

Роль біомаркерів та геномних факторів при активному спостереженні у хворих на рак передміхурової залози

С.В. Головка¹, О.Ф. Савицький²

¹Клініка урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України, м. Київ

²Українська військово-медична академія МО України, м. Київ

У статті проаналізовані первинні дані щодо факторів ризику, як предикторів прогресії раку передміхурової залози у пацієнтів групи активного спостереження. Вивчена висока інформаційна цінність біомаркерів та геномних факторів при визначенні ризику прогресії захворювання. Крім того, недоліком деяких досліджень є недостатні терміни спостереження.

Ключові слова: рак передміхурової залози, активне спостереження.

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним з найбільш поширених онкологічних захворювань у світі, яке посідає третє місце серед причин канцер-асоційованої летальності серед чоловіків [1]. Застосування PSA-скринінгу сприяло ранній діагностиці РПЗ з можливістю проведення активного спостереження, хоча деякі пацієнти з часом переходять до групи високого ризику або метастатичної хвороби [2]. Активне спостереження (АС) є важливим методом зменшення гіперлікування.

Основною концепцією АС є своєчасне виявлення чоловіків з РПЗ, у яких вірогідність прогресування без застосування лікування є низькою. Це надає можливість лікування тільки у хворих з ознаками прогресії захворювання протягом проведення спостереження [3–5]. Раціональність АС полягає у тому, що більшість пацієнтів групи низького ризику РПЗ мають незначну вірогідність прогресії та повільну швидкість росту пухлини, що надає фахівцю достатньо часу на виявлення хворих з ознаками прогресії РПЗ і можливість своєчасно перейти до безпосереднього лікування [5, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні ми намагалися провести систематичний огляд наведених факторів. Використані PubMed, Embase Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) для виконання електронного пошуку біомаркерів, генетичних даних та факторів ризику з метою селекції пацієнтів для АС та прогнозування прогресії захворювання. Багато статей підтвердили важливу роль дериватів PSA як маркерів при АС, що включали PSA total, відношення вільного до загального PSA (% f PSA), швидкість PSA (PSAV), час подвоєння PSA (PSADT), щільність PSA (PSAD), proPSA та індекс здоров'я передміхурової залози (PHI).

Більшість досліджень виявляли взаємозв'язок між PSA та підвищенням грейду пухлини або підвищенням поширеності пухлини при контрольній біопсії. При цьому отримані суперечливі результати. Багато досліджень оцінювали збільшення PSA як предиктор прогресії або конверсії до активного лікування.

Існує багато досліджень щодо PSA-кінетики під час АС [9–13, 15–18, 20, 23–25, 28, 29, 32, 37, 41–47]. Основною проблемою більшості досліджень є використання PSA або як по-

чаткового критерію (предиктора) або як фактору визначення прогресії чи переходу до активного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було досліджено, що пацієнт з вищим початковим PSA під час лікування більш вірогідно буде мати ще більший рівень PSA при наступному визначенні маркеру. А. Adamy та співавтори [35] виконали емпіричну демонстрацію цього положення та виконали дослідження, в якому критерії включення в АС базувались на модифікованому критерії Epstein, включаючи PSA ≤ 10 нг/мл/сс. А. Khatami та співавтори [44] оцінили роль PSADT як фактору прогнозу у селекції пацієнтів до АС. У моделі Cox, пристосованій до PSA, співвідношення PSA free/PSA total та кількості позитивних стовпчиків при біопсії, тільки рівень передопераційного PSADT був статистично значущим предиктором PSA-рецидиву після радикальної простатектомії. Однак рівень PSADT для чоловіків у групі АС розраховували, використовуючи рівень PSA при початковій діагностиці та самий останній аналіз PSA до активного лікування або спостереження.

Таким чином, модель Cox включала предиктор (PSADT), який був невідомим з самого початку спостереження. Це свідчить про те, що дослідження не може допомогти у проведенні селекції пацієнтів, тому що майбутні дані PSA невідомі під час прийняття рішення про початок лікування [48].

M.S. Soloway та співавтори також повідомили, що показники PSADT були важливим предиктором прогресії. Однак визначення прогресії у цьому дослідженні включало як біопсійну прогресію, так і підвищення PSA [24].

Багато інших досліджень оцінювали PSA-кінетику під час АС, використовуючи тільки біопсію як кінцеву ознаку прогресії. Працюючи у рамках J. Hopkins АС-програми у чоловіків, А.Е. Ross та співавтори повідомили, що при розвитку прогресії у 35% пацієнтів за медіани спостереження 2,9 року статистично значущими предикторами були або PSAV, або PSAD. R. Venkitaraman та співавтори [25] повідомили, що тільки PSAD та максимальне ураження пухлиною були предикторами гістологічної прогресії захворювання (первинний GS ≥ 4 та $>50\%$ позитивних стовпчиків або підвищення GS від ≤ 6 до ≥ 7), але PSAV не досягав статистичної значущості при мультиваріантному аналізі ($p=0,069$). J.M. Whitson та співавтори [17] виявили, що PSA DT не був статистично значущо пов'язаний з ризиком біопсійної прогресії (підвищенням грейду або об'єму пухлини).

V. Iremashvili та співавтори [45] довели, що хоча PSADT не був пов'язаним з біопсійною прогресією, PSAV статистично достовірно прогнозував прогресію пухлини у деяких підгрупах, включаючи чоловіків, яким виконували четверту та подальші біопсії під час АС. Однак у загальній популяції

не виявлено статистично значущого підвищення відповідного предиктора у порівнянні з моно-змiнами PSA. I.F. San Francisco та співавтори [29] виявили, що PSAV у поєднанні з PSAD та сімейним анамнезом достатньо точно прогнозували прогресію (три або більше позитивних стовпчиків, GS \geq 7 або $>$ 50% уражених біоптатів) [29].

Останнє дослідження H.D. Patel та співавторів [13], які проаналізували рахунок ризику PSA V (у скільки разів PSA V перевищить поріг в 0,4 нг/мл за рік) як предиктору AC-прогресії, довели перевагу даного показника над стандартним PSAV. Вірогідність біопсійної рекласифікації через 5 років (що визначалась за наявності GS $>$ 6; трьох або більше позитивних стовпчиків та $>$ 50% ураження стовпчику) була 9,7%; 18,7% та 39,5% відповідно до рахунку ризику 0, 1 та 2 ($p < 0,01$). Чоловіки з рахунком ризику $>$ 1 (тобто з подвійним підвищенням PSA V $>$ 0,4 нг/мл за рік) мали у чотири рази більший ризик рекласифікації за мультиваріантного аналізу. Крім того, негативна прогностична цінність рекласифікації у наступному році була 91% для чоловіків з рахунком ризику 0–1, що потенційно означає необхідність зменшення інвазивних підтверджувальних біопсій. Слід зазначити, що рахунок ризику був корисним тільки після початкових 2 років AC та аналізу PSA V. Дані PSA-кінетики у прогнозуванні AC є досить суперечливими.

У той час як деякі показники можуть бути використані як швидкі предиктори для виконання подальших діагностичних досліджень (контрольне клінічне обстеження, MPT, пункційна біопсія), їхня користь як самостійного пускового механізму у переході до подальшого активного лікування (включаючи хірургічне) є дискусійним питанням протягом останніх декількох років. Однак останні дослідження виправдовують позитивне оцінювання можливої ролі PSA V або рахунку ризику як основного неінвазивного прогностичного фактору гістологічної прогресії для чоловіків, що стабільно залишались в групі AC протягом декількох років.

Навпаки, декілька робіт продемонстрували, що PSAD прогнозує підвищення GS грейду при серійних біопсіях протягом AC у групі низького ризику захворювання [5, 7, 8, 12, 15, 20, 21, 25, 26, 29–31, 33, 34, 36, 38, 39].

M.A. Dall'Era та співавтори [12] повідомили, що рівень PSA D $>$ 0,15 ng/ml/cc при первинній діагностиці та підвищення GS за повторної біопсії були статистично значущими предикторами початку лікування. I.F. San Francisco та співавтори [29] прийшли до висновку, що рівень PSA D $>$ 0,08 ng/ml/cc при першій біопсії є важливим предиктором наступної прогресії. Крім того, похибка від визначення PSAD приводить до неточного вимірювання об'єму ПЗ при ТРУЗД [49]. Слід зауважити, що PSAD не був визначений як важливий предиктор непотрібної біопсії у декількох дослідженнях, що вимагало нові показники на основі PSA, які не потребували би визначення об'єму ПЗ, а саме такі як [-2]pro PSA та рахунок ризику PSA V [5, 13, 19, 27, 32, 35].

Крім того, деякі дослідження продемонстрували взаємозв'язок між несприятливою прогресією пухлини та відсотком fPSA, [-2]pro PSA і PHI-тестом, комбінуючи PSA total, PSA free та [-2]pro PSA. K.S. Tseng та співавтори [5] досліджували прогностичну цінність віку, PSA, PSAD, відсотка f PSA, кількості позитивних стовпчиків, максимальний відсоток залучення стовпчика та прогнозування року прогресії. Початкові зміни, що прогнозували прогресію при мультиваріантному аналізі, включали рівень f PSA \leq 15% та максимальний відсоток залучення стовпчика \geq 35%. Автори прийшли висновку, що початковий відсоток f PSA та максимальний відсоток залучення стовпчика можуть стратифікувати ризик AC протягом року. Отже, наведені початкові маркери можна використовувати в якості коректних показників для оптимізації контрольних біопсій.

Проспективне вивчення ізоформ PSA було виконане J.J. Tosoian та співавторами [40] у чоловіків, які входили до програми AC J. Hopkins. Визначення початкових та контрольних відсотків f PSA, % [-2]pro PSA, [-2]pro PSA/% f PSA та PHI показників були важливими факторами прогнозу необхідності виконання контрольної біопсії з метою рекласифікації протягом 4,3 року активного спостереження. Серед усіх параметрів % [-2]pro PSA та PHI забезпечили найбільшу прогностичну точність для рекласифікації пухлини з високим грейдом. Наприклад, C-індекс для біопсійної рекласифікації був 0,79 при використанні початкового PHI та 0,82 за контрольного PHI, що свідчить про його користь при селекції пацієнтів для AC та прогнозування прогресії. Останнім часом використання [-2]pro PSA та PHI було підтверджено у проспективному дослідженні в Японії. Так, H. Hirama та співавтори [22] довели, що рівень початкового [-2]pro PSA та PHI може прогнозувати морфологічну рекласифікацію протягом року.

Останнім часом були виявлені два сечових маркери ПЗ, а саме: простатичний канцер-антиген 3 (PCA3) та онкоген трансмембранної протеази (2-V-ets) вірусу еритробластозу E26 (гомолог поєданого гена TMPRSS2:ERG). D.W. Lin та співавтори [14] виявили, що при уніваріантному аналізі підвищення рівня сечових PCA3 та TMPRSS2:ERG було пов'язаним з прогресуванням захворювання у пацієнтів з високим грейдом пухлини. Однак це не було підтверджено при мультиваріантному аналізі. Рівень PCA3 та TMPRSS2:ERG при сумісній оцінці не мав переваги над самостійним рівнем PSA у прогнозуванні прогресії захворювання у пацієнтів з високим грейдом пухлини.

J.N. Coign та співавтори [26] досліджували прогностичну цінність сечових маркерів PCA3, TMPRSS2:ERG, генотипів rs 1447295 та rs 6983267(8q24) і тестостерону, а також інших клінічних ознак на зміни в матеріалі біопсії у хворих з GS4. Мультиваріантний аналіз показав, що PCA3 був значно пов'язаний з наявністю GS4 (також, як і рівень PSA D). Також виявлена важлива кореляція між рівнем TMPRSS2:ERG та GS4. Рівень 8q24 поодинокого нуклеотидного поліморфізму (SNPS) не мав предиктивної значимості відносно GS4. Автори засвідчили, що сечові маркери (такі, як PCA3 та TMPRSS2:ERG) можуть допомогти у прогнозуванні ризику більш агресивної течії хвороби в окремих підгрупах хворих.

J.J. Tosoian та співавтори [50] досліджували рівень сечового PCA3 у чоловіків групи дуже низького ризику, що входили до проспективної когорти J. Hopkins. PCA3 мав низьку дискримінаційну значимість (зона під кривою (AUC) 0,589) і не був статично значимо пов'язаний з короткотерміною біопсійною прогресією при мультиваріантному аналізі після врахування віку та клінічних даних ($p=0,15$). Незважаючи на уніваріантний зв'язок між сечовим PCA3 та TMPRSS2:ERG (з одного боку) з високим ризиком прогресії (з іншого боку) в деяких дослідженнях не має достатньо даних, що свідчать про більшу прогностичну точність наведених маркерів у порівнянні зі стандартними показниками [14, 50].

Тобто, реальна роль цих маркерів у прогнозуванні ризику прогресії захворювання у групі AC потребує подальшого вивчення. Різноманітний набір сечових маркерів був оцінений R. Venkitaraman та співавторами [51], які не виявили жодного важливого зв'язку між рівнем фітоестрогенів та біопсійною прогресією.

Останнім часом деякі дослідження вивчали потенціал тканинних маркерів. У сучасній AC групі пацієнтів, K.D. Berg та співавтори [19] зазначили, що тканина експресія ERG (що досліджувалась методом імуногістохімії) виявила пацієнтів з підвищеним ризиком прогресії захворювання. Дворічна сумарна частота прогресії була 21,7% у групі ERG-негативних

пацієнтів у порівнянні з 58,6% у групі ERG-позитивних пацієнтів. Тобто, ERG був важливим предиктором прогресії при мультиваріантному аналізі. S. Isharwal та співавтори показали, що вміст ДНК у суміжних доброякісних та злоякісних тканинах був важливим предиктором біопсійної рекласифікації у групі АС при мультиваріантному аналізі (особливо у комбінації з рівнем сироваткового [-2] рго PSA та РНІ) [27]. Було виявлено, що рівень ДНК висвітлював порушення регуляції проліфераційно-пов'язаного генезу. Особливістю даного дослідження була незначна кількість пацієнтів (n=71) із сироватковими та тканинними зразками, що оцінювали обидва типа маркерів.

Недоліками цього дослідження є те, що визначення прогресії широко варіювало у літературі, коливаючись від змін PSA та даних ректального обстеження до збільшення стадії грейду та об'єму пухлини при біопсії. Однак раннє підвищення грейду при повторній біопсії може лише припускати початкову рекласифікацію зразка або помилку, у той час як пізнє підвищення грейду пухлини може краще відобразити дедиференціацію новоутворення [52]. Крім того, можливі зміни GS протягом усього часу спостереження.

Слід зазначити, що проведені дослідження не використовували мультипараметричну МРТ, яка з'явилась останнім часом як багатообіцяючий метод для АС-селекції та моніторингу. У наше дослідження не було включено багато нових маркерів, таких, як 4К-рахунок та результати Prolaris та онкотипи DX-тестів тому, що вони оцінювались тільки у групі біопсії або радикальної простатектомії (але не в групі АС). Можливо, що в майбутньому будуть успішно застосову-

ватись комбінації маркерів для АС. Також важливим є отримання сучасних додаткових даних та збільшення їхньої предиктивної цінності. Це потребує підвищення вартості дослідження та логістичної підтримки. Крім того, більшість досліджень мають тільки середні терміни спостереження для оцінки ролі різноманітних маркерів, тому необхідне додаткове спостереження для аналізу взаємозв'язку між рівнем маркерів та довготривалих перебігів захворювання.

ВИСНОВКИ

Цей огляд систематизував фактори, які пов'язані з біомаркерами та геномними показниками, для того щоб допомогти провести селекцію пацієнтів для активного спостереження (АС) та спрогнозувати прогресію протягом АС. Під час початкового рішення щодо включення хворого у групу АС, необхідно проаналізувати багато факторів, які спроможні спрогнозувати можливість подальшої прогресії. Ці фактори включають PSAD, % fPSA, РНІ та деякі інші. Для пацієнтів, які знаходяться під АС, наступне визначення PSAD, РНІ та тканинних маркерів забезпечує незалежну інформацію щодо ризику наступної прогресії. Рахунок ризику PSAV може допомогти в якості показника пізнього рецидиву пухлини (після 2 років АС). Наявність численних досліджень продемонструвала недостатню незалежну предиктивну цінність (при уніваріантному аналізі) сечових маркерів PCA3 та TMPRSS2:ERG, як предикторів прогресії АС. Менше робіт було опубліковано стосовно аналізу ролі тканинних маркерів у групі АС-пацієнтів, але саме вони є важливим напрямком подальших наукових досліджень.

Роль биомаркеров и геномных факторов при активном наблюдении у больных раком предстательной железы С.В. Головки, А.Ф. Савицкий

Проанализированы первичные данные о факторах риска, как предикторов прогрессии рака предстательной железы у пациентов в группе активного наблюдения. Изучена высокая информационная ценность биомаркеров и геномных факторов при определении риска прогрессии заболевания. Кроме того, недостатком некоторых исследованных были недостаточные сроки наблюдения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, активное наблюдение.

The role of biomarkers and genomic factors during active monitoring of patients with prostate cancer S.V. Golovko, A.F. Savitsky

Analyzed the raw data on risk factors as predictors of progression of prostate cancer patients in the active surveillance group. Studied high information value of genomic biomarkers and risk factors in determining disease progression. In addition, the lack of some studies are insufficient periods of observation.

Key words: prostate cancer, active surveillance.

Сведения об авторах

Головки Сергей Викторович – Клиника урологии Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь» МО Украины, 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 18; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: sgolovko62@mail.ru

Савицкий Александр Федорович – Украинская военно-медицинская академия МО Украины, 04655, г. Киев, ул. Мельникова, 24

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Torre LA, Bray F, Liegel RL, Ferlay J, Lortet-Tienlent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin Oncol* 2015; 65: 87–108.
2. Bartsch G, Horing W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen screening in the Federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417–24.
3. Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009; 56: 584–91.
4. Klotz L. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 2004–9.
5. Tseng KS, Landis P, Epstein JI, Trock BJ, Carter HB. Risk stratification of men choosing surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2010; 183: 1779–85.
6. Lees K, Durve M, Parker C. Active surveillance in prostate cancer: patient selection and triggers for intervention. *Curr Opin Urol* 2012; 22: 210–5.
7. Iremashvili V, Soloway MS, Rosenberg DI, Manoharan M. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. *J Urol* 2012; 187: 1594–9.
8. Cohn JA, Dangle PP, Wang CE, et al. The prognostic significance of perineural invasion and race in men considering active surveillance. *BJU Int* 2014; 114: 75–80.
9. Cullen J, Brassell S, Chen Y, Srivastava S, McLeod D. All-cause mortality among military health care beneficiaries with prostate cancer undergoing active surveillance. *J Urol* 2011; 185: e64.
10. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Effect of baseline characteristics on relative risk of prostate cancer progression in the Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management (REDEEM) trial. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 51–2.
11. Smith A, Coward M, Doak H, et al. Outcomes and complications of follow-up biopsies of men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *J Urol Suppl* 2009; 181: 608.
12. Dall'Era MA, Konerty BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a con-

- temporary cohort. *Cancer* 2008; 112: 2664–70.
13. Patel HD, Feng Z, Landis P, Trock BJ, Epstein JI, Carter HB. Prostate specific antigen velocity risk count predicts biopsy reclassification for men with very low risk prostate cancer. *J Urol* 2014; 191: 629–37.
14. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, et al. Urinary TMPRSS2: ERG and PCA3 in active surveillance cohort: result from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2442–50.
15. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013; 63: 597–603.
16. Klotz L, Zhang LY, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126–31.
17. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2011; 185: 1656–60.
18. Zhang LV, Loblaw A, Klotz L. Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 2006; 176: 1392–7.
19. Berg KD, Vainer B, Thomsen FB, et al. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 66: 851–60.
20. Bul M, van den Berg RCN, Rannikko A, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012; 61: 370–7.
21. Cary KC, Cowan JE, Sandford M, et al. Predictors of pathologic progression on biopsy among men on active surveillance for localized prostate cancer: the value of the pattern of surveillance biopsies. *Eur Urol* 2014; 66: 337–42.
22. Hiram H, Sugimoto M, Ito K, Shiraishi T, Kakehi Y. The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 257–63.
23. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using naturally history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: S48–50, discussion S51.
24. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathural R, Manoharan M. Active surveillance: a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008; 101: 165–9.
25. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisah R, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 178: 833–7.
26. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Caffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013; 73: 242–9.
27. Isharwal S, Makarov DV, Carter HB, et al. DNA content in the diagnostic biopsy for benign-adjacent and cancer-tissue areas predicts the need for treatment in men T1c prostate cancer undergoing surveillance in an expectant management programme. *BJU Int* 2010; 105: 329–33.
28. van der Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, et al. Short-term outcomes of the prospective multicenter “Prostate cancer Research International: Active Surveillance” study. *BJU Int* 2010; 105: 956–62.
29. San Francisco IF, Werner L, Regan MM, Garnick MB, Bublely G, DeWolf WC. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011; 185: 471–6.
30. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisah R, et al. Prostate-specific antigen velocity in untreated, localized prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 161–4.
31. Jhavar S, Bartlett J, Kovacs G, et al. Biopsy microarray study of Ki-67 expression in untreated, localized prostate cancer managed by active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12: 143–7.
32. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localized prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008; 54: 1297–305.
33. Iremashvili V, Burdick-Will J, Soloway MS. Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: a nomogram predicting the risk of biopsy progression. *BJU Int* 2013; 112: 39–44.
34. Ng MK, Van As N, Thomas K, et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *BJU Int* 2009; 103: 872–6.
35. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 477–82.
36. Yee DS, Adamy A, Pinochet R, et al. The rate of upgrading and upstaging on immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance is not related to extend of first biopsy. *J Urol* 2010; 183:e57.
37. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010; 58: 831–5.
38. Barayan GA, Brimo F, Begin LR, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int* 2014; 114: E99–104.
39. Welty C, Cowan J, Nguyen H, et al. Factors associated with biopsy progression on active surveillance [abstract 19]. *J Clin Oncol* 2014; 32: (Suppl 4).
40. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012; 188: 1131–6.
41. Loblaw A, Zhang L, Lam A, et al. Comparing prostate specific antigen triggers for intervention in men with stable prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2010; 184: 1942–6.
42. Kakeli Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 122–8.
43. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2810–6.
44. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilia H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 2007; 120: 170–4.
45. Iremashvili V, Manoharan M, Lokeshwar SD, Rosenberg DL, Pan D, Soloway MS. Comprehensive analyses of post-diagnostic prostate-specific antigen kinetics as predictor of a prostate cancer progression in active surveillance patients. *BJU Int* 2013; 111: 396–403.
46. Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* 2010; 184: 131–5.
47. Pujara AC, Stephenson AJ, Miocinovich R, Berglund Rk, Jones JS. Prostate-specific antigen rises faster in patients with multiple negative biopsies compared to patients followed by active surveillance for low-risk prostate cancer. *J Urol* 2010; 183 (Suppl 4): e831.
48. Vickers A. Statistical consideration for patient selection and triggers for intervention in active surveillance. In: Klotz L, editor. *Active surveillance for localized prostate cancer: a new paradigm for clinical management*. New York, NY: Humana Press; 2012.
49. Loeb S, Han M, Roehl KA, Antonor JA, Catalona WJ. Accuracy of prostate weight estimation by digital rectal examination versus transrectal ultrasonography. *J Urol* 2005; 173: 63–5.
50. Tosoian JJ, Loeb S, Ketterman A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010; 183: 534–8.
51. Venkitaraman R, Thomas K, Grace P, et al. Baseline urinary phytoestrogen levels and the natural history of untreated, localized prostate cancer in a British population. *Int J Biol Markers* 2008; 23: 192–7.
52. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2795–800.

Статья поступила в редакцию 13.12.2016