

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved71614>

Плотность простатспецифического антигена как прогностический маркер у больных локализованным раком предстательной железы

© А.Ю. Кнеев, М.И. Школьник, О.А. Богомолов, Ю.Г. Вершинская, Г.М. Жаринов

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Важнейшая задача в области улучшения результатов лечения больных раком предстательной железы — это их правильная стратификация по группам риска. Современные системы стратификации не позволяют в полной мере обеспечить адекватную оценку риска для всех больных раком предстательной железы. Дальнейшее развитие алгоритмов прогнозирования клинического течения рака предстательной железы для конкретного больного может положительным образом повлиять на течение и исход заболевания.

Цель. Определение клинического и прогностического значения плотности простатспецифического антигена (пПСА) у больных локализованным раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормоно-лучевое лечение.

Материалы и методы. Проведена оценка влияния параметра пПСА на показатели опухоль-специфической выживаемости, а также клиничко-морфологические параметры опухолевого процесса у 272 пациентов с локализованным раком предстательной железы, получавших комбинированное гормоно-лучевое лечение в период с января 1996 г. по июль 2007 г.

Результаты. Продемонстрирована высокая клиническая значимость показателя пПСА. Повышение пПСА коррелировало с увеличением концентрации сывороточного ПСА, снижением времени удвоения ПСА, уменьшением дифференцировки опухоли. Подтверждено прогностическое значение пПСА у пациентов с локализованным раком предстательной железы, получавших комбинированное гормоно-лучевое лечение. С помощью ROC-анализа определено пороговое значение показателя пПСА — 0,36 нг/(мл·см³), превышение которого было связано со статистически значимым снижением уровня опухоль-специфической выживаемости. Площадь под кривой составила 0,703 (95 % ДИ 0,236–0,434; $p < 0,001$). Риск опухоль-специфической смертности и возникновения рецидива возрастает по мере увеличения показателя пПСА.

Заключение. Параметр пПСА является надежным биомаркером рака предстательной железы с высокими показателями клинической и прогностической значимости, использование которого не связано с внедрением затратных и обременительных методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Ключевые слова: рак предстательной железы; опухоль-специфическая выживаемость; простатический специфический антиген; ПСА; плотность ПСА.

Как цитировать:

Кнеев А.Ю., Школьник М.И., Богомолов О.А., Вершинская Ю.Г., Жаринов Г.М. Плотность простатспецифического антигена как прогностический маркер у больных локализованным раком предстательной железы // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 3. С. 205–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved71614>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved71614>

Prostate-specific antigen density as a prognostic marker in patients with localized prostate cancer

© Alexey Yu. Kneev, Michail I. Shkolnik, Oleg A. Bogomolov, Julia G. Vershinskaya, Gennady M. Zharinov

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The most important task in the field of improving the results of treatment of patients with prostate cancer (PCa) is their correct stratification by risk groups. Modern stratification systems do not fully provide an adequate risk assessment for all patients with prostate cancer. Further development of algorithms for predicting the clinical course of prostate cancer for a particular patient can positively affect the course and outcome of the disease.

AIM: Determination of the clinical and prognostic value of the density of prostate-specific antigen (PSAD) in patients with localized prostate cancer who underwent combined external beam radiation with androgen deprivation therapy.

MATERIALS AND METHODS: The effect of the PSAD parameter on the tumor-specific survival rates, as well as the clinical and morphological parameters of the tumor process, was assessed in 272 patients with localized prostate cancer who underwent combined external beam radiation with androgen deprivation therapy from January 1996 to July 2007.

RESULTS: The high clinical significance of the PSAD indicator has been demonstrated. An increase in PSAD correlated with an increase in serum PSA concentration, a decrease in PSA doubling time, and a decrease in tumor differentiation. The prognostic value of PSAD was confirmed in patients with localized prostate cancer who received combined hormone-radiation therapy. Using ROC-analysis, the threshold value of the PSAD index was determined – $0.36 \text{ ng / ml / cm}^3$, the excess of which was associated with a statistically significant decrease in the level of tumor-specific survival. The area under the curve was 0.703 (95% CI 0.236–0.434; $p < 0.001$). The risk of tumor-specific mortality and recurrence increased as the PSAD value increased.

CONCLUSION: The PSAD parameter is a reliable biomarker of prostate cancer with high rates of clinical and prognostic significance, the use of which is not associated with the introduction of costly and cumbersome methods of laboratory and instrumental diagnostics.

Keywords: prostate cancer; cancer-specific survival; prostate specific antigen; PCa; PCa density.

To cite this article:

Kneev AY, Shkolnik MI, Bogomolov OA, Vershinskaya JuG, Zharinov GM. Prostate-specific antigen density as a prognostic marker in patients with localized prostate cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):205-212. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved71614>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по распространенности в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, а среди мужчин старше 60 лет — первое [1]. Точное прогнозирование стадии заболевания у пациентов с локализованным РПЖ, несмотря на развитие методов инструментальной и лабораторной диагностики, пока еще далеко от совершенства. Прогнозирование основывается на данных пальцевого ректального исследования, исходной концентрации сывороточного простатспецифического антигена (ПСА) и результатах гистологического исследования биоптатов предстательной железы (ПЖ) — степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона, процентном содержании опухоли в биоптате, а также наличии очагов перинеуральной инвазии [2–4]. Степень злокачественности опухоли — решающий фактор, который учитывается в процессе прогнозирования и выбора оптимального метода лечения, ввиду того, что из всех параметров лишь степень дифференцировки опухоли значимо коррелирует с исходом заболевания [5]. В то же время уровень ПСА и результаты пальцевого ректального исследования без учета других клинических данных не являются значимыми факторами прогноза, поскольку могут быть обусловлены причинами, не связанными с опухолевым поражением [6]. Результаты биопсии, однако, не позволяют в полной мере оценить такие характеристики РПЖ, как размер, локализация и морфология опухолевого поражения. Индекс Глисона присваивается по результатам оценки потенциально гетерогенного участка опухоли, а потому не позволяет в точности оценить весь объем и агрессивность очага поражения по сравнению с исследованием макропрепарата после хирургического вмешательства [7]. Выбор метода лечения во многом основан на том предположении, что характеристика опухоли по результатам первичной биопсии является отражением ее истинной степени злокачественности. В этой связи ошибки при присвоении суммы баллов по шкале Глисона могут привести к тому, что пациенты с индолентными формами опухолей подвергнутся избыточному лечению, а пациентам с агрессивными формами заболевания не будет проводиться адекватного лечения, что негативным образом повлияет на исход заболевания. Точная оценка характеристик опухолевого процесса поможет отличить пациентов, подходящих для активного наблюдения, от тех, кто нуждается в радикальном лечении, и лучше оценить риск дальнейшего прогрессирования заболевания.

Несмотря на то что совокупность клинико-патологических параметров, применяемых на практике, в большинстве случаев обеспечивает приемлемую стратификацию риска, она тем не менее далека от совершенства, что затрудняет выбор оптимального метода лечения в каждом конкретном случае [8]. Данное обстоятельство

обуславливает потребность в определении новых прогностических биомаркеров РПЖ [9].

Плотность ПСА (пПСА) определяется как отношение сывороточного ПСА к объему ПЖ. Данный показатель изначально применяли для оценки риска наличия РПЖ среди пациентов с исходной концентрацией сывороточного ПСА <10 нг/мл [10]. Известно, что рост концентрации сывороточного ПСА при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) связан с увеличением объема железистого компонента ПЖ, то есть концентрация сывороточного ПСА повышается пропорционально увеличению объема ПЖ. При РПЖ рост уровня ПСА обусловлен инвазивными свойствами опухоли, распространение которой приводит к нарушению ацинарно-сосудистой архитектоники органа и секреции ПСА напрямую в системный кровоток. У больных РПЖ значение пПСА связано как с опухолевым компонентом, так и объемом ПЖ. Таким образом, определение пПСА позволяет оценить влияние ДГПЖ на концентрацию сывороточного ПСА у больных РПЖ.

Цель исследования — определение клинического и прогностического значения пПСА у больных локализованным РПЖ, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 272 пациента с локализованным РПЖ (cT1-T2N0M0), получавших комбинированное гормонолучевое лечение в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (РНЦРХТ) в период с января 1996 г. по июль 2007 г. и находившихся в дальнейшем под динамическим наблюдением. Средний возраст пациентов в начале лечения составил $66,5 \pm 6,8$ года. В отношении включенных в исследование пациентов имелась вся необходимая информация о результатах обследования и лечения. Среди этих пациентов была проведена оценка влияния параметра пПСА на показатели опухоль-специфической выживаемости, а также клинико-морфологические параметры опухолевого процесса.

У всех пациентов рассчитывали показатель пПСА как отношение значения исходной концентрации сывороточного ПСА к объему ПЖ. Последний оценивали по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии ПЖ. Значения показателя пПСА у включенных в исследование пациентов варьировали в диапазоне от 0,004 до 6,5 нг/(мл·см³), медиана значений пПСА равнялась 0,45 нг/(мл·см³) (95 % ДИ 0,41–0,52). Патоморфологическая характеристика опухоли по шкале Глисона была оценена у 196 (72,1 %) пациентов. Высокодифференцированные опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6) были выявлены у 98 (50,0 %) пациентов, у 67 (34,1 %) пациентов сумма

баллов по шкале Глисона равнялась 7, и у 31 (15,8 %) — находилась в диапазоне от 8–10. Значения параметра времени удвоения ПСА в исследуемой группе больных составляли от 0,7 до 833,33 мес., с медианным значением в 36,66 мес. (95 % ДИ 26,84–40,00).

Все пациенты с РПЖ получали комбинированную гормоно-лучевую терапию. Средняя суммарная очаговая доза на область органа-мишени (ПЖ и семенные пузырьки) составила $67,01 \pm 5,6$ Гр. Гормональную терапию проводили агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и/или антиандрогенными препаратами. Части пациентов, в целях достижения кастрационного уровня тестостерона, была выполнена двухсторонняя орхэктомия.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10 En (StatSoft, Inc.) с использованием t -критерия, χ^2 -критерия Пирсона, точного метода Фишера (F -тест), U -критерия Манна-Уитни, метода ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver operating characteristic). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Средние значения показателей в тексте указывали со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования была проведена оценка опухоль-специфической выживаемости включенных в исследование пациентов. Всего за время наблюдения умерли вследствие прогрессирования основного заболевания 48 человек (табл. 1).

Как видно из представленных в табл. 1 результатов однофакторного анализа, выжившие и умершие пациенты достоверно различались между собой по гистологической дифференцировке опухолевой ткани

предстательной железы. Так, среди выживших пациентов достоверно чаще выявлялись высокодифференцированные опухоли ($p < 0,0001$), а среди умерших — низкодифференцированные формы РПЖ ($p < 0,05$). Исходный уровень сывороточного ПСА был достоверно ниже в группе выживших пациентов по сравнению с умершими — соответственно 15,06 и 22,45 нг/мл ($p = 0,0001$). Отмечено также достоверное различие по времени удвоения ПСА. Данный показатель был значительно выше в группе выживших пациентов — 36,66 мес. по сравнению с 7,56 мес. у умерших больных ($p < 0,01$). Пациенты данных групп статистически достоверно отличались по значениям пПСА. Медиана значений пПСА в группе выживших больных составила 0,42 нг/(мл·см³), а в группе умерших вследствие прогрессирования основного заболевания — 0,66 нг/(мл·см³) ($p < 0,0001$).

Проведен анализ значений пПСА у пациентов в зависимости от выявления рецидива РПЖ после перенесенного лечения. Рецидив опухоли отмечен у 52 пациентов. Медиана пПСА у больных с подтвержденным рецидивом составила 0,74 нг/(мл·см³) (95 % ДИ 0,63–0,93), без рецидива — 0,41 нг/(мл·см³) (95 % ДИ 0,35–0,46) ($p < 0,001$).

На втором этапе определено пороговое значение параметра, превышение которого было связано со статистически значимым снижением показателей опухоль-специфической выживаемости. Для определения порогового значения параметра использован метод ROC-анализа (рис. 1, табл. 2).

Согласно полученным данным, пороговое значение пПСА составило 0,36 нг/(мл·см³) при уровнях чувствительности и специфичности 89,58 и 46,43 % соответственно.

На следующем этапе исследования мы использовали полученное методом ROC-анализа пороговое значение

Таблица 1. Основные клинические и морфологические показатели у выживших и умерших пациентов с раком предстательной железы ($n = 272$)

Table 1. Main clinical and morphological parameters in surviving and deceased patients with prostate cancer ($n = 272$)

Показатель	Выжившие пациенты ($n = 224$)	Умершие пациенты ($n = 48$)	p
Возраст, лет (Me , 95 % ДИ)	67,75, 67,14–68,67	66,87, 65,61–67,85	$>0,05^*$
Время наблюдения, мес. (Me , 95 % ДИ)	147,0, 139,0–156,2	75,5, 63,7–100,0	$<0,0001^*$
Исходный уровень ПСА, нг/мл (Me , 95 % ДИ)	15,06, 13,08–17,57	22,45, 18,81–28,21	0,0001*
пПСА, нг/(мл·см ³) (Me , 95 % ДИ)	0,42, 0,36–0,46	0,66, 0,57–0,90	$<0,0001^*$
Время удвоения ПСА, мес. (Me , 95 % ДИ)	36,66, 30,46–40,00	7,56, 1,21–36,66	$<0,01^*$
Сумма баллов по шкале Глисона:			
• <7	93 (41,5 %)	5 (10,4 %)	$<0,0001^{**}$
• 7	54 (24,1 %)	13 (27,0 %)	$>0,05^{**}$
• >7	20 (8,9 %)	11 (22,9 %)	$<0,05^{***}$
• неизвестно	57 (25,4 %)	19 (39,5 %)	$<0,05^{**}$
Суммарная очаговая доза локального облучения, Гр (Me , 95 % ДИ)	68,0, 66,00–68,00	66,0, 66,00–68,00	$>0,05^*$

Примечание. ПСА — простатспецифический антиген, Me — медиана, 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал. * U -критерий Манна-Уитни. ** χ^2 -критерий Пирсона. *** F -тест (точный критерий Фишера).

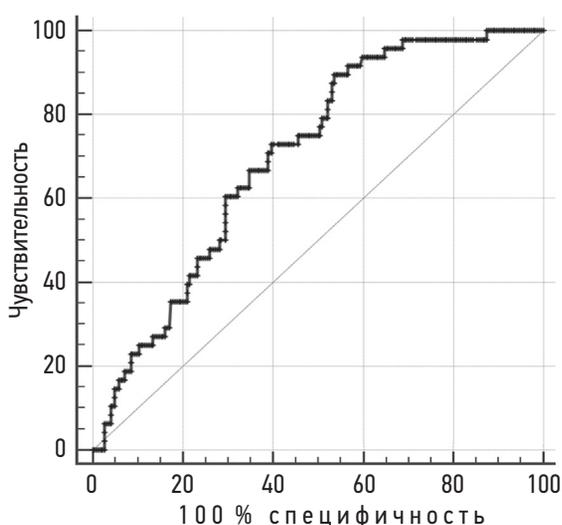
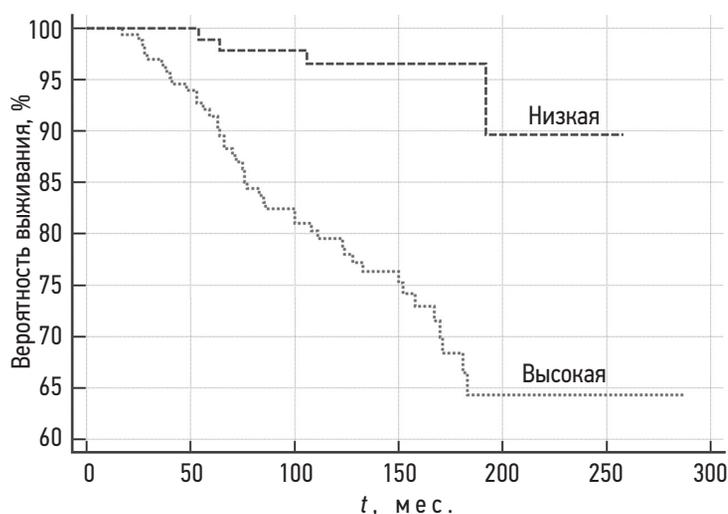
Таблица 2. Характеристика ROC-кривой значений плотности простатспецифического антигена у пациентов с локализованным раком предстательной железы**Table 2.** Characteristic of ROC-curve of values of the density of prostate-specific antigen in patients with localized prostate cancer

Площадь под кривой ROC	Среднеквадратическая ошибка	p	Оптимальный критерий	95 % ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
0,703	0,0363	<0,0001	0,3601	0,2360	0,4345

Таблица 3. Клинические и морфологические показатели у пациентов с раком предстательной железы в зависимости от значений плотности простатспецифического антигена ($n = 272$)**Table 3.** Clinical and morphological parameters in patients with prostate cancer depending on values of the density of prostate-specific antigen ($n = 272$)

Анализируемый признак	«Низкая» пПСА ($n = 101$)	«Высокая» пПСА ($n = 171$)	p
Возраст, лет (Me , 95 % ДИ)	68,33, 67,21–69,56	66,92, 64,92–67,65	>0,05*
Исходный уровень ПСА, нг/мл (Me , 95 % ДИ)	9,8, 8,00–11,30	23,00, 20,35–26,07	<0,0001*
Время удвоения ПСА, мес. (Me , 95 % ДИ)	40,00, 36,66–47,73	24,60, 13,97–36,66	<0,001*
Сумма баллов по шкале Глисона:			
• <7	63 (62,3 %)	35 (20,4 %)	<0,0001**
• 7	14 (13,8 %)	53 (30,9 %)	<0,01**
• >7	9 (8,3 %)	22 (12,8 %)	>0,05***
• неизвестно	15 (14,8 %)	61 (35,6 %)	<0,001**

Примечание. ПСА — простатспецифический антиген, Me — медиана, 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал. * U -критерий Манна–Уитни. ** χ^2 -критерий Пирсона. *** F -тест (точный критерий Фишера).

**Рис. 1.** Результаты ROC-анализа значений плотности простатспецифического антигена у пациентов с локализованным раком предстательной железы**Fig. 1.** Results of ROC-analysis of values of the density of prostate-specific antigen in patients with localized prostate cancer**Рис. 2.** Опухоль-специфическая выживаемость пациентов с локализованным РПЖ с «высокой» и «низкой» плотностью простатспецифического антигена**Fig. 2.** Cancer-specific survival prostate cancer patients with "high" and "low" density of prostate-specific antigen

пПСА для разделения пациентов на группы «низкой» и «высокой» пПСА (табл. 3).

У пациентов из группы «низкой» пПСА достоверно чаще выявляли высокодифференцированный РПЖ, а «среднедифференцированные» опухоли достоверно чаще обнаруживали в группе с «высокой» пПСА. Исходная концентрация сывороточного ПСА была достоверно ниже в группе «низкой» пПСА. Мы также выявили, что с уменьшением показателя пПСА увеличивалось

время удвоения ПСА. На рис. 2 представлены результаты оценки опухоль-специфической выживаемости больных РПЖ в зависимости от значений пПСА.

В связи с тем, что за период наблюдения кумулятивная доля выживших не опустилась ниже 50 %, медиана опухоль-специфической выживаемости оказалась не достигнута. Средняя опухоль-специфическая выживаемость в группе «низкой» пПСА составила 247,21 мес. (95 % ДИ 236,27–258,15 мес.), а в группе «высокой»

пПСА — 222,64 мес. (95 % ДИ 206,29–238,98 мес.). Однолетняя опухоль-специфическая выживаемость пациентов с локализованным РПЖ в группе «низкой» и «высокой» пПСА достигала 100 %, пятилетняя — $98,9 \pm 1,0$ и $91,5 \pm 2,1$ %, десятилетняя — $96,6 \pm 1,9$ и $79,6 \pm 3,2$ % соответственно. Относительный риск смерти у пациентов из группы с «высокой» пПСА увеличился в 3,6 раза по сравнению с группой «низкой» пПСА (95 % ДИ 2,0139–6,4446). Таким образом, у больных локализованным РПЖ меньшие значения пПСА сопровождались лучшими показателями опухоль-специфической выживаемости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ткань злокачественной опухоли ПЖ выделяет в системный кровоток на единицу объема примерно в 10 раз большее количество ПСА по сравнению с доброкачественной тканью ПЖ [11]. В отличие от большинства развитых стран, где с внедрением скрининга на основе сывороточного ПСА количество случаев впервые выявленного РПЖ возросло, а количество смертей уменьшилось [12], в России мы наблюдаем неуклонное увеличение показателей смертности от данного заболевания [10]. В 1992 г. М.С. Venson и соавт. [13] предложили концепцию пПСА с целью нивелировать влияние объема ПЖ на уровень сывороточного ПСА. В последующем результаты нескольких исследований продемонстрировали, что значения пПСА выше $0,15 \text{ нг}/(\text{мл}\cdot\text{см}^3)$ связаны с достоверно большей вероятностью выявления РПЖ [14–16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf> Дата обращения: 09.08.2021.
2. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N., et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update // *JAMA*. 1997. Vol. 277, No. 18. P. 1445–1451.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure // *Urology* 1997. Vol. 49, No. 3A Suppl. P. 23–30. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00165-9
4. Ramos N., Macedo A., Rosa J., Carvalho M. Perineural invasion in prostate needle biopsy: Prognostic value on radical prostatectomy and active surveillance // *Arch Ital Urol Androl*. 2020. Vol. 92. No. 4. DOI: 10.4081/aiua.2020.4.330
5. Brimo F., Montironi R., Egevad L., et al. Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care // *Eur Urol*. 2013. Vol. 63, No. 5. P. 892–901. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.015
6. Wilkinson B.A., Hamdy F.C. State-of-the-art staging in prostate cancer // *BJU Int*. 2001. Vol. 87, No. 5. P. 423–430. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02146.x
7. Sved P.D., Gomez P., Manoharan M., et al. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer // *J Urol*. 2004. Vol. 172, No. 1. P. 98–102. DOI: 10.1097/01.ju.0000132135.18093.d6
8. Saad F., Latour M., Lattouf J.B., et al. Biopsy Based Proteomic Assay Predicts Risk of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy // *J Urol*. 2017. Vol. 197, No. 4. P. 1034–1040. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.116
9. Zhang Y., Zhang P., Wan X., et al. Downregulation of long non-coding RNA HCG11 predicts a poor prognosis in prostate cancer // *Biomed Pharmacother*. 2016. Vol. 83. P. 936–941. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.013
10. Benson M.C., Whang I.S., Pantuck A., et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer // *J Urol*. 1992. Vol. 147, No. 3 Pt 2. P. 815–816. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37393-7
11. Kanehara H., Ueda H., Katsuoka Y. [The efficacy of PSA density for the early detection of prostate cancer] // *Nihon Rinsho*. 1998. Vol. 56, No. 8. P. 2012–2015. (In Japan.)

Настоящее исследование — одно из немногих, посвященных изучению связи между значениями пПСА и исходами гормоно-лучевого лечения больных локализованным РПЖ [17–19]. Мы продемонстрировали высокую клиническую и прогностическую значимость этого параметра у данной группы больных. Так, мы установили, что у пациентов с более высокими значениями пПСА меньше степень гистологической дифференцировки опухоли, больше исходный уровень сывороточного ПСА, а также меньше время удвоения ПСА, что свидетельствует о большей скорости роста опухоли. Нами также было продемонстрировано, что у пациентов с локализованным РПЖ с высокой пПСА больше риск опухоль-специфической смертности и возникновения рецидива после проведенного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты дают основание предполагать, что пПСА является надежным биомаркером РПЖ с высокими показателями клинической и прогностической значимости, использование которого не связано с внедрением затратных и обременительных методов лабораторной и инструментальной диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

12. Tarone R.E., Chu K.C., Brawley O.W. Implications of stage-specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates // *Epidemiology*. 2000. Vol. 11, No. 2. P. 167–170. DOI: 10.1097/00001648-200003000-00014

13. Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A., et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen // *J Urol*. 1992. Vol. 147, No. 3, Pt 2. P. 817–821. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37394-9

14. Presti J.C., Jr., Hovey R., Carroll P.R., Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of nonpalpable and stage T1C carcinoma of the prostate // *J Urol*. 1996. Vol. 156, No. 5. P. 1685–1690.

15. Ohori M., Wheeler T.M., Dunn J.K., et al. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests // *J Urol*. 1994. Vol. 152, No. 5, Pt 2. P. 1714–1720. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32369-8

16. Epstein J.I., Sanderson H., Carter H.B., Scharfstein D.O. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy // *Urology*. 2005. Vol. 66, No. 2. P. 356–360. DOI: 10.1016/j.urology.2005.03.002

17. Zentner P.G., Pao L.K., Benson M.C., et al. Prostate-specific antigen density: a new prognostic indicator for prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993. Vol. 27, No. 1. P. 47–58. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90420-z

18. Corn B.W., Hanks G.E., Lee W.R., et al. Prostate specific antigen density is not an independent predictor of response for prostate cancer treated by conformal radiotherapy // *J Urol*. 1995. Vol. 153, No. 6. P. 1855–1859

19. Pollack A., Lankford S., Zagars G.K., Babaian R.J. Prostate specific antigen density as a prognostic factor for patients with prostate carcinoma treated with radiotherapy // *Cancer*. 1996. Vol. 77, No. 8. P. 1515–1523. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1515

REFERENCES

1. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V., editors. Moscow: MNI OI. PA. Gercena filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii. 2019. 250 p.

2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997;277(18):1445–1451.

3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology*. 1997;49(3A Suppl):23–30. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00165-9

4. Ramos N, Macedo A, Rosa J, Carvalho M. Perineural invasion in prostate needle biopsy: Prognostic value on radical prostatectomy and active surveillance. *Arch Ital Urol Androl*. 2020;92(4). DOI: 10.4081/aiua.2020.4.330

5. Brimo F, Montironi R, Egevad L, et al. Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(5):892–901. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.015

6. Wilkinson BA, Hamdy FC. State-of-the-art staging in prostate cancer. *BJU Int*. 2001;87(5):423–430. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02146.x

7. Sved PD, Gomez P, Manoharan M, et al. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(1):98–102. DOI: 10.1097/01.ju.0000132135.18093.d6

8. Saad F, Latour M, Lattouf JB, et al. Biopsy Based Proteomic Assay Predicts Risk of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2017;197(4):1034–1040. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.116

9. Zhang Y, Zhang P, Wan X, et al. Downregulation of long non-coding RNA HCG11 predicts a poor prognosis in prostate cancer. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:936–941. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.013

10. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hy-

per trophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):815–816. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37393-7

11. Kanehara H, Ueda H, Katsuoka Y. [The efficacy of PSA density for the early detection of prostate cancer]. *Nihon Rinsho*. 1998;56(8):2012–2015. (In Japan.)

12. Tarone RE, Chu KC, Brawley OW. Implications of stage-specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates. *Epidemiology*. 2000;11(2):167–170. DOI: 10.1097/00001648-200003000-00014

13. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2): 817–821. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37394-9

14. Presti JC Jr, Hovey R, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of nonpalpable and stage T1C carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1996;156(5):1685–1690.

15. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, et al. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1714–1720. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32369-8

16. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology*. 2005;66(2):356–360. DOI: 10.1016/j.urology.2005.03.002

17. Zentner PG, Pao LK, Benson MC, et al. Prostate-specific antigen density: a new prognostic indicator for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(1):47–58. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90420-z

18. Corn BW, Hanks GE, Lee WR, et al. Prostate specific antigen density is not an independent predictor of response for prostate cancer treated by conformal radiotherapy. *J Urol*. 1995;153(6):1855–1859

19. Pollack A, Lankford S, Zagars GK, Babaian R.J. Prostate specific antigen density as a prognostic factor for patients with prostate carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*. 1996;77(8):1515–1523. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1515

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Юрьевич Кнеев**, аспирант; адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-8905>; eLibrary SPIN: 8015-1529; e-mail: alexmedspb@gmail.com

Михаил Иосифович Школьник, д-р мед. наук, гл. н. с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>; eLibrary SPIN: 4743-9236; e-mail: shkolnik_phd@mail.ru

Олег Алексеевич Богомолов, канд. мед. наук, н. с., врач-уролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>; eLibrary SPIN: 6554-4775; e-mail: urologbogomolov@gmail.com

Юлия Георгиевна Вершинская, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2141-2576>; e-mail: yuliya_yakovleva95@mail.ru

Геннадий Михайлович Жаринов, д-р мед. наук, гл. н. с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-2040>; eLibrary SPIN: 6010-9551; e-mail: asatur15@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Alexey Yu. Kneev**, Postgraduate Student; address: 70, Leningradskaya str., Pesochnyi vil., 197758, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-8905>; eLibrary SPIN: 8015-1529; e-mail: alexmedspb@gmail.com

Michail I. Shkolnik, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>; eLibrary SPIN: 4743-9236; e-mail: shkolnik_phd@mail.ru

Oleg A. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Urologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>; eLibrary SPIN: 6554-4775; e-mail: urologbogomolov@gmail.com

Julia G. Vershinskaya, Postgraduate Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2141-2576>; e-mail: yuliya_yakovleva95@mail.ru.

Gennady M. Zharinov, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-2040>; eLibrary SPIN: 6010-9551; e-mail: asatur15@mail.ru