

## БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.65-006.04-07

А.В. Ружанская<sup>1</sup>, С.А. Евгина<sup>1</sup>, И.И. Скибо<sup>2</sup>

### ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРА -2ПРОПСА И ИНДЕКСА ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ PHI В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Отдел клинической лабораторной диагностики ООО «Бекмен Культер», Москва; <sup>2</sup>Лабораторный комплекс ООО НПФ «Хеликс», Санкт-Петербург

*Показано, что простатспецифический антиген (ПСА) имеет ограничения при детекции рака предстательной железы (РПЖ). Показано, что изоформа свободного ПСА (свПСА) – -2проПСА обладает более высокой специфичностью по сравнению с общим ПСА (оПСА) и процентным соотношением оПСА и свПСА (%свПСА) при выявлении РПЖ. Использование индекса здоровья простаты phi, включающего такие показатели, как -2проПСА, свПСА и оПСА, позволяет улучшить выявляемость РПЖ, повысить специфичность и снизить количество необязательных биопсий. Кроме того, была показана корреляция между величиной phi и степенью агрессивности форм РПЖ.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, простатспецифический антиген, -2проПСА, индекс здоровья простаты

*A.V. Ruzhanskaya<sup>1</sup>, S.A. Evgina<sup>1</sup>, I.I. Skibo<sup>2</sup>*

THE PRACTICAL APPLICATION OF MARKER -2PROPSA AND HEALTH INDEX OF PROSTATE PHI IN DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER

<sup>1</sup>The department of clinical laboratory diagnostic of "Beckman Coulter, Ltd.", Moscow; <sup>2</sup>The laboratory complex "Helix, Ltd", St. Petersburg

*The article demonstrates that prostate-specific antigen (PSA) has some limitations in detection of cancer of prostate. It was demonstrated that isoform of free PSA - 2proPSA has higher specificity in comparison with total PSA (tPSA) and percentage tPSA and free PSA (% free PSA) in detection of cancer of prostate. The application of Prostate Health Index including such indicators as -2PSA, free PSA and tPSA makes it possible to increase degree of detection of cancer of prostate, to increase specificity and to decrease number of optional biopsies. Besides, correlation was established between value of Prostate Health Index and degree of aggressiveness of forms of cancer of prostate.*

**Key words:** cancer of prostate, prostate-specific antigen, -2proPSA, Prostate Health Index

Внедрение в клиническую практику теста на определение простатспецифического антигена (ПСА) стало поистине революционным прорывом в диагностике рака предстательной железы (РПЖ). Выполненное за последние десятилетия широкомасштабное европейское рандомизированное исследование ERSPC показало, что использование теста на определение ПСА приводит к снижению смертности от РПЖ среди мужчин, участвующих в скрининге [8]. При этом определение ПСА имеет некоторые ограничения при использовании в качестве скринингового теста. Во-первых, ПСА обладает низкой специфичностью, его положительная предсказательная ценность составляет около 25%, что приводит к большому числу ложноположительных результатов и соответственно необязательных биопсий; по данным, полученным в ходе европейского рандомизированного исследования, число необязательных биопсий может достигать 75% [7]. Во-вторых, ПСА характеризуется недостаточной чувствительностью: до 30% случаев РПЖ могут быть обнаружены в диапазоне значений ПСА менее 4 нг/мл, причем среди них до 10% случаев агрессивных

форм. И, наконец, гипердиагностика и как результат – гипертерапия неагрессивных форм РПЖ, которая может достигать уровня, превышающего 50%, так как определение только ПСА не может показать степень агрессивности форм РПЖ [9].

Подход к лечению и ведению пациентов с агрессивными и неагрессивными формами ПСА различается; если последние могут находиться под активным наблюдением и вялотекущая форма рака впоследствии не приведет к гибели от этой патологии, то назначением для пациента с агрессивной формой РПЖ становится оперативное вмешательство на предстательной железе. Решение о назначении пациенту операции принимается на основании результата биопсии предстательной железы, показаниями к которой могут являться уровень ПСА выше 4 нг/мл (пороговое значение может быть пересмотрено врачом-клиницистом в зависимости от искомой чувствительности и специфичности метода) и положительный результат пальцевого ректального исследования (ПРИ). Однако при значениях ПСА до 10 нг/мл количество ложноположительных результатов может быть очень высоким. Как было показано в очередном отчете европейского рандомизированного исследования, количество необязательных биопсий при значениях ПСА до 2 нг/мл составляет 93%, при 2–4 нг/мл – 80%, а при уровне > 10 нг/мл – 75% [7].

При этом нельзя не учитывать, что биопсия является

Для корреспонденции:

Ружанская Анна Владиславовна  
ООО «Бекмен Культер», Москва  
E-mail: aruzhanskaya@beckman.com

инвазивной процедурой, имеющей целый ряд осложнений, таких как кровотечение, инфицирование и пр. Поэтому дифференциальная диагностика форм РПЖ является чрезвычайно важным и перспективным направлением современной науки, которая постоянно движется по пути изыскания новых маркеров, более специфичных при диагностике именно агрессивных форм РПЖ при уровне оПСА < 10 нг/мл.

**Биологические характеристики -2проПСА.** В сыворотке крови ПСА присутствует в двух основных формах: ПСА, связанный с  $\alpha$ -1-химотрипсином (или комплексный ПСА), и свободный ПСА (свПСА); совокупность комплексного и свПСА обозначается термином общий ПСА (оПСА).

В 1994 г. FDA был одобрен маркер дифференциальной диагностики РПЖ – свПСА. Было показано, что соотношение свПСА и оПСА (свПСА/оПСА · 100% или %свПСА) позволяет улучшить клинические характеристики ПСА, но он также имеет ограничения при дифференциальной диагностике агрессивных форм РПЖ. Тем не менее в начале 2000 г. на форму свПСА было обращено более пристальное внимание исследователей. Было показано, что свПСА в свою очередь состоит из трех субъединиц: проПСА (proPSA), интактной формы ПСА (инПСА, iPSA) и ПСА, ассоциированного с доброкачественной гиперплазией РПЖ (дПСА, BPSA).

Было установлено, что изоформа проПСА концентрируется в ткани периферической зоны предстательной железы, где наиболее часто диагностируются агрессивные формы РПЖ [4]. Форма дПСА обнаруживается в переходной ткани предстательной железы, ассоциированной с доброкачественной гиперплазией, она, безусловно, имеет ограничения при диагностике РПЖ, однако может улучшить специфичность при использовании мультивариантной модели исследования. Форма иПСА изучена на сегодняшний день менее

всех остальных и является предметом дальнейших исследований.

Таким образом, особый интерес для онкоурологов представляет именно проформа свПСА – проПСА. Нативная форма проПСА содержит пролидерный пептид, состоящий из 7 аминокислотных остатков ([–7]проПСА). Также имеются формы с укороченными пролидерными пептидами, состоящие преимущественно из проПСА с пролидерным пептидом из 5 аминокислот ([–5]проПСА), 4 аминокислот ([–4]проПСА) и 2 аминокислот ([–2]проПСА). Наибольшее внимание получил [–2]проПСА, поскольку именно эту форму впервые обнаружили в экстрактах из опухолей, и она дает более интенсивное окрашивание иммунохимическими красителями в тканях опухоли предстательной железы по сравнению с доброкачественной тканью. Кроме того, из пяти обнаруженных форм проПСА [–2]проПСА является самой стабильной формой *in vitro* [4].

За последнее время появилось большое количество публикаций, показывающих значительное преимущество использования [–2]проПСА и его производных, в том числе %п2ПСА (–2проПСА/(свПСА · 1000) · 100%) при диагностике РПЖ. Следующим этапом улучшения дифференциальной диагностики РПЖ явилось внедрение трехкомпонентной расчетной величины – индекса здоровья простаты – phi (Prostate Health Index). Было показано, что при формировании злокачественной опухоли доля свПСА в оПСА снижается, тогда как доля –2проПСА в свПСА растет. Формула расчета индекса здоровья простаты phi была получена путем добавления к %п2ПСА величины оПСА с учетом динамики всех трех показателей при развитии РПЖ ( $\text{phi} = -2\text{проПСА} / \text{свПСА} \cdot \sqrt{\text{оПСА}}$ ).

**Использование индекса здоровья простаты phi улучшает выявляемость РПЖ.** При диагностике РПЖ %–2проПСА (расчетный показатель, основанный на

Таблица 1

Одновариантная (I) и мультивариантная (II) модель AUC (95% CI)

Показатель	Без биопсии в анамнезе		Первичная биопсия		Повторная биопсия	
	I	II	I	II	I	II
Возраст	0,56		0,6		0,62	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
Объем простаты, см <sup>3</sup>	0,62		0,62		0,6	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
ПРИ	0,58		0,58		0,56	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
оПСА, нг/мл	0,56		0,56		0,54	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
свПСА, %	0,61		0,6		0,59	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
п2ПСА, %	0,72		0,72		0,74	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
Индекс здоровья простаты phi	0,74		0,73		0,74	
	$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$		$p < 0,0001^{**}$	
Базовая модель*		0,69		0,69		0,74
Базовая модель + %п2ПСА		0,75		0,73		0,79
Базовая модель + phi		0,75		0,73		0,8

Примечание. Базовая модель\*\* – возраст, V простаты, ПРИ, оПСА, %свПСА [9].

Таблица 2

**Вероятность (оценка риска) наличия РПЖ в зависимости от значения параметра phi у пациентов с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл (при определении оПСА и свПСА использовалась калибровка Hybritech)**

Значение phi (калибровка Hybritech)	Вероятность РПЖ, %	95% доверительный интервал, %
0–21	8,4	1,9–16,1
21–40	21	17,3–24,6
40+	44,0	36,0–52,9

Примечание. \*У пациентов с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл (калибровка Hybritech).

двух маркерах) и особенно phi (расчетный показатель, основанный на трех маркерах), показали лучшие результаты по сравнению с оПСА и %свПСА.

Так, результаты большого количества исследований подтверждают, что использование индекса здоровья простаты phi позволяет добиться лучшей выявляемости РПЖ по сравнению с оПСА и %свПСА. В том числе это было показано в ходе мультицентрового исследования С. Stephan и соавт. [9], включавшего 1362 пациента с уровнем оПСА 1,6–8 нг/мл по калибровке ВОЗ (что соответствует 2–10 нг/мл по калибровке Hybritech) и отрицательным результатом ПРИ. По результатам последней 10-точечной биопсии было определено 668 пациентов с РПЖ и 694 пациента без РПЖ. Для индекса здоровья простаты phi было зафиксировано наиболее высокое значение площади под ROC-кривой (AUC=0,74) по сравнению с другими показателями, в том числе: %-2проПСА (AUC = 0,72), -2проПСА (AUC = 0,63), а также текущими стандартами – %свПСА (AUC = 0,61) и оПСА (AUC = 0,56).

При этом максимального значения площади под кривой (AUC = 0,75) удалось достичь при использовании мультифакторного подхода, учитывая возраст, объем предстательной железы, результат ПРИ, оПСА и свПСА и индекса здоровья простаты phi (табл. 1) [9].

Использование индекса здоровья простаты phi повышает специфичность и сокращает количество необязательных биопсий. В исследованиях целого ряда авторов было показано, что использование индекса здоровья простаты phi позволяет снизить количество необязательных биопсий. Это является следствием более высокой специфичности phi по сравнению с оПСА и %свПСА при одинаковом пороге чувствительности и соответственно меньшего количества ложноположительных результатов. Так, по данным W. Catalona и соавт. [1], при пороге чувствительности 95% специфичность для %свПСА составила 8%, тогда как для phi – 16%. По данным С. Stephan и соавт. [9], при чувствительности, равной 90 и 95%, максимальная специфичность была отмечена для phi (35,4 и 15%), далее для %п2ПСА (33,6 и 13,3%) в сравнении с %свПСА (15 и 7,5%) и оПСА (16,1 и 8,5%). Таким образом, при использовании абсолютного порога отсечки для phi, равного 24 (калибровка Hybritech; соответствует порогу отсечки 31 по калибровке ВОЗ), преимущество в специфичности по сравнению с %свПСА составило порядка 20% (чувствительность 90%). Это приводит к потенциальному сокращению количества необязательных биопсий на 20% [9].

Баланс между чувствительностью и специфичностью – это выбор соответствующего порогового значения. Исследования пороговых значений индекса здоровья простаты phi W. Catalona и соавт. показали, что при

Таблица 3

**Соотношение со степенью агрессивности (шкала Глисон)\***

Показатель	Глисон < 7 РПЖ (n = 283)	Глисон > 7 РПЖ (n = 228)	p
Возраст, годы	63 (62–65)	66 (64–67)	0,02
Объем, см <sup>3</sup>	38 (35–40)	33 (31–37)	0,031
оПСА, мкг/л	4,83 (4,57–5,15)	5,33 (5,03–5,77)	0,003
%свПСА	13,3 (12,5–14,3)	11,9 (11–12,8)	0,014
-2проПСА, нг/дл	14,6 (13,5–15,4)	15 (13,7–17,3)	0,28
%п2ПСА	2,34 (2,21–2,49)	2,68 (2,51–2,85)	0,011
phi	53,1 (47,5–56,6)	59,7 (55,3–62,1)	0,002

Примечание. \* Все показатели даны как медианы (95%) [9].

чувствительности, равной 95%, специфичность метода составила 16%, при этом пороговое значение индекса phi равно 21,3. При чувствительности, равной 90%, специфичность составила 26%, при этом пороговое значение индекса phi равно 24,1, а для чувствительности 80% специфичность была равна уже 45% при пороговом значении phi 29,3 (калибровка Hybritech) (рис. 1) [1].

В дополнение к анализу чувствительности и специфичности, выполненному в рамках масштабного мультицентрового исследования, оценивалась также вероятность наличия РПЖ для конкретного пациента. Было показано, что в диапазоне phi 0–21 вероятность наличия РПЖ составляет 8,4%, что позволяет отнести пациента к низкой группе риска; в диапазоне phi 21–40, вероятность наличия РПЖ составляет 21%, что соответствует средней группе риска, и, наконец, при phi выше 40 вероятность наличия РПЖ составляет 44%, что соответствует высокой группе риска (табл. 2).

Использование индекса здоровья простаты phi способствует выявлению агрессивных форм РПЖ. Наиболее перспективное направление клинического использования индекса здоровья простаты phi – выявление агрессивных, т. е. потенциально летальных форм РПЖ. Самым распространенным критерием оценки агрессивности опухоли является сумма баллов по Глисон: вы-

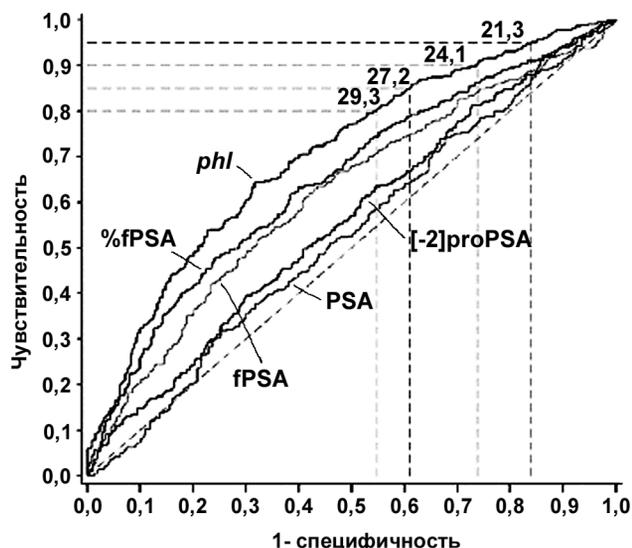


Рис. 1. Чувствительность и 1 – Специфичность при разных пороговых значениях: ROC-кривые оПСА, свПСА, %свПСА и phi в диапазоне оПСА 2–10 нг/мл.

Таблица 4

**Калькулятор риска (RC3, RC4) + phi: увеличение AUC по сравнению с базовой моделью**

AUC модели	Без биопсии в анамнезе (RC*3)	Первичная биопсия (RC4)
Первичная валидация (n = 887)	РПЖ	РПЖ
Только оПСА	0,568	0,547
ПРИ_RC	0,680	0,658
ПРИ_RC + проПСА	0,714	0,724
ПРИ_RC + %проПСА	0,736	0,737
ПРИ_RC + phi	0,739	0,749
Вторичная валидация (n = 950)		
ПРИ_RC	0,680	0,639
ПРИ_RC + phi	0,723	0,689

Примечание. RC\* – Risk Calculator, калькулятор риска [6].

сокие значения по шкале Глисона соответствуют низкодифференцированным, более агрессивным формам опухоли; низкие значения – высокодифференцированным, с более благоприятным прогнозом заболевания; порог отсечки стандартно равен 7.

Различия в медианах между группами пациентов с агрессивными формами рака (Глисон > 7) и неагрессивными формами (Глисон < 7) наблюдаются для многих показателей, однако наилучшую дифференциацию продемонстрировал индекс здоровья простаты phi: медианы 53,1 и 59,7 соответственно (p = 0,002) (табл. 3) [9].

Аналогичные результаты были получены в исследовании G. Gadda и соавт.: было показано, что медиана индекса здоровья простаты phi для группы пациентов с РПЖ значительно отличается от медианы групп пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и простатитом: 51 против 34 соответственно; для %п2ПСА: 2,07 против 1,46 соответственно [2]. Авторы делают вывод о том, что индекс здоровья простаты и % [-2]проПСА могут быть полезными при принятии клинического решения о биопсии, предотвращая ненужные биопсии у пациентов с хроническим воспалением и повышенным уровнем общего ПСА.

Также в исследовании, включавшем 1300 мужчин, было показано, что количество пациентов с результатом биопсии с суммой баллов по Глисон ≥ 7 возрастает, достигая 50% от всех выявленных случаев рака, при величине индекса здоровья простаты phi > 50 [9]. Было показано, что по мере увеличения величины phi, возрастает относительный риск (RR) наличия агрессивных высокозлокачественных форм РПЖ: при phi в диапазоне 0–24,9 RR = 1, в диапазоне 25,0–34,9 RR = 1,08, в диапазоне 35–54,0 RR = 1,18, при phi > 55 RR составляет 1,61 [1].

G. Guadzonni и соавт. в исследовании, включавшем 350 мужчин, прооперированных по поводу радикальной простатэктомии, показали, что предоперационное определение %п2ПСА и phi обладают высокой предсказательной ценностью по отношению к последующему результату гистологического исследования: обнаружится ли высокая степень злокачественности (сумма баллов по Глисон ≥ 7), степень рТ3 и объем опухоли > 0,5 мл [3].

*Калькуляторы риска как персонафицированный подход для оценки вероятности наличия РПЖ.* В последнее время все больший интерес вызывает использование калькуляторов риска наличия РПЖ как персонафици-

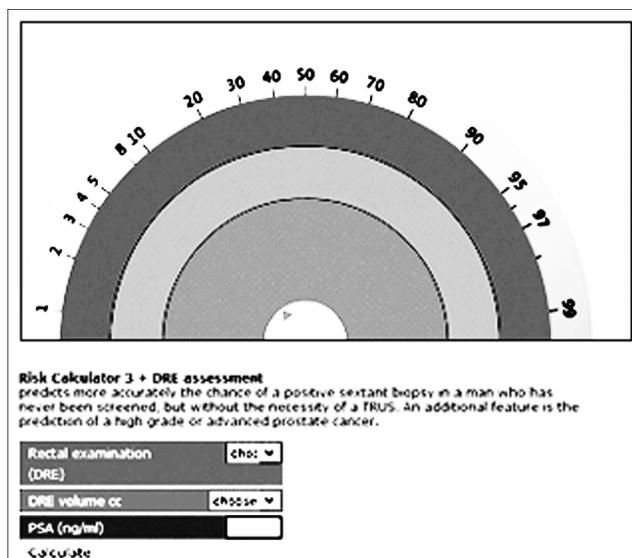


Рис. 2. Калькулятор риска № 3 + ПРИ.

рованного подхода к конкретному пациенту и определения индивидуальной вероятности наличия агрессивного рака. По результатам европейского рандомизированного скринингового исследования ERSPC было разработано несколько калькуляторов – два для пациентов и на данный момент четыре для врачей. Калькуляторы доступны как в английской, так и в русской версии (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>; <http://www.prostatecancer-riskcalculator.ru/>).

Так, калькулятор № 3 + ПРИ позволяет с высокой степенью вероятности предсказать положительный результат биопсии, а также вероятность определения злокачественной формы РПЖ (Глисон ≥ 7) у пациентов, не подвергавшихся ранее скринингу. Для оценки индивидуальной вероятности наличия РПЖ учитываются следующие параметры: результат ПРИ, объем предстательной железы, уровень оПСА (в нг/мл).

Калькулятор № 4 + ПРИ учитывает все перечисленные выше показатели, а также наличие негативной биопсии в анамнезе (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>) (рис. 2).

Последняя разработка в этой области – это калькуляторы, учитывающие помимо результатов ПРИ, оПСА, объема простаты также индекс здоровья простаты phi: ПРИ\_калькулятор № 3 + phi; ПРИ\_калькулятор № 4 + phi.

Показано, что добавление в калькулятор phi приводит к значительному увеличению AUC по сравнению с базовой моделью и улучшает дифференцировку агрессивной и неагрессивной форм РПЖ (0,723 vs 0,680 соответственно) (табл. 4) [6].

*Заключение.* Таким образом, в исследованиях ведущих урологов мира показано, что использование индекса здоровья простаты phi позволяет в первую очередь оценить риск наличия РПЖ, а также повысить специфичность выявления РПЖ по сравнению с оПСА и %свПСА, позволяя при этом сократить количество необязательных биопсий. Экономическая эффективность внедрения индекса здоровья простаты phi была показана в работе M. Nichol и соавт.: ожидаемые затраты на детекцию РПЖ в течение 1 года были на 356,647 \$ ниже при использовании phi в сочетании с оПСА (при пороге отсечки 2 мкг/л) или на 94,219 \$ ниже при использовании традиционной модели с оПСА (порог отсечки 4 мкг/л) [5, 9].

Перспективными направлениями являются исследования в области предсказательной ценности %p2ПСА и phi по отношению к агрессивному РПЖ и дифференциации РПЖ от ДГПЖ и простатита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., John T. Wei J.T., Klee G.G., Bangma C.H., Slawin K.M., Marks L.S., Loeb S., Broyles D.L., Shin S.S., Cruz A.B., Chan D.W., Sokoll L.J., Roberts W.L., Ron H. N. van Schaik, Mizrahi I.A. 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. The Journal of Urology. 2001; 185: 1650–5, May 2011.
2. Gadda Correlation of chronic histologic prostatic inflammation (CHPI) in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA and PHI (PROSTATE HEALTH INDEX) in men undergoing prostate biopsy for suspected prostate cancer; Poster session; EAU, Paris; 2012.
3. Guadzonni G., Lazzeri M., Nava L., Lughezzani G., Larcher A., Scattoni V. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. Eur. Urol. 2012; 61; 455–66.
4. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S., Kumar A., Saedi M.S., Payne J.K. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. Cancer Res. 2001; 61; 6958–63.
5. Nichol M.B., Wu J., An J.J., Huang J., Denham D., Frencher S., Jacobsen S.J. Budget impact analysis of a new prostate cancer risk index for prostate cancer detection. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011; 14: 253–61.
6. Roobol M.J., Nieboer D., Houlgatte A., Vincendeau S., Lazzeri M., Guadzonni G., Stephan C., Semjonow C., Haese A., Graefen M., Steyerberg E.W. Reducing unnecessary biopsies for suspicion of prostate cancer: extension and validation of an ERSPC based risk calculator with PHI; Poster session; EAU, Milan; 2013.
7. Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2005; 41: 825–33.
8. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S., Nelen V. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N. Engl. J. Med. 2012; 366; 981–90.
9. Stephan C., Vincendeau S., Houlgatte A., Cammann H., Jung K., Semjonow A. Multicenter evaluation of -2Proprostate-Specific

Antigen and the Prostate Health Index for detecting prostate cancer. Clinical Chemistry. 2012; 59: 1.

## REFERENCES

1. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., John T. Wei J.T., Klee G.G., Bangma C.H., Slawin K.M., Marks L.S., Loeb S., Broyles D.L., Shin S.S., Cruz A.B., Chan D.W., Sokoll L.J., Roberts W.L., Ron H. N. van Schaik, Mizrahi I.A. 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. The Journal of Urology. 2001; 185: 1650–5.
2. Gadda Correlation of chronic histologic prostatic inflammation (CHPI) in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA and PHI (PROSTATE HEALTH INDEX) in men undergoing prostate biopsy for suspected prostate cancer; Poster session; EAU, Paris; 2012.
3. Guadzonni G., Lazzeri M., Nava L., Lughezzani G., Larcher A., Scattoni V. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. Eur. Urol. 2012; 61; 455–66.
4. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S., Kumar A., Saedi M.S., Payne J.K. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. Cancer Res. 2001; 61; 6958–63.
5. Nichol M.B., Wu J., An J.J., Huang J., Denham D., Frencher S., Jacobsen S.J. Budget impact analysis of a new prostate cancer risk index for prostate cancer detection. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011; 14: 253–61.
6. Roobol M.J., Nieboer D., Houlgatte A., Vincendeau S., Lazzeri M., Guadzonni G., Stephan C., Semjonow C., Haese A., Graefen M., Steyerberg E.W. Reducing unnecessary biopsies for suspicion of prostate cancer: extension and validation of an ERSPC based risk calculator with PHI; Poster session; EAU, Milan; 2013.
7. Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2005; 41: 825–33.
8. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S., Nelen V. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N. Engl. J. Med. 2012; 366; 981–90.
9. Stephan C., Vincendeau S., Houlgatte A., Cammann H., Jung K., Semjonow A. Multicenter evaluation of -2Proprostate-Specific Antigen and the Prostate Health Index for detecting prostate cancer. Clinical Chemistry. 2012; 59: 1.

Поступила 23.04.13