

УДК 616.65

Биомаркёры в ранней диагностике рака предстательной железы

Васильев А.О.¹, Ширяев А.А.¹, Говоров А.В.¹, Демин А.А.¹,
Окишев А.В.¹, Сидоренков А.В.², Пушкарь Д.Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Городская клиническая больница имени С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы. 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 21

Высокие темпы развития методов лабораторной диагностики позволили внедрить в клиническую практику различные биомаркёры рака предстательной железы, однако по-прежнему одной из самых актуальных проблем остается сложность визуализации опухолевых очагов. Как следствие, биопсия предстательной железы выполняется часто лишь на основании повышенного уровня простат-специфического антигена и данных пальцевого ректального исследования, что далеко не всегда позволяет дифференцировать suspicious участки, и забор материала производится из стандартных зон. Существует альтернатива — биопсия под контролем МРТ, однако присущие временные и финансовые затраты накладывают существенные ограничения на широкое использование данной методики. Внедрение новых биомаркёров позволит создать персонализированный подход в диагностике, лечении и прогнозировании течения рака предстательной железы у каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, скрининг, современные методы диагностики, методы ранней диагностики, биомаркёры.

Для цитирования: Васильев А.О., Ширяев А.А., Говоров А.В., Демин А.А., Окишев А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Биомаркёры в ранней диагностике рака предстательной железы. Патогенез. 2018; 16(1): 4—10

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.4-10

Для корреспонденции: Васильев Александр Олегович, e-mail: alexvasilyev@me.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.01.2018

Biomarkers in early diagnosis of prostate cancer

Vasilyev A.O.¹, Shiryayev A.A.¹, Govorov A.V.¹, Demin A.A.¹,
Okishev A.V.¹, Sidorenkov A.V.², Pushkar D.Yu.¹

¹ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Str. 20, Bld. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² S.I.Spasokukotsky City Clinical Hospital, Vucheticha Str. 21, Moscow 127206, Russian Federation

Fast development of laboratory diagnostic methods has allowed introducing various biomarkers for detection of prostate cancer to clinical practice. However, difficulties in visualization of tumor foci remain one of the most urgent problems. As a result, prostatic biopsy is often performed only on a basis of elevated levels of prostate-specific antigen and data of rectal examination. These tests do not always allow to differentiate suspicious areas, and the material is taken from standard zones. An existing alternative is MRI-guided biopsy, but the related time and financial costs impose significant limitations on extensive use of this technique. Implementation of new biomarkers will create an individualized approach to diagnostics, treatment and prognosis of prostate cancer for each patient.

Key words: prostate cancer, diagnosis, screening, modern diagnostic methods, early diagnostic methods, biomarkers.

For citation: Vasilyev A.O., Shiryayev A.A., Govorov A.V., Demin A.A., Okishev A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Yu. [Biomarkers in early diagnosis of prostate cancer]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(1): 4—10 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.4-10

For correspondence: Vasilyev Alexander Olegovich, e-mail: alexvasilyev@me.com

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 31.01.2018

Введение

Наметившаяся положительная тенденция по снижению смертности от рака предстательной железы (РПЖ) — примерно на 1—1,5% в год [1] — объясняется прогрессом как в изучении, профилактике, лечении, так и в выявлении рака. С момента открытия в 1987 г. и по сегодняшний день простат-специфический антиген (ПСА) остается самым часто используемым маркером в диагностике, стадировании, а также в послеоперационном мониторинге состояния пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу РПЖ. Однако ПСА не является совершенным ввиду наличия большого количества ложноотрицательных результатов, неопределенных рамок референтных значений и отсутствия возможности достоверной оценки эффективности проведенного лечения. Повышение уровня ПСА может происходить как при наличии РПЖ, так и при других патологических состояниях, таких, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), острая задержка мочи, а также после ряда различных манипуляций и оперативных вмешательств [2].

Прогресс в молекулярной биологии, генетике и нанотехнологиях позволил внедрить в клиническую практику новые маркеры РПЖ, из которых наиболее перспективными и изученными являются -2проПСА, РСА3 и индекс здоровья простаты (РНИ). Несмотря на это, вопросы гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и позднего выявления агрессивных форм по-прежнему остаются важной проблемой онкоурологии [3, 4]. К концу 2017 г. было разработано большое количество более точных маркеров, таких как 4К тест, тест TMPRSS2-ERG, SchLAP1, SelectMDx, ConfirmMDx и ELAVL1 и другие. Данные маркеры могут быть актуальны при определении необходимости проведения первичной или повторной биопсии предстательной железы, а также при выявлении метастазирования и биохимического рецидива РПЖ. Ряд биомаркеров, выделенных из крови, мочи, эякулята или ткани предстательной железы, могут быть полезны в принятии решения относительно целесообразности биопсии, снижении частоты ненужных биопсий и выявлении клинически значимого рака. В данной статье приводится описание биомаркеров РПЖ, роль которых в диагностике заболевания была подтверждена проведенными клиническими исследованиями. Отдельный раздел статьи посвящен новейшим геномным маркерам РПЖ. Частично материалом данного раздела послужил прошедший в конце января 2018 г. в Амстердаме (Голландия) очередной конгресс ESOU (European Society of Oncological Urology).

Генетический биомаркер рака простаты РСА3 и тест ProgenSA

Одним из перспективных методов ранней неинвазивной диагностики РПЖ являются тест-системы, основанные на количественном анализе РНК-продукта гена РСА3, гиперэкспрессия которого наблюдается при малигнизации ткани предстательной железы. В непораженных клетках предстательной железы и клетках доброкачественной гиперплазии ген РСА3 присутствует в минимальных количествах. РНК-продукт гена РСА3 может присутствовать в моче и эякуляте, что предусматривает использование данных биологических жидкостей для неинвазивной диагностики РПЖ [5]. Тест ProgenSA отражает уро-

вень РСА3, обнаруженного в образцах мочи пациента после пальцевого ректального исследования (ПРИ). Показанием для взятия анализа РСА3 является наличие в анамнезе мужчины (старше 50 лет) одной или более биопсий предстательной железы с отрицательным результатом и сохраняющимся подозрением на РПЖ. Значение РСА3 ниже 25 свидетельствует о меньшей вероятности обнаружения РПЖ при последующей повторной биопсии простаты.

В то время как многочисленные исследования показывают, что РСА3 с большей точностью позволяет выявлять РПЖ при повторной биопсии по сравнению с оПСА и %свПСА [6, 7], некоторые авторы подчеркивают эффективность РСА3 в диагностике клинически значимого рака при первичной биопсии [8, 9]. Проведя исследование с участием 859 мужчин, J. Wei с соавторами сообщили, что при значении РСА3 ниже или равном 20 у пациентов с первичной негативной биопсией можно избежать до 46% повторных биопсий при проценте пропущенных случаев клинически значимого РПЖ не более 3%. Однако при использовании того же порога РСА3 будет пропущено до 13% клинически значимого рака при первичной биопсии [10].

Было показано, что РСА3 не отражает ухудшения общего состояния или наличия осложнений у пациентов, находящихся под активным наблюдением или перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ) [11, 12]. Результаты исследования F. Porpiglia и соавторов [13] в некоторой степени ограничивают диагностическую ценность РСА3. Выполнив 120 пациентам, подходящим под активное наблюдение, РПЭ, авторы пришли к выводу, что предоперационное МРТ и определение РНИ имели более высокую диагностическую ценность в выявлении клинически значимого рака по сравнению с РСА3. Также установлено, что РНИ превосходит РСА3 в прогнозировании клинически значимого РПЖ, обнаруженного в последующем при биопсии и РПЭ [14, 15]. Описанные примеры определяют применение РСА3 в сочетании с другими маркерами РПЖ и методами диагностики. Так, например, сочетанное использование РСА3 и мультипараметрической МРТ (мпМРТ), по мнению M. Fenstermaker и соавторов [16], значительно увеличивает частоту выявления клинически значимого РПЖ.

На основе РСА3 было разработано несколько номограмм, включая PCPTRC (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator). По мнению H. Dani и S. Loeb [17], использование подобной номограммы позволит избежать до 55% ненужных биопсий при доле пропущенных клинически значимых случаев РПЖ, не превышающей 2%.

Биохимические и геномные маркеры рака предстательной железы

Целесообразность внедрения в протоколы ранней диагностики РПЖ биохимических и геномных маркеров обусловлена сохраняющимся высоким процентом гипердиагностики заболевания. По мнению В. Djavan, к перспективным ДНК-маркерам, отвечающим за наследственную предрасположенность к РПЖ, может быть отнесен ряд мутированных генов — BRCA1, BRCA2, HOXB13 и MSH2, а сочетание РСА3 и онкогена ERG привело к разработке нового современного РНК-маркера — молекулярного РСА3, получение которого возможно без ПРИ.

Повышение показателей мРНК (DLX1, HOXC6, KLK3) имеет значение в прогнозировании РПЖ (с суммой баллов по Глисону 7 и выше). У пациентов с высоким риском развития РПЖ и отрицательной биопсией в анамнезе FDA была одобрена комбинация PCA3 и TMPRSS2-ERG. Экзосомный анализ комбинации данных маркёров включен в руководства NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Клиническая эффективность представленных маркёров еще не оценена, однако уже сейчас, по мнению автора, определение специфичности ДНК- и РНК-маркёров позволит активнее выявлять пациентов с высоким риском развития РПЖ, дифференцировать клинически значимый и клинически незначимый рак, что, в свою очередь, упростит и ускорит начало своевременной и правильно подобранной терапии [18]. Поиск новых биохимических маркёров позволил выделить гликопротеиновый простат-специфический мембранный антиген (PSMA), что привело к внедрению специальных PSMA-рентгенографических устройств с целью визуализации и выявления пораженных лимфатических узлов, в том числе интраоперационно [19].

ПроПСА и РН1

Простат-специфический антиген образуется из неактивного предшественника, который содержит основную последовательность из 7 аминокислот, известную как [-7]проПСА. Активация происходит посредством расщепления его основной последовательности 7 и более аминокислот с помощью калликреинов 2 и 4 с образованием зрелой молекулы ПСА из 237 аминокислот. Частичное расщепление этой основной последовательности приводит к появлению различных изоформ проПСА в зависимости от того, сколько аминокислот остаются связанными с молекулой ПСА. Чаще всего это [-4]проПСА, [-5]проПСА и [-2]проПСА. Было обнаружено, что вариант [-2]проПСА является наиболее устойчивым в сыворотке и распространенным среди изоформ проПСА [3, 4].

В 2009 г. D. Makarov и соавторы [20] показали, что анализ крови на [-2]проПСА позволяет определить, у каких пациентов может развиваться агрессивный РПЖ при активном наблюдении, а у каких можно прогнозировать появление так называемой «неблагоприятной» контрольной биопсии (выявление при контрольной биопсии аденокарциномы 7 и более баллов по Глисону, наличие 3 и более позитивных столбиков или выявление РПЖ в более 50% ткани любого столбика). На основании данного анализа был разработан индекс здоровья простаты — Prostate Health Index (РН1), математическая формула которого построена на различных соотношениях специфических биомаркеров (оПСА, свПСА и [-2]ПроПСА). РН1 представляется перспективным, неинвазивным биомаркером, который может повысить частоту обнаружения РПЖ и предоставить прогностическую информацию относительно имеющегося заболевания.

Многочисленные исследования продемонстрировали высокую эффективность РН1 по сравнению с оПСА и свПСА [21–23]. W. Catalona и соавторы [21] опубликовали результаты крупного мультицентрового исследования, в которое было включено 892 пациента, перенесших трансректальную биопсию предстательной железы. У всех пациентов отсутствовали изменения по данным ПРИ, а уровень оПСА был в интервале 2–10 нг/мл. Авторы сделали выводы, что чувствительность и специфичность РН1

(на основании площади ROC-кривых) превышает значения оПСА, свПСА, [-2]проПСА и %свПСА в диагностике клинически значимого РПЖ, а также сопряжены с более высоким баллом по шкале Глисона. Повышение экономической эффективности скрининга с помощью РН1 было подтверждено в многоцентровом проспективном исследовании, в которое было включено 658 мужчин с уровнем оПСА от 4 до 10 нг/мл [22]. В ходе работы было показано, что при пороговом значении РН1 28,6 диагноз РПЖ (сумма Глисона 3+4 и 4+3) будет пропущен лишь в 4,8% и 1,2% случаев. Тем не менее, более 30% пациентов с ДГПЖ смогут избежать повторной биопсии предстательной железы, в то время как при использовании оПСА количество данных пациентов не превышает 21,7%.

G. Lughezzani и соавторы [24] разработали номограмму с использованием таких критериев, как возраст, объем предстательной железы, ПРИ, предшествующие биопсии в анамнезе и РН1. По мнению авторов, использование данной номограммы превосходит базовое исследование с использованием только лишь одного оПСА и позволяет эффективнее прогнозировать клинически значимый рак. Внедрение РН1 в номограмму ERSPCRC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator) также улучшило прогнозирование клинически значимого РПЖ (AUC 0,78 против 0,72, $p = 0,04$) [25].

В настоящее время анализ РН1 предоставляет прогностическую информацию как самостоятельный метод диагностики и скрининга. РН1 может быть полезным как для включения пациентов в группу активного наблюдения, так и для отслеживания динамики заболевания и определения показаний к проведению повторной биопсии [3].

4Kscore

4Kscore определяется по уровню четырех калликреинов в сыворотке крови: оПСА, свПСА, интактного ПСА и калликреина 2 в сочетании с клинической информацией (возраст, данные ПРИ, результат биопсии). 4Kscore позволяет прогнозировать риск наличия у пациента агрессивного РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 7 и более) [17].

D. Lin и соавторами [26] было проведено проспективное мультицентровое исследование (Canary PASS), основной целью которого было сравнение эффективности 4Kscore и ПСА в прогнозировании РПЖ высокой степени злокачественности у больных, находящихся под активным наблюдением. Оценка конечного результата учитывала повышение суммарного балла по шкале Глисона (7 и более) после первичной биопсии. По результатам обследования 718 пациентов было показано, что использование 4Kscore позволяет с большей точностью прогнозировать повышение исходного балла Глисона (AUC 0,78 против 0,74) при второй биопсии. Сравнительная эффективность в прогнозировании повышении балла Глисона при последующих биопсиях не выявила преимуществ прогностической ценности 4Kscore по сравнению с ПСА (AUC 0,75 против 0,76).

Информативность 4Kscore в прогнозировании агрессивного РПЖ была оценена S. Zappala и соавторами [27]. Проспективное исследование было проведено в 26 урологических отделениях США с включением данных 1012 пациентов. 4Kscore был рассчитан для каждого пациента с учетом или без учета данных ПРИ. Влияние данных ПРИ на прогностическую ценность метода было оценено

при помощи площади под кривой (AUC-ROC); оценка конечного результата включала выявление РПЖ с суммой баллов по Глисона 7 и более. Агрессивный РПЖ был выявлен у 231 (23%) пациента, статистически значимой разницы между моделями 4Kscore с ПРИ и без ПРИ не было обнаружено (AUC 0,821 против 0,818).

Сравнительный анализ показал, что решение по поводу биопсии предстательной железы, принятое на основании данных 4Kscore, было ассоциировано с большей экономической выгодой за счет уменьшения количества «ненужных» биопсий по сравнению с группой больных, перенесших биопсию на основании одного лишь ПСА [28].

Эффективность 4Kscore была оценена в сравнении с некоторыми калькуляторами риска РПЖ, такими как PCPTRC 2.0 (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator) и ERSPC-RC 4 (European Research Screening Prostate Cancer Risk Calculator 4) [29]. В исследование был включен 51 пациент, перенесший биопсию предстательной железы (минимум 10 точек) с последующей оценкой биоптатов четырьмя независимыми морфологами. У 22 (43%) пациентов при патоморфологическом исследовании был выявлен РПЖ, из них у 5 (23%) — высокой степени злокачественности. Вероятность обнаружения РПЖ значительно различалась между 4Kscore, PCPTRC 2.0 и ERSPC-RC 4 ($p = 0,022$).

В проспективное рандомизированное исследование ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) [30] было включено 6129 пациентов с уровнем оПСА 3 нг/мл и выше, перенесших биопсию простаты. В ходе проведенного исследования авторы пришли к выводу, что использование 4Kscore позволяет прогнозировать РПЖ высокой степени злокачественности (AUC 4Kscore 0,820, %свПСА 0,799 и оПСА 0,738, $p < 0,001$). Используя пороговое значение 4Kscore, равное 6%, возможно избежать до 43% «ненужных» биопсий, при пропуске только 11% случаев РПЖ высокой степени злокачественности.

TMPRSS2-ERG (T2:ERG)

TMPRSS2 представляет собой андрогенозависимый ген и является специфичным для РПЖ. В большом количестве ген определяется в моче после ПРИ, а также в образцах ткани предстательной железы после биопсии и РПЭ. В мультицентровом исследовании, включавшем данные 1312 мужчин, T2:ERG продемонстрировал большую диагностическую точность, чем оПСА. Сам по себе этот метод мало информативен, но в сочетании с ПСА (10 нг/мл и выше) и PCA3 T2:ERG в несколько раз увеличивает вероятность выявления РПЖ [31, 32].

Доступный для клинического применения тест MiPS (Mi-Prostate Score) был разработан для прогнозирования риска развития РПЖ. Данный тест включает в себя данные общего ПСА сыворотки крови, PCA3 и TMPRSS2-ERG. В 2016 г. S. Tomlins и соавторы [33] провели сравнительную оценку эффективности отдельных компонентов, входящих в состав теста MiPS, и PCPTRC в прогнозировании риска развития РПЖ. В исследование было включено 1244 пациента, у которых анализ мочи был собран после ПРИ. Было показано, что тест MiPS в значительной степени превосходит оПСА и PCA3 (AUC 0,747, $p < 0,001$), оПСА и T2:ERG (AUC 0,729, $p < 0,01$), а также оПСА (AUC 0,651, $p < 0,001$) в качестве единственного маркера РПЖ. Полученные данные были равновесны у пациентов с первичной и повторной биопсией. Ком-

бинация MiPS-PCPTRC позволяет избежать до 47% «ненужных» биопсий при пропущенных 1,0 — 2,3% случаев РПЖ.

MiPS является многообещающим и перспективным тестом для скрининга РПЖ, тем не менее, для окончательного внедрения данного теста в клиническую практику необходимо проведение сравнительных исследований с другими биомаркерами, такими, как РНИ и 4Kscore.

SelectMDx

SelectMDx — это еще один коммерчески доступный тест, основанный на анализе двух генов мочи (НОХС6 и DLX1), используемый для выявления РПЖ высокой степени злокачественности (сумма Глисона 7 и более). Существующие рекомендации подразумевают его применение у пациентов, которым показана биопсия простаты или которые ранее имели отрицательные биопсии, несмотря на факторы риска РПЖ (изменения простаты по данным ПРИ, наследственный фактор или высокий уровень оПСА). Данный тест был разработан L. Van Neste и соавторами [34] и в последующем оценен в когорте из 386 пациентов. Авторами было показано, что до 42% биопсий можно было бы избежать, при этом было бы пропущено 2% случаев РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 7 и более.

ConfirmMDx

ConfirmMDx является тканевым биомаркером, в основе которого лежит оценка трёх биомаркеров, ассоциированных с РПЖ — GSTP1, APC и RASSF1. Данный маркер позволяет выявить клинически значимый РПЖ у пациентов с отрицательной биопсией. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по уровню ConfirmMDx возможно прогнозировать риск обнаружения РПЖ при повторной биопсии с вероятностью до 90% [17].

В отличие от других коммерчески доступных маркеров, содержание которых оценивают в опухолевой ткани для принятия решения о необходимости лечения, ConfirmMDx является единственным маркером, с помощью которого можно прогнозировать вероятность РПЖ, исследуя при этом доброкачественную ткань. В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ConfirmMDx обозначен как дополнительный метод, позволяющий принять решение о целесообразности повторной биопсии. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют исследования, сравнивающие ConfirmMDx с мпМРТ с позиций экономической выгоды [17, 35].

Эффективность ConfirmMDx в прогнозировании РПЖ была подтверждена в исследовании MATLOC (Великобритания — Бельгия), включавшем 483 пациента с отрицательными результатами биопсии в анамнезе [36]. Отрицательная прогностическая ценность составила 90%. В работе [35] отрицательная прогностическая ценность ConfirmMDx составила 88%; авторы также сообщили о 2,5-кратном увеличении риска выявления РПЖ у пациентов ($n = 320$) при повторной биопсии.

ELAVL1 и другие маркеры

ELAVL1 представляет собой РНК-связывающий белок, продуцируемый в различных тканях, в том числе предстательной железе, и являющийся независимым прогностическим биомаркером у больных РПЖ, показателем

неблагоприятного фенотипа опухоли либо раннего рецидива РПЖ после проведенного лечения [37].

Проведенные экспериментальные исследования *in vitro* на культуре клеток предстательной железы позволили открыть новые биомаркеры РПЖ. Доказана роль ряда белков человеческого организма, таких, как CD151, DIAPH3, Ruxp2 и многих других в ранней диагностике РПЖ, определении показаний к проведению повторной биопсии и риска развития агрессивного РПЖ [38].

Активное развитие протеомики в совокупности с лабораторной диагностикой привело к обнаружению более 200 потенциальных биомаркеров РПЖ. Каждый маркер РПЖ или тест, создаваемый на основе уже имеющихся маркеров, может быть классифицирован в группу диагностических (скрининговых) маркеров, прогностических или группу маркеров стратификации.

Заключение

Несмотря на высокие темпы развития методов лабораторной диагностики РПЖ, по-прежнему одной из самых актуальных проблем при выявлении рака остается сложность визуализации опухолевых очагов. Как следствие, биопсия предстательной железы выполняется часто лишь на основании повышенного уровня ПСА и данных пальцевого ректального исследования, что далеко не всегда позволяет четко дифференцировать подозрительные участки, и забор материала производится из стандартных зон. Существует альтернатива — биопсия под контролем МРТ, однако присущие временные и финансовые затраты накладывают существенные ограничения на широкое использование данной методики.

Внедрение новых биомаркеров позволяет создать персонализированный подход в диагностике, лечении и прогнозировании течения РПЖ у каждого конкретного пациента. В связи с отсутствием стандартизированных алгоритмов использования, необходимой аппаратуры и специалистов, некоторые из перечисленных в данной статье методов ранней диагностики РПЖ остаются недоступными в широкой практике. Остальные, несмотря на высокую прогностическую ценность, зачастую имеют малую чувствительность и специфичность. Проведение мультицентровых клинических исследований, направленных на оценку актуальности и перспектив повсеместного внедрения в клиническую практику, позволит определить место новых методов диагностики РПЖ в ряду «золотого стандарта» наряду с определением уровня ПСА и биопсией предстательной железы под контролем ТРУЗИ.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017.
2. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. *Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19*. М.: ООО Издательский дом «АБВ-пресс», 2015. 52 с.
3. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю. Диагностическая значимость [-2]proPSA и PHI (обзор литературы). *Онкоурология*. 2014; 4: 87-95.
4. Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Сове-

менные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. *Урология*. 2016; 6: 164-6.

5. Bussemakers M.J., Van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A., Debruyne F.M., Ru N., Isaacs W.B. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999; 59(23): 5975-9.

6. Haese A., de la Taille A., van Poppel H. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur. Urol*. 2008; 54: 1081-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.06.071.

7. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J. Urol*. 2013; 190: 64-9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.018.

8. Bradley L.A., Palomaki G.E., Gutman S. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J. Urol*. 2013; 190: 389-98. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.005.

9. Chevli K.K., Duff M., Walter P. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. *J. Urol*. 2014; 191: 1743-8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.005.

10. Wei J.T., Feng Z., Partin A.W. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J. Clin. Oncol*. 2014; 32: 4066-2. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.8505.

11. Salami S.S., Schmidt F., Laxman B., Regan M.M., Rickman D.S., Scherr D. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol. Oncol*. 2013; 31: 566-71. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.04.001.

12. Russo G.I., Regis F., Castelli T., Favilla V., Privitera S., Giardina R., Cimino S., Morgia G. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and four-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017; 15(4): 429-39. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.12.022.

13. Porpiglia F., Cantiello F., De Luca S. In-parallel comparative evaluation between multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer antigen 3 and the Prostate Health Index in predicting pathologically confirmed significant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *BJU Int*. 2016; 118: 527-34. DOI: 10.1111/bju.13318.

14. Seisen T., Roupert M., Brault D. Accuracy of the Prostate Health Index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate*. 2015; 75: 103-11. DOI: 10.1002/pros.22898.

15. Ferro M., Lucarelli G., Bruzzese D. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), Prostate Health Index (phi) and sarcosine. *Anticancer Res*. 2015; 35(2): 1017-123. PMID:25667489

16. Fenstermaker M., Mendhiratta N., Bjurlin M.A. Risk stratification by urinary prostate cancer gene 3 testing before magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy among men with no history of biopsy. *Urology*. 2017; 99: 174-9. DOI: 10.1016/j.urology.2016.08.022.

17. Dani H., Loeb S. The role of prostate cancer biomarkers in undiagnosed men. *Curr. Opin. Urol*. 2017; 27(3): 210-26. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000384.

18. Djavan B. Prostate cancer Reflex testing with serum, urine and tissue biomarkers: Which, when and how viable? 15th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology. *European Urology Supplements*. 2018; 17(1): 1-4.

19. Maurer T. Tools for detection of node metastasis: PSMA guided surgery. 15th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology. *European Urology Supplements*. 2018; 17(1): 46-7.

20. Makarov D.V., Isharwal S., Sokoll L.J., Landis P., Marlow C., Epstein J.I., Partin A.W., Carter H.B., Veltri R.W. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2009; 150: 7316-21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1263.

21. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. A multicenter study of [2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J. Urol*. 2011; 185: 1650-5.

22. Loeb S., Sanda M.G., Broyles D.L. The Prostate Health Index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J. Urol*. 2015; 193: 1163-9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.121.

23. De la Calle C., Patil D., Wei J.T. Multicenter evaluation of the Prostate Health Index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J. Urol.* 2015; 194: 65-72. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.091.

24. Lughezzani G., Lazzeri M., Haese A. Multicenter European external validation of a Prostate Health Index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Eur. Urol.* 2014; 66: 906-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.005.

25. Foley R.W., Maweni R.M., Gorman L. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU Int.* 2016; 118: 706-13. DOI: 10.1111/bju.13437.

26. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown M.D., Sjoberg D.D., Dong Y., Brooks J.D., Carroll P.R., Cooperberg M., Dash A., Ellis W.J., Fabrizio M., Gleave M.E., Morgan T.M., Nelson P.S., Thompson I.M., Wagner A.A., Zheng Y. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of High-grade Prostate Cancer in Men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur. Urol.* 2017; 72(3): 448-54. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.017.

27. Zappala S.M., Dong Y., Linder V., Reeve M., Sjoberg D.D., Mathur V., Roberts R., Okrongly D., Newmark J., Sant G., Steiner M. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int. J. Clin. Pract.* 2017; 7(6): 122-8. DOI: 10.1111/ijcp.12943.

28. Voigt J.D., Dong Y., Linder V., Zappala S. Use of the 4Kscore test to predict the risk of aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy: Overall cost savings and improved quality of care to the us healthcare system. *Rev. Urol.* 2017; 19(1): 1-10. DOI: 10.3909/riu0753

29. Borque-Fernando A., Esteban-Escano L.M., Rubio-Briñes J., Lou-Mercade A.C., Garcia-Ruiz R., Tejero-Sanchez A., Munoz-Rivero M.V., Cabanuz-Plo T., Alfaro-Torres J., Marquina-Ibanez I.M., Hakim-Alonso S., Mejia-Urbaez E., Gil-Fabra J., Gil-Martinez P., Alvarez-Alegret R., Sanz G., Gil-Sanz M.J. A Preliminary Study of the Ability of the 4Kscore test, the Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and the European Research Screening Prostate-Risk Calculator for Predicting High-Grade Prostate Cancer. *Actas Urol. Esp.* 2016; 40(3): 155-63. DOI: 10.1016/j.acuro.2015.09.006.

30. Bryant R.J., Sjoberg D.D., Vickers A.J., Robinson M.C., Kumar R., Marsden L., Davis M., Scardino P.T., Donovan J., Neal D.E., Lilja H., Hamdy F.C. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107(7): djv095. DOI: 10.1093/jnci/djv095.

31. Tomlins S.A., Bjartell A., Chinnaiyan A.M., Jenster G., Nam R.K., Rubin M.A., Schalken J.A. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur. Urol.* 2009; 56(2): 275-86. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.036.

32. Tomlins S.A., Aubin S.M., Siddiqui J. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 94ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001970.

33. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J., Hovelson D.H., Siddiqui J., Kunju L.P., Dunn R.L., Meyer S., Hodge P., Grosskopf J., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur. Urol.* 2016; 70(1): 45-53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.039.

34. Van Neste L., Hendriks R.J., Dijkstra S. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur. Urol.* 2016; 70: 740-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.012.

35. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J. Urol.* 2014; 192: 1081-7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.013.

36. Stewart G.D., Van Neste L., Delvenne P. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J. Urol.* 2013; 189: 1110-6. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.219.

37. Melling N., Taskin B., Hube-Magg C., Kluth M., Minner S., Koop C., Grob T., Graefen M., Heinzer H., Tsourlakis M.C., Izbicki J., Wittmer C., Huland H., Simon R., Wilczak W., Sauter G., Steurer S., Schlömm T., Krech T. Cytoplasmic accumulation of ELAVL1 is an independent predictor of biochemical recurrence associated with genomic instability in prostate cancer. *Prostate.* 2016; 76(3): 259-72. DOI: 10.1002/pros.23120.

38. Hori S.S., Lutz A.M., Paulmurugan R., Gambhir S.S. A Model-Based Personalized Cancer Screening Strategy for Detecting Early-Stage Tumors Using Blood-Borne Biomarkers. *Cancer Res.* 2017; 77(10): 2570-84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2904.

References

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. [Status of oncological care for the population of Russia in 2016]. Moscow: MSROI na PA Gercten — Filial NMRCC MH RF, 2017. (In Russian)

2. Pushkar' D.Y., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. Prilepskaya E.A., Kovilina M.V. [Early diagnostic of prostate cancer. Guidelines №19]. M.: Publishing house «ABV-press». 2015, 52 p. (In Russian)

3. Sidorenkov A.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Pushkar' D.Y. [The diagnostic value of [-]proPSA and PHI (review)]. *Onkourologiya [Oncourology]*. 2014; 4: 87-95. (In Russian)

4. Vasil'yev A.O., Prilepskaya E.A., Kovylyna M.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar' D.Y. [Modern markers and histological features of prostate cancer]. *Urologiya [Urology]*. 2016; 6: 164-6. (In Russian)

5. Bussemakers M.J., Van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A., Debruyne F.M., Ru N., Isaacs W.B. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999; 59(23): 5975-9.

6. Haese A., de la Taille A., van Poppel H. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur. Urol.* 2008; 54: 1081-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.06.071.

7. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J. Urol.* 2013; 190: 64-. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.018.

8. Bradley L.A., Palomaki G.E., Gutman S. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J. Urol.* 2013; 190: 389-98. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.005.

9. Chevli K.K., Duff M., Walter P. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. *J. Urol.* 2014; 191: 1743-8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.005.

10. Wei J.T., Feng Z., Partin A.W. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 4066-472. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.8505.

11. Salami S.S., Schmidt F., Laxman B., Regan M.M., Rickman D.S., Scherr D. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2013; 31: 566-71. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.04.001.

12. Russo G.I., Regis F., Castelli T., Favilla V., Privitera S., Giardina R., Cimino S., Morgia G. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and four-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2016; S1558-7673(16)30368-8.

13. Porpiglia F., Cantiello F., De Luca S. In-parallel comparative evaluation between multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer antigen 3 and the Prostate Health Index in predicting pathologically confirmed significant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *BJU Int.* 2016; 118: 527-34. DOI: 10.1111/bju.13318.

14. Seisen T., Roupert M., Brault D. Accuracy of the Prostate Health Index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate.* 2015; 75: 103-11. DOI: 10.1002/pros.22898.

15. Ferro M., Lucarelli G., Bruzzese D. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), Prostate Health Index (phi) and sarcosine. *Anticancer Res.* 2015; 35: 1017-23.

16. Fenstermaker M., Mendhiratta N., Bjurlin M.A. Risk stratification by urinary prostate cancer gene 3 testing before magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy among men with no history of biopsy. *Urology.* 2017; 99: 174-9. DOI: 10.1016/j.urology.2016.08.022.

17. Dani H., Loeb S. The role of prostate cancer biomarkers in undiagnosed men. *Curr. Opin. Urol.* 2017; 27(3): 210-6. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000384.

18. Djavan B. Prostate cancer Reflex testing with serum, urine and tissue biomarkers: Which, when and how viable? 15th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology. *European Urology Supplements.* 2018; 17(1): 1-4.

19. Maurer T. Tools for detection of node metastasis: PSMA guided surgery. 15th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology. *European Urology Supplements.* 2018; 17(1): 46-47.

20. Makarov D.V., Isharwal S., Sokoll L.J., Landis P., Marlow C., Epstein J.I., Partin A.W., Carter H.B., Veltri R.W. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for pro-

state cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(10): 7316-21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1263.

21. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. A multicenter study of [2]prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J. Urol.* 2011; 185: 1650-5.

22. Loeb S., Sanda M.G., Broyles D.L. The Prostate Health Index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J. Urol.* 2015; 193: 1163-9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.121.

23. De la Calle C., Patil D., Wei J.T. Multicenter evaluation of the Prostate Health Index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J. Urol.* 2015; 194: 65-72. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.091.

24. Lughezzani G., Lazzeri M., Haese A. Multicenter European external validation of a Prostate Health Index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Eur. Urol.* 2014; 66: 906-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.005.

25. Foley R.W., Maweni R.M., Gorman L. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU Int.* 2016; 118: 706-13. DOI: 10.1111/bju.13437.

26. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown M.D., Sjoberg D.D., Dong Y., Brooks J.D., Carroll P.R., Cooperberg M., Dash A., Ellis W.J., Fabrizio M., Gleave M.E., Morgan T.M., Nelson P.S., Thompson I.M., Wagner A.A., Zheng Y. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of High-grade Prostate Cancer in Men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur. Urol.* 2017; 72(3): 448-54. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.017.

27. Zappala S.M., Dong Y., Linder V., Reeve M., Sjoberg D.D., Mathur V., Roberts R., Okrongly D., Newmark J., Sant G., Steiner M. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int. J. Clin. Pract.* 2017; 71(6): 122-8. DOI: 10.1111/ijcp.12943.

28. Voigt J.D., Dong Y., Linder V., Zappala S. Use of the 4Kscore test to predict the risk of aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy: Overall cost savings and improved quality of care to the us healthcare system. *Rev. Urol.* 2017; 19(1): 1-10.

29. Borque-Fernando A., Esteban-Escano L.M., Rubio-Brienes J., Lou-Mercade A.C., Garcia-Ruiz R., Tejero-Sanchez A., Munoz-Rivero M.V., Cabanuz-Plo T., Alfaro-Torres J., Marquina-Ibanez I.M., Hakim-Alonso S., Mejia-Urbac E., Gil-Fabra J., Gil-Martinez P., Alvarez-Alegret R., Sanz G., Gil-Sanz M.J. A Preliminary Study of the Ability of the 4Kscore test, the Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and the European Research Screening Pro-

state-Risk Calculator for Predicting High-Grade Prostate Cancer. *Actas Urol. Esp.* 2016; 40(3): 155-63. DOI: 10.1016/j.acuro.2015.09.006.

30. Bryant R.J., Sjoberg D.D., Vickers A.J., Robinson M.C., Kumar R., Marsden L., Davis M., Scardino P.T., Donovan J., Neal D.E., Lilja H., Hamdy F.C. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107(7): djv095. DOI: 10.1093/jnci/djv095.

31. Tomlins S.A., Bjartell A., Chinnaiyan A.M., Jenster G., Nam R.K., Rubin M.A., Schalken J.A. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur. Urol.* 2009; 56(2): 275-86. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.036.

32. Tomlins S.A., Aubin S.M., Siddiqui J. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 94ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001970.

33. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J., Hovelson D.H., Siddiqui J., Kunju L.P., Dunn R.L., Meyer S., Hodge P., Groskopf J., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur. Urol.* 2016; 70(1): 45-53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.039.

34. Van Neste L., Hendriks R.J., Dijkstra S. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur. Urol.* 2016; 70: 740-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.012.

35. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J. Urol.* 2014; 192: 1081-7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.013.

36. Stewart G.D., Van Neste L., Delvenne P. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J. Urol.* 2013; 189: 1110-6. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.219.

37. Melling N., Taskin B., Hube-Magg C., Kluth M., Minner S., Koop C., Grob T., Graefen M., Heinzer H., Tsourlakis M.C., Izbicki J., Wittmer C., Huland H., Simon R., Wilczak W., Sauter G., Steuer S., Schlomm T., Krech T. Cytoplasmic accumulation of ELAVL1 is an independent predictor of biochemical recurrence associated with genomic instability in prostate cancer. *Prostate.* 2016; 76(3): 259-72. DOI: 10.1002/pros.23120.

38. Hori S.S., Lutz A.M., Paulmurugan R., Gambhir S.S. A Model-Based Personalized Cancer Screening Strategy for Detecting Early-Stage Tumors Using Blood-Borne Biomarkers. *Cancer Res.* 2017; 77(10): 2570-84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2904.

Сведения об авторах:

Васильев Александр Олегович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ширяев Арсений Александрович — ординатор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Говоров Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Демин Арсений Андреевич — аспирант кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Окишев Артем Вячеславович — аспирант кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сидоренков Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-уролог Городской клинической больницы имени С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы

Пушкарь Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации