 (33 %) ненужных биопсий. В более позднем исследовании этих же авторов продемонстрировано, что значение MPS коррелирует с показателем PI-RADS ($p < 0,001$), при этом пороговое значение MPS ≤ 25 предотвратило бы 39 % биопсий в популяции PI-RADS 3 [61].

M. Sessine и соавт. изучили информативность MPS у мужчин с отрицательным результатом биопсии в анамнезе [62]. Использование порогового значения MPS ≤ 15 позволило бы избежать 21 % биопсий

со 100 % отрицательным прогностическим значением, тогда как показатель $MPS \leq 40$ позволил бы избежать 67 % биопсий с 95 % отрицательным прогностическим значением.

Летучие органические метаболиты

Перспективным подходом к диагностике рака различных локализаций является метаболомика, основанная на выявлении эндогенных летучих органических метаболитов, биосинтезируемых различными метаболическими путями, в биологических жидкостях – моче, слюне, выдыхаемом воздухе [63]. С современных позиций метаболомика дополняет геномику, транскриптомику и протеомику, поскольку отражает изменения генетической регуляции, биохимической активности и метаболических реакций, которые участвуют в развитии и прогрессировании опухолевого процесса [64]. Злокачественная трансформация клеток приводит к высвобождению летучих органических соединений в биологических жидкостях, что можно использовать в диагностических целях. Исследования метаболических изменений, связанных с РПЖ, продемонстрировали снижение содержания цитратов и полиаминов, увеличение содержания холина, глицерофосфолипидов, лактата, а также изменение метаболизма аминокислот, синтеза и окисления жирных кислот [65]. Сочетание метаболомики с другими диагностическими методами может быть чрезвычайно ценным для классификации и скрининга рака, а также при активном наблюдении за пациентами [66].

Большинство исследований, посвященных изучению летучих органических метаболитов при РПЖ, было выполнено в моче, так как она содержит соединения, поступающие непосредственно из ПЖ, и не имеет гистогематических барьеров [66]. A.R. Lima и соавт. предложили панель из 10 мочевых биомаркеров для диагностики РПЖ с более высоким уровнем точности, чем тест на ПСА [65]. Разработанная модель биомаркеров с чувствительностью от 67 до 89 %, специфичностью от 74 до 89 %, точностью от 73 до 86 % и AUC выше 0,8 позволила провести дифференциальную диагностику РПЖ и доброкачественных изменений.

Ряд исследований посвящен сенсорному анализу мочи с помощью электронного носа (eNoses), что по-

зволяет отличить пациентов с РПЖ от здоровых лиц. A. Filianoti и соавт. изучили образцы мочи 133 пациентов с РПЖ и 139 здоровых мужчин с помощью электронного носа (Суганосе С320). Метод продемонстрировал чувствительность 82,7 %, специфичность 88,5 %, положительную прогностическую ценность 87,3 % и отрицательную прогностическую ценность 84,2 % [67]. Схожие данные были получены в других исследованиях [68, 69]. В проспективном пилотном исследовании C.G. Waltman и соавт. показана высокая диагностическая эффективность анализа профиля летучих соединений в выдыхаемом воздухе с помощью электронного носа в отношении РПЖ [70].

Несмотря на то что анализ летучих метаболитов представляется перспективным методом диагностики РПЖ, на сегодняшний день надежность применения данных биомаркеров остается дискуссионным вопросом, поскольку в исследованиях предложено множество летучих метаболитов с различными критериями их оценки, что требует стандартизации метода [64].

Заключение

Современная парадигма ведения пациентов с РПЖ, наряду с ранним выявлением заболевания, предполагает индивидуальное прогнозирование исхода в соответствии с принципами пациент-ориентированной модели медицины. Биомаркеры РПЖ, рассмотренные в данной статье, позволяют определить необходимость биопсии, особенно у пациентов с уровнем ПСА в «серой зоне» (4,0–10,0 нг/мл), что позволяет избежать лишних биопсий и стратифицировать риск заболевания. Такой подход способствует предотвращению чрезмерного лечения больных РПЖ с низким уровнем риска и дает возможность своевременной коррекции лечения у пациентов с высоким риском. В большинстве публикаций предлагается использовать новые биомаркеры в сочетании со стандартными методами скрининга ПСА РПЖ, что позволит избежать гипер- и гиподиагностики заболевания. Дальнейшие исследования целесообразно направить на уточнение показаний к применению биомаркеров и стандартизации методов их оценки. Более широкое применение новых биомаркеров РПЖ делает возможным персонализированное лечение мужчин с данным заболеванием, что позволит повысить качество лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Dudka I., Thyssel E., Lundquist K. et al. Comprehensive metabolomics analysis of prostate cancer tissue in relation to tumor aggressiveness and TMPRSS2-ERG fusion status. *BMC Cancer* 2020;20(1):437. DOI: 10.1186/s12885-020-06908-z
- Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. 2021. 124 с. Prostate cancer. Clinical guidelines. 2021. 124 p. (In Russ.).
- Lima A.R., Pinto J., Amaro F. et al. Advances and Perspectives in prostate cancer biomarker discovery in the last 5 years through tissue and urine metabolomics. *Metabolites* 2021;11(3):181. DOI: 10.3390/metabo11030181
- Магруппов Б.А., Инояттов У.Н. Морфологическая характеристика рака предстательной железы и его оценка по шкале Глисона. *Вестник экстренной медицины* 2020;13(4):50–7. Magrupov B.A., Inoyatov U.N. Morphological characteristics of prostate cancer and its assessment by the Gleason scale. *Vestnik ekstremnoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine* 2020;13(4):50–7. (In Russ.).
- Lee S., Ku J.Y., Kang B.J. et al. Unique urinary metabolic feature for the determination of bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma. *Metabolites* 2021;11(9):591. DOI: 10.3390/metabo11090591
- Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- Lahoud R.M., O’Shea A., El-Mouhayyar C. et al. Tumour markers and their utility in abdominal and pelvic malignancies. *Clin Radiol* 2021;76(2):99–107. DOI: 10.1016/j.crad.2020.07.033
- Абоян И.А., Федотова Е.Н., Шевченко А.Н. и др. Современные биомаркеры рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине 2021;8(4):96–108. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10 Aboian I.A., Fedotova E.N., Shevchenko A.N. et al. Current biomarkers of prostate cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2021;8(4):96–108. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10
- Li C.Y., Chen C.Y., An J.H. et al. Normal basal epithelial cells stimulate the migration and invasion of prostate cancer cell RM-1 by TGF- β 1/STAT3 axis *in vitro*. *Cancer Manag Res* 2021;13:3685–97. DOI: 10.2147/CMAR.S303122
- Agnello L., Vidali M., Giglio R.V. et al. Prostate health index (PHI) as a reliable biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(8):1261–77. DOI: 10.1515/cclm-2022-0354
- Othman H., Yamin A.H.A., Isa N.M. et al. Diagnostic performance of prostate health index (PHI) in predicting prostate cancer on prostate biopsy. *Malays J Pathol* 2020;42(2): 209–14.
- Ferro M., Crocetto F., Bruzzese D. et al. Prostate health index and multiparametric MRI: partners in crime fighting overdiagnosis and overtreatment in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4723. DOI: 10.3390/cancers13184723
- Stejskal J., Adamcová V., Záleský M. et al. The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World J Urol* 2021;39(6):1889–95. DOI: 10.1007/s00345-020-03397-4
- Nassir A.M., Kamel H.F.M. Explication of the roles of prostate health index (PHI) and urokinase plasminogen activator (uPA) as diagnostic and predictor tools for prostate cancer in equivocal PSA range of 4–10 ng/mL. *Saudi J Biol Sci* 2020;27(8):1975–84. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.04.004
- Barisiene M., Bakavicius A., Stanciute D. et al. Prostate health index and prostate health index density as diagnostic tools for improved prostate cancer detection. *Biomed Res Int* 2020;2020: 9872146. DOI: 10.1155/2020/9872146
- Ito K., Yokomizo A., Tokunaga S. et al. Diagnostic impacts of clinical laboratory based p2PSA indexes on any grade, Gleason grade group 2 or greater, or 3 or greater prostate cancer and prostate specific antigen below 10 ng/mL. *J Urol* 2020;203(1):83–91. DOI: 10.1097/JU.0000000000000495
- Rasmussen M., Fredsøe J., Tin A.L. et al. Independent validation of a pre-specified four-kallikrein marker model for prediction of adverse pathology and biochemical recurrence. *Br J Cancer* 2022;126(7):1004–9. DOI: 10.1038/s41416-021-01661-x
- Fredsøe J., Rasmussen M., Tin A.L. et al. Predicting Grade group 2 or higher cancer at prostate biopsy by 4Kscore in blood and uCaP microRNA model in urine. *Sci Rep* 2022;12(1):15193. DOI: 10.1038/s41598-022-19460-6
- Mi C., Bai L., Yang Y. et al. 4Kscore diagnostic value in patients with high-grade prostate cancer using cutoff values of 7.5 % to 10 %: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2021;39(6):366.e1–10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.001
- Bhattu A.S., Zappala S.M., Parekh D.J., Punnen S. A 4Kscore cut-off of 7.5 % for prostate biopsy decisions provides high sensitivity and negative predictive value for significant prostate cancer. *Urology* 2021;148:53–8. DOI: 10.1016/j.urology.2020.11.008
- Falagarino U.G., Martini A., Wajswol E. et al. Avoiding unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and biopsies: negative and positive predictive value of MRI according to prostate-specific antigen density, 4Kscore and risk calculators. *Eur Urol Oncol* 2020;3(5):700–4. DOI: 10.1016/j.euo.2019.08.015
- Wysock J.S., Becher E., Persily J. et al. Concordance and performance of 4Kscore and SelectMDx for informing decision to perform prostate biopsy and detection of prostate cancer. *Urology* 2020;141:119–24. DOI: 10.1016/j.urology.2020.02.032
- Lonergan P.E., Vertosick E.A., Assel M. et al. Prospective validation of microseminoprotein- β added to the 4Kscore in predicting high-grade prostate cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int* 2021;128(2):218–24. DOI: 10.1111/bju.15320
- Sharma P.C., Gupta A. MicroRNAs: potential biomarkers for diagnosis and prognosis of different cancers. *Transl Cancer Res* 2020;9(9):5798–818. DOI: 10.21037/tcr-20-1294
- Mugoni V., Ciani Y., Nardella C., Demichelis F. Circulating RNAs in prostate cancer patients. *Cancer Lett* 2022;524:57–69. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.10.011
- Долотказин Д.Р., Шкурников М.Ю., Алексеев Б.Я. Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология* 2020;16(4):172–80. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180 Dolotkazhin D.R., Shkurnikov M.Yu., Alekseev B.Ya. The role of miRNA in the diagnosis of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):172–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180
- Забегина Л.М., Никифорова Н.С., Назарова И.В. и др. Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы. *Онкоурология* 2021;17(4):65–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75 Zabegina L.M., Nikiforova N.S., Nazarova I.V. et al. Analysis of miRNAs in the PSMA-positive fraction of plasma nano-sized extracellular vesicles in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):65–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75

30. Kalogirou C., Linxweiler J., Schmucker P. et al. MiR-205-driven downregulation of cholesterol biosynthesis through SQLE-inhibition identifies therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. *Nat Commun* 2021;12(1):5066. DOI: 10.1038/s41467-021-25325-9
31. Bautista-Sánchez D., Arriaga-Canon C., Pedroza-Torres A. et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;20:409–20. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.03.003
32. Gandellini P., Ciniselli C.M., Rancati T. et al. Prediction of grade reclassification of prostate cancer patients on active surveillance through the combination of a three-miRNA signature and selected clinical variables. *Cancers* 2021;13(10):2433. DOI: 10.3390/cancers13102433
33. Saltman A., Zegar J., Haj-Hamed M. et al. Prostate cancer biomarkers and multiparametric MRI: is there a role for both in prostate cancer management? *Ther Adv Urol* 2021;13:1756287221997186. DOI: 10.1177/1756287221997186
34. Gurung S., Perocheau D., Touramanidou L., Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal* 2021;19(1):47. DOI: 10.1186/s12964-021-00730-1
35. Yu W., Hurley J., Roberts D. et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges. *Ann Oncol* 2021;32(4):466–77. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.074
36. Tutrone R., Donovan M.J., Torkler P. et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate (IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(4):607–14. DOI: 10.1038/s41391-020-0237-z
37. McKiernan J., Noerholm M., Tadigotla V. et al. A urine-based exosomal gene expression test stratifies risk of high-grade prostate cancer in men with prior negative prostate biopsy undergoing repeat biopsy. *BMC Urol* 2020;20:138. DOI: 10.1186/s12894-020-00712-4
38. Ramirez-Garrastacho M., Bajo-Santos C., Line A. et al. Extracellular vesicles as a source of prostate cancer biomarkers in liquid biopsies: a decade of research. *Br J Cancer* 2022;126(3):331–50. DOI: 10.1038/s41416-021-01610-8
39. Luca B.A., Moulton V., Ellis C. et al. Convergence of prognostic gene signatures suggests underlying mechanisms of human prostate cancer progression. *Genes* 2020;11:802. DOI: 10.3390/genes11070802
40. Canter D.J., Freedland S., Rajamani S. et al. Analysis of the prognostic utility of the cell cycle progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with definitive therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:102–7. DOI: 10.1038/s41391-019-0159-9
41. National Comprehensive Cancer Network. *Prostate Cancer* (Version 2.2021). (2021) [electronic resource]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (last accessed 18 April 2023).
42. Farha M.W., Salami S.S. Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Ther Adv Urol* 2022;14:17562872221103988. DOI: 10.1177/17562872221103988
43. Herlemann A., Huang H.C., Alam R. et al. Decipher identifies men with otherwise clinically favorable-intermediate risk disease who may not be good candidates for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):136–43. DOI: 10.1038/s41391-019-0167-9
44. Jairath N.K., Dal Pra A., Vince R.Jr. et al. A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.021
45. Feng F.Y., Sandler H.M., Huang H.C. et al. Transcriptome profiling of NRG oncology/RTOG 9601: validation of a prognostic genomic classifier in salvage radiotherapy prostate cancer patients from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38(6):276. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.276
46. Marascio J., Spratt D.E., Zhang J. et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(2):295–302. DOI: 10.1038/s41391-019-0185-7
47. Koliadenko V., Wilanowski T. Additional functions of selected proteins involved in DNA repair. *Free Radic Biol Med* 2020;146:1–15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.010
48. Uhr A., Glick L., Gomella L.G. An overview of biomarkers in the diagnosis and management of prostate cancer. *Can J Urol* 2020;27(S3):24–7.
49. Matuszczak M., Schalken J.A., Salagierski M. Prostate cancer liquid biopsy biomarkers' clinical utility in diagnosis and prognosis. *Cancers* 2021;13:3373. DOI: 10.3390/cancers13133373
50. Cullen J., Kuo H.C., Shan J. et al. The 17-Gene Genomic Prostate Score Test as a predictor of outcomes in men with unfavorable intermediate risk prostate cancer. *Urology* 2020;143:103–11. DOI: 10.1016/j.urology.2020.05.045
51. Covas Moschovas M., Chew C., Bhat S. et al. Association between Oncotype DX Genomic Prostate Score and adverse tumor pathology after radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2022;8(2):418–24. DOI: 10.1016/j.euf.2021.03.015
52. Foley R.W., Redman S.L., Graham R.N. et al. Fluorine-18 labelled prostate-specific membrane antigen (PSMA)-1007 positron-emission tomography-computed tomography: normal patterns, pearls, and pitfalls. *Clin Radiol* 2020;75(12):903–13. DOI: 10.1016/j.crad.2020.06.031
53. Maurer T., Gesterkamp H., Nguyen N. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/mpMRT zur Lokaldetektion des prim ren Prostatakarzinom bei Männern mit negativer Vorbiopsie [68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for local detection of primary prostate cancer in men with a negative prior biopsy (In German)]. *Aktuelle Urol* 2021;52(2):143–8. DOI: 10.1055/a-1198-2305
54. Lopci E., Lughezzani G., Castello A. et al. PSMA-PET and micro-ultrasound potential in the diagnostic pathway of prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2021;23(1):172–8. DOI: 10.1007/s12094-020-02384-w
55. Plaza López P.J., Puertas E., Aguiló J.J. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate carcinoma and negative 18F-Choline PET/CT. Preliminary assessment of its clinical use. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2022;45(5):353–8. DOI: 10.1016/j.acuroe.2021.04.008
56. ProgenSA PCA3 Assay [electronic resource]. Available at: https://www.hologic.com/sites/default/files/2019-05/502083-IFU-PI_003_01 (last accessed 17 April 2023).
57. Rodríguez S.V.M., García-Perdomo H.A. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J* 2020;14(5):E214–9. DOI: 10.5489/cuaj.6008
58. Lee D., Shim S.R., Ahn S.T. et al. Diagnostic performance of the prostate cancer antigen 3 test in prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(5):402–8.e5. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.03.005
59. Jiao B., Gulati R., Hendrix N. et al. Economic evaluation of urine-based or magnetic resonance imaging reflex tests in men with intermediate prostate-specific antigen levels in the United States. *Value Health* 2021;24(8):1111–7. DOI: 10.1016/j.jval.2021.02.009
60. Tosoian J.J., Trock B.J., Morgan T.M. et al. Use of the MyProstateScore Test to rule out clinically significant cancer: validation of a straightforward clinical testing approach. *J Urol* 2021;205(3):732–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001430
61. Tosoian J.J., Singhal U., Davenport M.S. et al. Urinary MyProstateScore (MPS) to rule out clinically-significant cancer in men with equivocal (PI-RADS 3) multiparametric MRI: addressing an unmet clinical need. *Urology* 2022;164:184–90. DOI: 10.1016/j.urology.2021.11.033
62. Sessine M., Morgan T., Wei J. et al. Use of the MyProstateScore test for risk stratification in men with a previous negative biopsy: initial validation of a straightforward testing approach. *J Urol* 2021;206(Suppl 3):e467. DOI: 10.1097/JU.0000000000002023.12

63. Schmidt D.R., Patel R., Kirsch D.G. et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin* 2021;71(4):333–58. DOI: 10.3322/caac.21670
64. Berenguer C.V., Pereira F., Pereira J.A.M., Câmara J.S. Volatilomics: an emerging and promising avenue for the detection of potential prostate cancer biomarkers. *Cancers (Basel)* 2022;14(16):3982. DOI: 10.3390/cancers14163982
65. Lima A.R., Pinto J., Barros-Silva D. et al. New findings on urinary prostate cancer metabolome through combined GC–MS and 1H NMR analytical platforms. *Metabolomics* 2020;16:1–9. DOI: 10.1007/s11306-020-01691-1
66. Salciccia S., Capriotti A.L., Lagana A. et al. Biomarkers in prostate cancer diagnosis: from current knowledge to the role of metabolomics and exosomes. *Int J. Mol Sci* 2021;22:4367. DOI: 10.3390/ijms22094367
67. Filianoti A., Costantini M., Bove A.M. et al. Volatilome analysis in prostate cancer by electronic nose: a pilot monocentric study. *Cancers* 2022;14:2927. DOI: 10.3390/cancers14122927.54
68. Taverna G., Grizzi F., Tidu L. et al. Accuracy of a new electronic nose for prostate cancer diagnosis in urine samples. *Int J Urol* 2022;29:890–6. DOI: 10.1111/iju.14912
69. Capelli L., Bax C., Grizzi F., Taverna G. Optimization of training and measurement protocol for eNose analysis of urine headspace aimed at prostate cancer diagnosis. *Sci Rep* 2021;11:20898. DOI: 10.1038/s41598-021-00033-y
70. Waltman C.G., Marcelissen T.A.T., van Roermund J.G.H. Exhaled-breath testing for prostate cancer based on volatile organic compound profiling using an Electronic Nose Device (Aeonose™): a preliminary report. *Eur Urol Focus* 2020;6:1220–5. DOI: 10.1016/j.euf.2018.11.006

Вклад авторов

С.В. Попов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;

Р.Г. Гусейнов, Е.В. Помешкин, В.В. Перепелица: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Васин, К.В. Сивак, Н.С. Буненков, Т.А. Леявина: написание текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Popov: developing the research design, article writing, article editing;

R.G. Guseynov, E.V. Pomeshkin, V.V. Perepelitsa: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Vasin, K.V. Sivak, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

А.В. Васин / A.V. Vasin: <https://orcid.org/0000-0002-1391-7139>

К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>

Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.05.2023. **Принята к публикации:** 11.12.2023.

Article submitted: 01.05.2023. **Accepted for publication:** 11.12.2023.