

Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Россия, Санкт-Петербург)

ЭВОЛЮЦИЯ СКРИНИНГА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Новиков

EVOLUTION OF SCREENING FOR PROSTATE CANCER

А.И. Новиков

*Профессор, доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализиро-
ванных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
Тел.: 8 (921) 969-75-85,
E-mail: novikov_urol@mail.ru.*

A.I. Novikov

*Professor, Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, Leningradskay st., 68A.
Phone: 8 (921) 969-75-85,
E-mail: novikov_urol@mail.ru.*

Программа ранней диагностики рака простаты за последние 30 лет пережила эволюционные изменения от массового скрининга до индивидуальной риск-адаптированной стратегии раннего выявления у хорошо информированных мужчин в группе риска и ожидаемой продолжительностью жизни от 10 до 15 лет. Применение современных изоформ PSA, новых биологических маркеров и mpMRI позволяет избежать ненужных биопсий, гипердиагностики клинически незначимого РСa и неблагоприятных последствий необоснованного лечения.

Ключевые слова: рак простаты, скрининг, простатспецифический антиген (PSA), индекс здоровья простаты (PHI), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (mpMRI), биомаркеры (Select MDX, HOXX6, DLX1), генетические мутации (BRCA1/2, HOXB13).

Early diagnostic algorithms for prostate cancer has been dramatically changed for the last 20 years: from massive screening to individual risk-adapted strategy for well-informed patients in high risk group with estimated life expectancy 10–15 years. Utilization of modern PSA isoforms, new biological markers and mpMRI help to avoid unnecessary biopsies, overdiagnosis of clinically insignificant PCa and adverse outcomes of unreasonable treatment.

Keywords: prostate cancer, screening, prostate-specific antigen (PSA), prostate health index, multiparameter magnetic-resonance tomography (mpMRI), biomarkers (Select MDX, HOXX6, DLX1), genetic mutations (BRCA1/2, HOXB13).

Скрининг рака предстательной железы (РСa) заключается в обследовании мужчин, направленном на выявление заболевания в ранней стадии, при котором возможно проведение наиболее эффективных и радикальных (излечивающих) методов лечения. Различают два варианта скрининга: популяционный/ массовый и оппортунистический/ индивидуальный. Первый заключается в систематическом обследовании бессимптомных мужчин, относящихся к группе риска, и организуется органами

здравоохранения. Второй проводится по инициативе пациента и/или его врача. Обе стратегии преследуют одну и ту же цель: снизить смертность, сохранив при этом комфортное качество жизни (индекс QUALY). Современная программа скрининга, с одной стороны, подразумевает не пропустить агрессивный РСау «подозрительных» мужчин, а с другой стороны избежать гипердиагностики и неблагоприятных последствий необоснованного лечения мужчин с РСа низкого риска [1]. Таким образом, выявление пациентов группы риска и применение у них эффективных методов ранней диагностики являются основными постулатами скрининга РСа.

К группе высокого риска развития РСа относятся мужчины >50 лет, в возрасте >45 лет с семейным анамнезом РСа (по отцовской или материнской линии) [2] или с начальным значением простатспецифического антигена (PSA) более 3–4 нг/мл, а так же афроамериканцы [3].

В ходе многочисленных исследований влияния возрастных диапазонов и значений PSA на раннее выявление РСа были получены неоднозначные результаты. При изучении влияния скрининга на смертность РСа в разных возрастных группах: в ERSPC (55–69 лет), в Гетеборгском (50–64 лет) и в Шведском (50–54 лет) исследованиях были предоставлены убедительные доказательства, что начальное тестирование PSA следует начинать в возрасте 55 лет [4], несмотря на то, что ранний скрининг до 50 лет может так же выявить пациентов группы риска и прогнозировать возникновение и метастазирование РСа в будущем [5, 6]. Средний уровень PSA в возрасте 40–49 лет составляет 0,5–0,7 нг/мл, но у 75% он колеблется от 0,7 до 0,9 нг/мл; в возрасте 50–59 лет около 0,9 нг/мл [7]. Мужчины в возрасте >60 лет с PSA <1 нг/мл, а так же старше 75 лет и PSA <3 нг/мл имеют низкий риск прогрессирования и метастазирования [8]. Поэтому PSA >1 нг/мл считается критическим и чем он больше, тем больше вероятность РСа с агрессивным течением [9]. Согласно исследованиям [10, 11], у 40-летних мужчин с PSA >1 нг/мл и, достигших 60 лет с PSA >2 нг/мл, имеется повышенный риск смерти от РСа и метастазирования несколько десятилетий спустя, хотя долгосрочные преимущества такого подхода в плане выживания и качества жизни пока не доказаны на популяционном уровне.

Оптимальные интервалы между скринингами, позволяющие максимально снизить смертность и минимизировать гипердиагностику, остаются также неопределенными. При сравнении результатов двух центров, участвующих в исследовании ERSPC на протяжении 11–12 лет, скрининг, проводящийся каждые 2 года (Роттердам), имел преимущества по сравнению с интервалом в 4 года (Гетерборг) в отношении значительного (на 43%) снижения распространенного РСа (>T3a, N1 или M1; PSA >20 нг/мл; Глисон (GS) >8. В то же время, при скрининге каждые 2 года на 46%

увеличилась доля РСа низкого риска (T1c, GS <6 и PSA <10 нг/мл при биопсии) [10].

Экспертная группа Американской общенациональной онкологической сети/ National Comprehensive Cancer Network, USA (NCCN, 2018) не приняла конкретных рекомендаций относительно регулярного использования PSA в этих возрастных группах. Тем не менее, она считает, что информированное тестирование следует начинать с 45 лет. При PSA 1,0–3,0 нг/мл у мужчин в возрасте от 45 до 75 лет целесообразно повторить анализ через 1–2 года, при значениях <1 нг/мл через 2–4 года. Молодому мужчине с пограничным значением PSA (например, у 45-летнего мужчины с PSA – 0,9 нг/мл) повторное обследование рекомендуется через 2 года, а пожилому человеку с более низким PSA через 4 года [11]. Однако, при повторном PSA >3,0 нг/мл у мужчин в возрасте от 45 до 75 лет рекомендуется рассмотреть возможность биопсии.

Не менее сложной проблемой стало определение оптимального возраста для прекращения скрининга у пожилых мужчин с нормальным уровнем PSA. На основании результатов исследований PIVOT и ERSPC эксперты (NCCN, 2018) пришли к единодушному мнению, что скрининг РСа не принесет пользы мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни 10 или более лет, но подчеркнули, что многие врачи могут ошибаться в оценке ожидаемой продолжительности жизни, в частности, многие склонны завышать возраст и недооценивать сопутствующую патологию [14]. Поскольку в таких солидных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) как ERSPC, PLCO и Гетеборгское были продемонстрированы преимущества тестирования только у мужчин в возрасте до 70 лет, несколько участников дискуссии высказались за его прекращение после 70 лет. Однако, согласно другим исследованиям, скрининг может быть полезен и после 70 лет. В частности, было показано, что пациенты старше 70 лет, которым была выполнена радикальная простатэктомия, имели более высокую степень злокачественности, стадию заболевания и худшую выживаемость [15].

Результаты исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) (n-849) также продемонстрировали, что мужчины в возрасте от 75 до 80 лет и с PSA <3,0 нг/мл не умирали от РСа [16]. Причем, при PSA менее 3,0 нг/мл наблюдалось увеличение времени до наступления смерти и уменьшалась частота агрессивного РСа по сравнению с уровнем PSA более 3,0 нг/мл. На основании полученных данных было сделано экспертное заключение, что у мужчин ≥75 лет с уровнем PSA <3,0 нг/мл можно смело прекращать скрининг, т.к. у них имеется низкий риск смерти и развития агрессивного РСа. Продолжение скрининга после этого возраста оправдано только у очень «здоровых» пациентов, практически не имеющих сопутствующей патологии. Только тщательно отобранные пациенты с PSA ≥4 нг/мл или при наличии крайне подозритель-

ных очагов при пальцевом ректальном исследовании (DRE+) могут рассматриваться в качестве кандидатов для биопсии простаты.

Семейный анамнез и расовая/ этническая принадлежность связаны с повышенной частотой РСa, что свидетельствует о генетической предрасположенности. Но истинный наследственный РСa, который определяется как 3 и более родственников с РСa или не менее 2-х родственников с РСa, диагностированным в раннем возрасте (<55 лет), развивается только в 9% случаев [17]. Риск заболеть РСa зависит от степени родства (1>2) и увеличивается в 2,1–2,5 раза, если у родственников первой линии (отец, родной брат) был диагностирован РСa, особенно в молодом возрасте (до 60 лет) [18]. Популяционное исследование в Швеции показало, что риск развития РСa увеличивается в 5–11 раз, если он был выявлен более чем у одного кровного родственника [19]. У больных с наследственным РСa, как правило, диагноз устанавливают на 16 лет раньше, чем в среднем, но клиническое течение рака по другим параметрам, включая агрессивность, не отличается [20]. Определяющие факторы геномных вариаций и механизмы их взаимодействия с факторами окружающей среды во многом неизвестны. При полногеномном поиске генетических ассоциаций выявлено 100 основных локусов чувствительности, обуславливающих в 38,9% случаев наследственный риск РСa [21]. Кроме того, частота наследственных мутаций в генах, опосредующих процессы восстановления ДНК у мужчин с метастатическим РСa, составляет 11,8% [22].

Согласно многочисленным сравнительным исследованиям, у афро-американских мужчин РСa развивается на 1,2–5,1 год раньше и носит более низкий прогностический порог PSA (1,9 против 2,5 нг/мл), более агрессивное течение, более высокую заболеваемость и смертность (в 2–3 раза) от РСa по данным аутопсии, а также повышенный риск метастатического прогрессирования [23]. Причем, только 7% афроамериканцев имели семейный анамнез РСa [24], и поэтому пока неизвестно, могут ли мужчины более высокого риска извлекать больше пользы от скрининга, чем мужчины с более низким риском. Не исключено, что семейный анамнез вообще не имеет никакого клинического значения. В настоящее время недостаточно данных, чтобы окончательно определить оптимальную стратегию скрининга РСa в этих популяциях. Несмотря на это, большинство экспертов считают, что при принятии решения о биопсии наряду с PSA необходимо учитывать возраст, семейный анамнез, динамику PSA, расовую принадлежность, соматическое состояние и предпочтения пациента. Начальное значение PSA является более сильным прогностическим фактором, чем положительный семейный анамнез или раса [25]. Тем не менее, последние исследования показали, что скрининг мужчин высокого риска, включая группы с низким социально-экономическим статусом, все-таки может принести пользу [26].

Вначале единственным методом ранней диагностики было пальцевое ректальное исследование простаты (DRE). В большинстве случаев очаги РСa, расположенные в периферической зоне при объеме $\geq 0,2$ мл, могут быть обнаружены при DRE. Надежды, связанные со скринингом, появились после введения теста PSA в 1988 г., который привел к росту выявления РСa на ранней стадии и сокращению метастатического РСa [27]. Поэтому мужчинам, желающим пройти раннюю диагностику, необходимо выполнить тест на PSA и DRE. В зависимости от результатов PSA и DRE принимается решение о целесообразности биопсии. При подозрительном DRE (+) примерно в 18% случаев выявляется РСa независимо от уровня PSA [28], а при PSA ≤ 2 нг/мл у 5–30% пациентов [29]. Подозрение на РСa при DRE всегда ассоциировано с высоким риском высокого индекса GS и является абсолютным показанием для биопсии независимо от результатов PSA у бессимптомных мужчин, которые решили проводить скрининг на РСa. При отрицательной биопсии рекомендуется повторить PSA и DRE с интервалами от 6 до 24 месяцев. Кумулятивный 20-летний риск онкоспецифической смертности у этих пациентов низкий и увеличивается в зависимости от уровня PSA (на 0,7% при PSA ≤ 10 нг/мл; на 3,6% при PSA от 10 до ≤ 20 нг/мл; и 17,6% при PSA > 20 нг/мл) [29].

Несомненно, что PSA в настоящее время является лучшим предиктором РСa, чем DRE и трансректальное ультразвуковое исследование (TRUS). Однако при измерении PSA не существует стандартных значений, так как PSA является не канцер-, а органоспецифичным маркером, но в долгосрочном периоде его повышение указывает на большую вероятность РСa. У многих мужчин, несмотря на низкий уровень PSA, выявляется РСa. При PSA ниже 4 нг/мл, который считается оптимальным порогом для обнаружения непальпируемого, но клинически значимого рака простаты (csPCa), он был обнаружен у 15% мужчин при DRE (-) [30]. Приблизительно у 25% мужчин с начальным уровнем PSA 4 – 10 нг/мл при повторном анализе его значения нормализуются [31], но у 25%, все-таки выявляется РСa [32]. Поэтому при повышении PSA должно быть выполнено повторное тестирование через 2–4 недели в одной той же лаборатории при соблюдении стандартных условий, используя одинаковое оборудование и метод исследования. При PSA – 3,1 нг/мл чувствительность теста составляет 32%, а специфичность 87% [32]. У мужчин с PSA в диапазоне 4–10 нг/мл и PSA > 10 нг/мл вероятность РСa составляет 30–35% и 67%, соответственно [33]. Значения PSA для биопсии несколько различались между исследовательскими центрами, но, в конечном счете, для раннего выявления РСa был одобрен пороговый уровень 3 нг/мл.

Оптимальные интервалы определения PSA и DRE в долгосрочном периоде пока неизвестны, так как результаты проспективных исследований очень ва-

риабельны. Тем не менее, у мужчин в группе риска назначение PSA оправдано через каждые 2 года, и может быть отложено до 8–10 лет у находящихся в группе низкого риска [34]. Следует учитывать, что наряду с РСa, наиболее частыми причинами повышения PSA могут быть семяизвержение, травма уrogenитальной зоны и простатит, по поводу которого подавляющая часть урологов прибегает к эмпирической антибиотикотерапии в течение 2–3 недель. Однако, у бессимптомных пациентов подобная тактика не оправдана, т.к. не приводит к снижению PSA [35]. Использование номограмм может помочь в прогнозировании индолентного РСa [36].

Частота назначения PSA-скрининга постоянно увеличивалась до 2009 г., пока 2 крупных рандомизированных клинических исследования (ERSPC и PLCO) в этом году [37] и Геттерборгское в 2010 г. [38] не доказали, что увеличение частоты использования этого анализа не ведет к росту частоты выявления РСa и/или снижению смертности от него.

В исследовании эффективности скрининга (ERSPC) приняло участие 7 европейских стран, 182 000 мужчин в возрасте от 50 до 74 лет. В основную группу было включено 162 388 мужчин (55–69 лет), в которой выполнялся скрининг РСa в среднем один раз в 4 года [39]. При медиане наблюдения 11 лет кумулятивная заболеваемость РСa составила 7,4% в группе скрининга и 5,1% в контрольной группе. Было зарегистрировано 299 случаев смерти от РСa в группе скрининга и 462 в контрольной группе, а коэффициент смертности от РСa составил 0,79 в группе скрининга по сравнению с контрольной группой (95% CI; 0,68–0,91; $p=0,001$). Исследователи пришли к выводу, что программа скрининга на основе PSA снизила смертность от РСa на 21%. Авторы считают, что для предотвращения одной смерти от РСa потребуются обследование 1055 мужчин и лечение еще 37 мужчин в течение 11 лет. Другие исследователи пришли к выводу, что для предотвращения смерти от РСa 5 мужчин необходимо провести скрининг 98 пациентов [40].

В исследовании PLCO (2012 г.) вошло 76 685 мужчин в возрасте от 55 до 74 лет (10 центров США), которые проходили ежегодный скрининг (PSA в течение 6 и DRE 4-х лет). Через 13 лет наблюдения коэффициент заболеваемости в группе скрининга по сравнению с контролем составил 1,12 (95% ди 1,07–1,17). Статистически значимой разницы между показателями заболеваемости в группе скрининга и контроля (ОР 1,09; 95% ди: 0,87–1,36) не было. Аналогичные результаты были получены после 15-летнего наблюдения [41].

В исследованиях ERSPC и PLCO было показано, что скрининг PSA снижает риск смерти от РСa (с 25% до 31% в PLCO, и с 27% до 32% в ERSPC) [42]. Причем, у мужчин без сопутствующей патологии в исследовании PLCO Crawford E.D. и его коллеги [43] сообщили о снижении риска смерти от РСa на 44%. Полученные данные ука-

зывают на то, что скрининг, вероятно, более полезен у здоровых мужчин без конкурирующих заболеваний, которые могли бы стать причиной их смерти. Однако, другие исследователи подвергли критике полученные результаты, считая, что при анализе были допущены серьезные методологические ошибки [44].

В последнем исследовании 2018 г. Cluster Randomized Trial of PSA testing for Prostate Cancer (CAP) 419 582 мужчин в возрасте от 50 до 69 лет были разделены на 2 группы: с и без скрининга PSA с медианой наблюдения 10 лет. В группе скрининга было выявлено РСa с низким риском, при этом никакой разницы между группами в смертности от всех причин не наблюдалось [45].

В результате окончательные рекомендации уровня «D» Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям (US Preventive Services Task Force/USPSTF), опубликованные, соответственно, в октябре 2011 и 2012 гг., подвергли жесткой критике рутинное применение анализа PSA у мужчин любого возраста, в связи с тем, что метод приносит «больше вреда, чем пользы» [46]. Начиная с 2009 г., в США появилась тенденция к сокращению использования теста на PSA, причем наиболее активно от этого анализа стали отказываться сами урологи. Результаты обновленного Кохрановского обзора, опубликованные в 2013 г. [47], оказались практически идентичными результатам обзора 2009 г.:

- Скрининг связан с увеличением диагностики РСa (ОР: 1,3; 95% ди: 1,02–1,65).
- Скрининг связан с выявлением более локализованных заболеваний (ОР: 1,79; 95% ди: 1,19–2,70) и менее агрессивного РСa (T3-4, N1, M1) (ОР: 0,80, 95% ди: 0,73–0,87).
- Результаты, полученные после пяти РКИ, более чем у 341 000 мужчин с РСa, не показали никаких преимуществ в раковоспецифической выживаемости (ОР: 1,00, 95% ди: 0,86–1,17).
- Результаты 4-х доступных РКИ не показали увеличения в общей выживаемости (ОР: 1,00, 95% ди: 0,96–1,03).

Полученные выводы привели к решительному отказу от массового скрининга населения во всех странах, включая Европу. Анализ статистики всех PSA-тестов, проведенных с 2008 по 2012 гг. у 43498 мужчин в одной из крупных больниц в США, показал, что чаще всего этот анализ назначают терапевты (64,9%), за ними следуют врачи общей практики (23,7%), урологи (6,1%) и гематологи/онкологи (1,3%) [48].

В 2013 г. данные Европейского Рандомизированного исследования скрининга на РСa (ERSPC) были обновлены с учетом 13 лет наблюдения [49]. Оказалось, что при длительном наблюдении снижение смертности остается неизменным (21% и после соответствующей коррекции – 29%). Однако, количество пациентов, которым необходим скрининг и лечение уменьшается, и в настоящее время оно меньше аналогичного показателя для рака молочной железы.

Существуют и противники новых действующих рекомендаций Американской Урологической Ассоциации (AUA) и USPSTF в отношении скрининга, которые считают, что в результате такого подхода может быть пропущено значительное число мужчин с агрессивным РСa. К ним относится Гетеборгское рандомизированное популяционное сравнительное исследование скрининга РСa у 20 000 мужчин в возрасте 50–64 лет в течение 18-летнего периода наблюдения (1995–2012), в котором было показано снижение случаев гипердиагностики и преимущества в отношении снижения смертности в группе массового скрининга по сравнению с оппортунистическим [50]. Тем не менее, представленные результаты требуют более убедительного подтверждения, основанного на литературном мета-анализе всех опубликованных исследований, так как для объективного решения этой проблемы необходимо иметь надежную доказательную базу.

В 2017 г. USPSTF выпустила обновленные рекомендации, касающиеся мужчин 55–69-летнего возраста, о том, что они должны быть проинформированы о недостатках скрининга на основании PSA-теста, поскольку он не дает преимуществ в выживании (повысив их с уровня «D» до «C») [51]. В то же время у мужчин ≥ 70 лет по-прежнему сохранены рекомендации уровня «D», направленные против скрининга. Этот проект представляет собой важный переход от сомнительного скрининга, основанного на PSA, к проведению скрининга, который заключается в индивидуальной риск-адаптированной стратегии раннего выявления РСa у хорошо информированных мужчин в группе риска и ожидаемой продолжительностью жизни от 10 до 15 лет. Такой подход позволяет выявить большее число опухолей (>50% в некоторых исследованиях), значительная часть из которых, не требуют активного лечения. Во избежание гипердиагностики и чрезмерного лечения важно среди мужчин, тревожных в отношении РСa, тщательно отобрать пациентов, которые в итоге выиграют от индивидуальной ранней диагностики, принимая во внимание потенциальные преимущества и недостатки скрининга.

С начала 1990-х гг. с целью повышения чувствительности скрининговых программ и воздержания от бесполезных биопсий было введено много новых вариантов анализа PSA, которые могут быть рационально использованы врачами в индивидуальном порядке, но не предназначены для массового скрининга РСa. Многочисленные исследования показали, что процент свободного PSA (%f PSA) значительно ниже у мужчин, имеющих РСa, по сравнению с мужчинами, у которых его нет. Но более важное значение имеет определение процентного соотношения свободного и общего PSA (f/t PSA) для дифференциальной диагностики РСa и доброкачественной гиперплазии простаты (ВPH) у пациентов с PSA в «серой» зоне 4–10 нг/мл и DRE (-). При биопсии РСa был выяв-

лен у 56% мужчин с (f/t) PSA <0,10 и только у 8% – >0,25 нг/мл [52]. Следует отметить, что этот показатель не имеет никакой клинической пользы при PSA >10 нг/мл. Использование %f PSA для раннего выявления РСa у мужчин с нормальным DRE и с PSA в «серой зоне» получило широкое клиническое признание в США, так как позволило избежать в 20% случаев ненужных биопсий простаты [53]. Тем не менее, EAU (2018) предупреждает, что при интерпретации результатов следует учитывать, что на этот показатель могут негативно влиять несколько методологических и клинических факторов (например, нестабильность свободного PSA при 4°C и комнатной температуре, переменные характеристики анализа и сопутствующая ВPH при больших размерах простаты).

Определенные надежды возлагались на определение плотности PSA (PSAD), которая равняется уровню сывороточного PSA, разделенного на объем простаты, определенный при TRUS. Чем выше PSAD (>0,15 нг/мл/сс), тем больше вероятность клинически значимого и более агрессивного РСa, а чем ниже, тем больше вероятность ВPH. Однако, последующие исследования показали недостаточную чувствительность значения PSAD (>0,15 нг/мл/сс) для отбора пациентов к биопсии простаты. Из-за не точного измерения PSA и объема простаты PSAD не получила широкого клинического применения. Кроме того, дальнейшие исследования показали, что %f PSA обеспечивает результаты, сопоставимые с PSAD в алгоритмах раннего выявления РСa [54]. Именно поэтому PSAD не был внесен в скрининг РСa.

Динамическое измерение PSA так же не принесло ожидаемой пользы в скрининге РСa. Существует 2 варианта мониторинга PSA. Первый заключается в определении скорости нарастания PSA (PSAV) (абсолютное ежегодное увеличение PSA сыворотки (нг/мл/год), а второй в измерении времени удвоения PSA (PSADT) (экспоненциальное увеличение PSA сыворотки крови с течением времени). Несмотря на то, что относительный риск смерти от РСa был выше у мужчин с PSAV >0,35 нг/мл/г, чем у мужчин с PSAV $\leq 0,35$ нг/мл/г (ОР 4,7; 95% ди: 1,3–16,5; p=0,02), измерение PSAV при низких уровнях PSA (<2,0 нг/мл) часто сопряжено с гипердиагностикой и ложноположительными тестами. Поэтому группа экспертов пришла к выводу, что у мужчин с низким уровнем PSA (<2,0 нг/мл) и (PSAV $\geq 0,35$ нг/мл/г) последний является лишь одним из критериев, который следует учитывать при принятии решения о проведении биопсии. PSAV и PSADT могут играть прогностическую роль в процессе лечения РСa [55], но их диагностическое использование ограничено, т.к. зависит от общего объема предстательной железы, наличия ВPH, точного соблюдения интервалов между определениями PSA, ускорения/замедления PSAV и PSADT с течением времени. При этом следует учитывать другие факторы, такие как возраст, сопутствующие заболевания, расу и семейный анамнез. Эти

измерения не дают дополнительной информации по сравнению только с PSA.

Ген 3 рака предстательной железы (PCA3) является простат-специфическим, не кодирующим mRNA (мРНК) биомаркером, который определяется в 3 порции мочи после массажа простаты. У мужчин с повышенным уровнем общего PSA уровень PCA3 при диагностике РСa превосходит общий PSA и f/t PSA. В проспективном многоцентровом клиническом исследовании (466 мужчин с по крайней мере одной предыдущей отрицательной биопсией) было показано, что при PCA3 ≥ 25 баллов чувствительность и специфичность метода составляют, соответственно, 78% и 57%, отрицательная (NPV) и положительная (PPV) прогностическая ценность, соответственно, 90% и 34% [56]. При повторной биопсии РСa выявляется в 4,6 раза чаще, чем у мужчин с оценкой < 25 баллов. FDA одобрило PCA3 у мужчин в возрасте 50 лет и старше с одной или несколькими предыдущими отрицательными биопсиями, чтобы избежать повторной биопсии.

Показатель PCA3 растет с увеличением объема опухоли простаты, но его значение в отношении прогноза и степени дифференцировки по шкале GS или использование его в качестве мониторинга при активном наблюдении пока не подтверждено. В многоцентровом исследовании было показано, что применение PCA3 позволяет сократить вдвое количество повторных биопсий. При низких значениях PCA3 только у 3% мужчин будет пропущен РСa высокого риска, и только у 13% он будет выявлен при первичной биопсии [57]. Поэтому в настоящее время основным показанием к проведению теста PCA3 является определение показаний к повторной биопсии при отрицательном результате первичной биопсии, хотя его клиническая значимость до сих пор окончательно не определена.

В 2012 г. FDA так же одобрила измерение индекса здоровья простаты (PHI): сочетание свободного и общего PSA, [-2] про-PSA изоформ [p2PSA] и четыре калликреина (4К) (определяется свободный, общий PSA и калликреин-подобная пептидаза 2 [hK2]). Оба теста предназначены уменьшить число ненужных биопсий простаты у мужчин с уровнем общего PSA в диапазоне от 3 до 10 нг/мл. Значения PHI выше 35 с высокой вероятностью указывают на наличие РСa. NCCN (2018) рекомендует применять PHI у мужчин с уровнем общего PSA в «серой зоне» при отрицательной первой биопсии для принятия решения о необходимости повторной биопсии, а также определять PHI через 6–12 месяцев в случае, если первичная биопсия не была выполнена. Клиническое исследование, проведенное в 4 крупных урологических отделениях, показало, что применение PHI повлияло на принятие решения по биопсии в 73% случаев. В результате это привело к уменьшению количества биопсий у мужчин с нормальным DRE и PSA в пределах от 4 до 10 нг/мл с 60,3% до 36,4% ($P < 0,0001$) [58].

В многоцентровом исследовании было отмечено, что чувствительность PHI в «серой» зоне PSA (2–10 нг/мл) примерно в 2 раза выше [59]. Индекс PHI рекомендован Мельбрунским консенсусом мировых экспертов по раннему выявлению РСa, включен в урологическое руководство Французской ассоциации урологов и в Российские клинические рекомендации по урологии. Следует учитывать, что значения PHI зависят от стандартов, использованных для калибровки тест-системы на общий PSA и свободный PSA (Hybritech или WHO (ВОЗ)). В частности, пороговому значению PHI 25, полученному с калибровкой Hybritech, будет соответствовать значение PHI – 28 при калибровке тест-систем по рекомендациям ВОЗ.

В настоящее время в продаже за рубежом, в том числе и в США появилась панель для измерения калликреинов в сыворотке и плазме крови. Несколько проспективных многоцентровых исследований показали, что индекс здоровья простаты (PHI) и тест 4К позволяют улучшить выявление РСa в «серой» зоне между 2 и 10 нг/мл [60]. При прямом сравнении диагностическая ценность обоих анализов оказалась одинаковой [61]. Оптимальное пороговое значение для 4К score пока еще не установлено, поэтому полученные результаты должны быть обсуждены пациентом и его урологом для принятия решения о целесообразности биопсии.

В 2013 г. были представлены результаты тканевого мультиплексного эпигенетического анализа (Confirm MDx), предназначенного для отбора мужчин к повторной биопсии простаты. При многофакторном анализе, проведенном в Европе (MATLOC) и США, Confirm MDx прогнозировал исход заболевания (OR, 3,17; 95% CI, 1,81–5,53) и (OR, 2,69; 95% CI, 1,60–4,51), соответственно. В американском исследовании NPV составила 88% (95% ди: 85–91%) [62]. В результате экспертная группа NCCN пришла к выводу, что Confirm MDx можно рассматривать в качестве маркера для определения показаний к повторной биопсии с целью выявления мужчин с РСa высокого риска.

Последние данные свидетельствуют о том, что у мужчин, с герминагенными мутациями в 1 из 16 генов репарации ДНК: BRCA2 (5%), ATM (2%), CHEK2 (2%), BRCA1 (1%), RAD51D (0,4%), PALB2 (0,4%), ATR (0,3%), и NBN, PMS2, GEN1, MSH2, MSH6, RAD51C, MRE11A, BRIP1 или FAM175A имеется высокий риск развития РСa. Например, при синдроме Линча (герминагенные мутации в MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, или EPCAM) он увеличивается в 2–5,8 раз [63]. Однако возраст начала и агрессивность РСa у этих мужчин, как правило, не отличаются от спорадических случаев [63]. В настоящее время NCCN разработала рекомендации для генетической/ семейной оценки мужчин с высоким риском РСa. У мужчин с наследственным анамнезом и мутацией G84E гена HOXB13 имеется значительно более высокий риск развития и раннего начала РСa [63].

В 2014 г. было установлено, что высокий риск рака молочной железы ассоциирован с генетической аномалией BRCA2. У мужчин так же было обнаружено, что в отличие от BRCA1 BRCA2-мутация была ассоциирована с 2–6-кратным увеличением риска РСa [64], который отличался более ранним началом, агрессивным течением, низкой выживаемостью и в 60% случаев сочетался с онкологическим семейным анамнезом [65]. В настоящее время за рубежом доступны коммерческие панели для оценки большинства основных генов, ассоциированных с высоким риском РСa (BRCA1, BRCA2, ATM, MLH1, MSH2, MSH6, HOXB13, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51D, TP53). Руководство по генетической/ семейной оценке высокого риска рекомендует мужчинам с мутациями BRCA1/2 начинать скрининг в возрасте 45 лет. Мутации BRCA2 были добавлены к факторам риска раннего и агрессивного РСa. Однако, экспертная группа (NCCN, 2018) раннего выявления РСa считает, что пока недостаточно данных для внесения BRCA1/2-мутаций в рекомендации по скринингу. Если обнаружен известный или подозреваемый ген восприимчивости к РСa, рекомендуется обратиться к специалисту по генетике рака. Наследственные мутации в генах HOXB13 и BRCA1/2, связаны с повышенным риском РСa, и таргетный геномный анализ этих генов дает возможность выявить семьи с высоким риском.

В настоящее время изучается клиническое значение теста Select MDX, который предназначен для выявления мужчин с клинически значимым РСa до биопсии, что позволит сократить число бесполезных биопсий. Тест основан на изоляции mRNA (мРНК) биомаркеров с мочой после DRE. Экспрессия и значения генов HOXB6 и DLX1 позволяют оценить не только риск, но и агрессивность РСa до биопсии [66]. Пока не закончены исследования, позволяющие рекомендовать Select MDX в клинической практике.

Наибольший интерес вызывает развитие и совершенствование современных методов визуализации, которые смогут позволить идентифицировать не только csPCa, но и локализованный РСa на ранних стадиях. Ультразвуковая диагностика оказалась не надежной в выявлении РСa [67], а новые модные сонографические методы (соноэластография и ультразвуковое контрастирование/ соноью) пока не готовы к рутинному использованию, т.к. находятся еще на стадии изучения.

В то же время большие надежды были связаны с появлением мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (mpMRI) и использованием новой системы PI RADS v2. Морфологические исследования послеадипатальной простатэктомии показали, что mpMRI в режиме T2-усиления, в сочетании, по крайней мере, с одним из функциональных методов визуализации (DWI, DCE, H1-спектроскопия), обладает хорошей чувствительностью для выявления и определения локализованного РСa ($GS \geq 7$) [68]. Не случайно, несмотря на отсутствие рекомендаций,

mpMRI все чаще стала выполняться перед биопсией простаты.

В настоящее время предлагаются 2 стратегии. Первая стратегия опирается на многочисленные данные, которые свидетельствуют о том, что прицельная/ таргетная биопсия по выявлению csPCa превосходит мультифокальную/ системную биопсию [69]. Таргетную биопсию можно проводить с помощью программного обеспечения, которое позволяет совместить TRUS и mpMRI (таргетная MRI-USFUSION биопсия) или под прямым MRI наведением (MRT-TBx). В контролируемых исследованиях и систематическом обзоре не наблюдалось превосходства одной техники над другой [70]. Однако, анализ в подгруппах показал, что MRI-TBx значительно улучшило выявление csPCa не при первичной, а при повторной биопсии [71], и пока нет никаких доказательств того, что прицельная биопсия может заменить системную биопсию.

Первая стратегия заключается в применении mpMRI для улучшения выявления csPCa. В этом случае при обнаружении фокусов РСa наряду с мультифокальной биопсией выполняется прицельная биопсия MRI-TBx. При отрицательном результате MRI производится только мультифокальная биопсия. В ходе одноцентрового РКИ у первичных пациентов были получены противоречивые результаты в отношении преимуществ сочетания мультифокальной и прицельной биопсии (MRI-TBx) в выявлении РСa и csPCa по сравнению с только системной биопсией [72].

Вторая стратегия состоит в использовании mpMRI с целью стратификации больных для биопсии простаты. При позитивном результате выполняется только прицельная MRI-TBx биопсия подозрительных очагов, а в случае отрицательного биопсия простаты вообще не производится. Отказ от мультифокальной биопсии у пациентов с отсутствием очагов при mpMRI зависит от отрицательной прогностической ценности метода (NPV). В исследовании PROMIS mpMRI показала достоверно более высокую отрицательную прогностическую ценность (NPV), чем системная биопсия (89% [95% ди: 83–94] против 74% [95% ди: 69–78], $p < 0,0001$) [73]. Однако, отрицательная прогностическая ценность зависит не только от чувствительности теста, но и от распространенности заболевания (40% в популяции PROMIS). В систематическом обзоре, проведенном рабочей группой под эгидой EAU-ЭСТРО-ESUR-SIOG, была показана высокая вариабельность общей распространенности РСa (13,0–74,7%) и csPCa (13,7–50,9%) у пациентов, которым биопсия выполнялась до mpMRI [74].

В одноцентровом РКИ рандомизировали 212 мужчин на 2 группы. В группе (A+) прицельная биопсия выполнялась при позитивной mpMRI, а мультифокальная биопсия при отрицательной mpMRI (A-). Пациентам (B) группы мультифокальная биопсия производилась без mpMRI. Частота выявления csPCa ($GS \geq 3+4$ или максимальная длина биоптата с опу-

холью (CCL) ≥ 5 мм) составила 56,8%, 3,8% и 18,1% в группах (A+), (A-) и (B), соответственно ($p < 0,001$) [75].

Применение mpMRI позволяет выявить пациентов с очагами PI-RADS 1/2, которым не требуется биопсия [76]. В данном исследовании это привело к сокращению биопсий у 36% пациентов, снижению выявления РСa низкого риска на 87% и увеличению случаев РСa промежуточного/ высокого риска на 18% [76]. Добавление таргетной mpMRI-TVx к мультифокальной биопсии при наличии подозрительных очагов позволило дополнительно выявить клинически значимый РСa еще у 13% в исследуемой популяции [76]. В проспективном когортном исследовании 1003 мужчин с повышенным уровнем PSA или подозрительным DRE было продемонстрировано, что применение прицельной биопсии сопровождается увеличением выявления РСa высокого риска ($GS \geq 4 + 3$) и снижением РСa низкого риска ($GS = 6$ или $3 + 4 = 7$) [77].

В многоцентровом сравнительном исследовании у 576 мужчин с повышенным PSA < 15 нг/мл была проведена таргетная MRI-USFUSION и стандартная биопсия простаты [73]. csPCa ($GS \geq 4 + 3$ или $CCL \geq 6$ мм) был диагностирован в 40% случаев. Чувствительность и специфичность mpMRI для выявления csPCa составили 93% (95% ди: 88–96%) и 41% (95% ди: 36–46%), тогда как чувствительность и специфичность стандартной биопсии 48% (95% ди: 42–55%) и 96% (95% ди: 94–98%). Таким образом, в этом исследовании на основании отрицательных результатов, полученных при mpMRI, удалось бы избежать биопсии у 27% пациентов и снизить количество клинически незначимых опухолей простаты на 5%, acsPCa был бы пропущен только у 17(3%) пациентов.

Тем не менее, следует констатировать, что новая система PI RADS v2 пока еще не совершенна и имеет низкую специфичность, высокие показатели ложноположительных результатов, особенно для очагов 3/5 и 4/5 [78]. Интерпритация результатов mpMRI в различных лечебных учреждениях носит неоднозначный характер и по-прежнему остается не на должном уровне, что ограничивает ее широкое применение вне экспертных центров. Поэтому преждевременно утверждать, что в будущем внедрение новых качественных подходов и компьютерных систем улучшат интерпритацию очагов, обнаруженных при mpMRI [79].

Популяция пациентов, направляемых на биопсию до mpMRI, крайне разнородная, поэтому целесообразно их стратифицировать по риску для определения

мужчин, которые могут спокойно обойтись без биопсии в случае отрицательной mpMRT. В идентификации групп пациентов с низким риском РСa могут помочь определение PHI, PSAD или калькуляторы риска РСa. Необходимо тщательно оценить влияние инструментов стратификации с учетом риска на NPV mpMRI перед первичной и повторной биопсией. Калькуляторы риска (Sunnybrook, ERSPC и PCPT) были разработаны для оценки риска РСa на основании мультифакторного анализа, включающего сочетание клинических факторов (возраст, семейный анамнез, раса, DRE, PSA), позволяющих прогнозировать РСa, в том числе высокого риска, и определить показания к биопсии простаты. В настоящее время использование только калькуляторов риска для определения показаний к биопсии пока не рекомендовано в связи с отсутствием данных РКИ, свидетельствующих об их значении в отношении снижения смертности от РСa.

Таким образом, в настоящее время массовый скрининг по-прежнему не рекомендован. Вместо этого следует рассматривать подбор индивидуальной стратегии с учётом пожеланий пациента и подробного совместного обсуждения рисков и преимуществ, связанных с ранним выявлением и лечением РСa. При отборе пациентов следует учитывать возраст, общее состояние здоровья, сопутствующие заболевания, продолжительность жизни, семейный анамнез, расовую принадлежность, наличие наследственных мутаций и результаты предыдущих тестов ранней диагностики. Появление новых биологических маркеров, таких как TMPRSS2-Ergfusion, PSA3 и kallikreins, входящих в PHI и 4K score тесты, в ряде исследований показали более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с PSA, что возможно позволит избежать ненужных биопсий и гипердиагностики РСa. Ранний анализ на PSA, использование калькуляторов риска или одного из перспективных инструментов на основе биомаркеров продолжают изучаться как способы ограничения гипердиагностики клинически незначимого РСa. Применение mpMRI улучшает специфичность скрининга и поэтому оправдано для определения показаний к первичной или повторной биопсии у пациентов более высокого риска, несмотря на отрицательные результаты первичной биопсии. Отказ от массового PSA-скрининга не означает, что PSA-тестирование надо отменить. Кажется, вполне разумным проводить его в индивидуальном порядке (а не массово), в квалифицированных учреждениях после объяснения результатов PSA-тестирования.

Список литературы

1. Pabalan N., Singian E., Jarjanazi H., Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 352–357.
2. Albright F., Stephenson R.A., Agarwal N., Teerlink C.C., Lowrance W.T., Farnham J.M., Albright L.A. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. // Prostate. – 2015. – Vol. 75, № 4. – P. 390–398.

3. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 14. – P. 2137–2150.
4. Carlsson S., Assel M., Ulmert D., Gerdtsson A., Hugosson J., Vickers A., Lilja H. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study. // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 46–52.
5. Weight C.J., Narayan V.M., Smith D., Kim S.P., Karnes R.J. The effects of populationbased prostate-specific antigen screening beginning at age 40. // *Urology.* – 2017. – Vol. 110. – P. 127–133.
6. Vickers A.J., Ulmert D., Sjöberg D.D., Bennette C.J., Björk T., Gerdtsson A., Manjer J., Nilsson P.M., Dablin A., Bjartell A., Scardino P.T., Lilja H. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – f2023.
7. Ulmert D., Cronin A.M., Björk T., O'Brien M.F., Scardino P.T., Eastham J.A., Becker C., Berglund G., Vickers A.J., Lilja H. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. // *BMC Med.* – 2008. – Vol. 6. – P. 6.
8. Vickers A.J., Cronin A.M., Björk T., Manjer J., Nilsson P.M., Dablin A., Bjartell A., Scardino P.T., Ulmert D., Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – c4521.
9. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G., Guess H.A., Girman C.J., Panser L.A., Lieber M.M. Serum prostatespecific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, № 7 – P. 860–864.
10. Vickers A.J., Ulmert D., Sjöberg D.D., Bennette C.J., Björk T., Gerdtsson A., Manjer J., Nilsson P.M., Dablin A., Bjartell A., Scardino P.T., Lilja H. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – f2023.
11. Carlsson S., Assel M., Sjöberg D., Ulmert D., Hugosson J., Lilja H., Vickers A. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – g2296.
12. Van Leeuwen P.J., Roobol M.J., Kranse R., Zappa M., Carlsson S., Bul M., Zbu X., Bangma C.H., Schröder F.H., Hugosson J. Towards an optimal interval for prostate cancer screening. // *Eur Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 171–176.
13. Capitanio U., Perrotte P., Zini L., Suardi N., Antebi E., Cloutier V., Jeldres C., Shariat S.F., Duclos A., Arjane P., Saad F., Montorsi F., Karakiewicz P.I. Population-based analysis of normal Total PSA and percentage of free / Total PSA values: results from screening cohort. // *Urology.* – 2009. – Vol. 73, № 6. – P. 1323–7.
14. Daskivich T.J., Chamie K., Kwan L., Labo J., Dash A., Greenfield S., Litwin M.S. Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer. // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117, № 20. – P. 4642–50.
15. Bechis S.K., Carroll P.R., Cooperberg M.R. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 235–41.
16. Schaeffer E.M., Carter H.B., Kettermann A., Stacy L., Luigi F., Patricia L., Bruce J.T., Jeffrey M.E. Prostate specific antigen testing among the elderly – when to stop? // *J Urol.* – 2009. – Vol. 181, № 4. – P. 1613–4.
17. Willemse P.M., Thomas L., Nicolas M., Cathy Y., Karin P., James D., Niall D., Paolo D.O., Christian F., Nikos G., Alexandre I., Michael L., Matthew L., Karl P., Catherine P., Imran O., Fabio Z., Tim B. Systematic review of deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer to explore heterogeneity of definitions, thresholds and criteria and clinical effectiveness. // PROSPERO International prospective register of systematic reviews. 2018. CRD42018071780. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018071780.
18. Grill S., Fallab M., Leach R.J., Thompson I.M., Freedland S., Hemminki K., Ankerst D.P. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. // *J Urol.* – 2015. – Vol. 193, № 2. – P. 460–5.
19. Bratt O., Drevin L., Akre O., Garmo H., Stattin P. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide populationbased study. // *J Natl Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108, № 10. – P. 110.
20. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 359–286.
21. Bell K.J., Del M.C., Wright G., Dickinson J., Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. // *J Cancer.* – 2015. – Vol. 137, № 7. – P. 1749–57.
22. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. // *World J Urol.* – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 143–8.
23. Tsodikov A., Gulati R., de Carvalho T.M., Heijnsdijk E.A.M., Hunter-Merrill R.A., Mariotto A.B., de Koning H.J., Etzioni R. Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123, № 12. – P. 2312–2319.
24. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, Buys S.S., Chia D., Church T.R., Fouad M.N., Gelmann E.P., Kvale P.A., Reding D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., O'Brien B., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hayes R.B., Kramer B.S., Izmirlian G., Miller A.B., Pinsky P.F., Prorok P.C., Gobagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360, № 13. – P. 1310–9.
25. Hugosson J., Godtman R.A., Carlsson S.V., Aus G., Grenabo Bergdahl A., Lodding P., Pihl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Eighteen-year follow-up of the Goteborg randomized population-based prostate cancer

screening trial: Effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. // *Scand J Urol.* – 2018. – Vol. 52, № 1. – P. 27–37.

26. *Gulati R., Cheng H.H., Lange P.H., Nelson P.S., Etzioni R.* Screening men at increased risk for prostate cancer diagnosis: Model estimates of benefits and harms. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 222–227.

27. *Aus G., Bergdahl S., Lodding P., Lilja H., Hugosson J.* Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer—results from a prospective, population-based randomized controlled trial. // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 51, № 3. – P. 659–64.

28. *Richie J.P., Catalona W.J., Abmann F.R., Hudson M.A., Scardino P.T., Flanigan R.C., de Kernion J.B., Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Dalkin B.L., Waters W.B., MacFarlane M.T., Southwick P.C.* Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. // *Urology.* – 1993. – Vol. 42, № 4. – P. 365–74.

29. *Klemann N., Roder M.A., Helgstrand J.T., Brasso K., Toft B.G., Vainer B., Iversen P.* Risk of prostate cancer diagnosis and mortality in men with a benign initial transrectalultrasound-guided biopsy set: a population-based study. // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 221–229.

30. *Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2239–46.

31. *Lavallee L.T., Binette A., Witiuk K., Cnossen S., Mallick R., Fergusson D.A., Momoli F., Morash C., Cagiannos I., Breau R.H.* Reducing the harm of prostate cancer screening: repeated prostate-specific antigen testing. // *Mayo Clin Proc.* – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 17–22.

32. *Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., deKernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279. – P. 1542–1547.

33. *Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Coplen D.E., Yuan J.J., Petros J.A., Andriole G.L.* Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. // *N Engl J Med.* – 1991. – Vol. 324, № 17. – P. 1156–61.

34. *Gelfond J., Choate K., Ankerst D.P., Hernandez J., Leach R.J., Thompson I.M. Jr.* Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. // *J Urol.* – 2015. – Vol. 194, № 1. – P. 46–51.

35. *Egger S.E., Large M.C., Gerber G.S., Pettus J., Yossepowitch O., Smith N.D., Kundu S., Kunnavakkam R., Zorn K., Raman J.D.* Empiric antibiotics for anelevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 112, № 7. – P. 925–929.

36. *Dong F., Kattan M.W., Steyerberg E.W., Jones J.S., Stephenson A.J., Schröder F.H., Klein E.A.* Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. // *J Urol.* – 2008. – Vol. 180, № 1. – P. 150–154.

37. *Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L.J., Recker F., Berenguer A., Mänttinen L., Bangma C.H., Aus G., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B.G., Moss S.M., de Koning H.J., Auwinen A., ERSPC Investigators.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360, № 13. – P. 1320–1328.

38. *Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P., Pibl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H.* Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 725–32.

39. *Lin S.W., Wheeler D.C., Park Y., Caboon E.K., Hollenbeck A.R., Freedman D.M., Abnet C.C.* Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. // *Int J Cancer.* – 2012. – Vol. 131, № 6. – P. 1015–1023.

40. *Heijnsdijk E.A., Wever E.M., Auwinen A., Hugosson J., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Villers A., Páez A., Moss S.M., Zappa M., Tammela T.L., Mäkinen T., Carlsson S., Korfage I.J., Essink-Bot M.L., Otto S.J., Draisma G., Bangma C.H., Roobol M.J., Schröder F.H., de Koning H.J.* Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, № 7. – P. 595–605.

41. *Pinsky P.F., Prorok P.C., Yu K., Kramer B.S., Black A., Gobagan J.K., Crawford E.D., Grubb R.L., Andriole G.L.* Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123, № 4. – P. 592–599.

42. *Tsodikov A., Gulati R., Heijnsdijk E.A.M., Pinsky P.F., Moss S.M., Qiu S., de Carvalho T.M., Hugosson J., Berg C.D., Auwinen A., Andriole G.L., Roobol M.J., Crawford E.D., Nelen V., Kwiatkowski M., Zappa M., Lujan M., Villers A., Feuer E.J., de Koning H.J., Mariotto A.B., Etzioni R.* Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. // *Ann Intern Med.* – 2017. – Vol. 167, № 7. – P. 449–455.

43. *Crawford E.D., Grubb R. 3rd, Black A., Andriole G.L. Jr., Chen M.H., Izmirlian G., Berg C.D., D'Amico A.V.* Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. // *J Clin Oncol.* – 2011 – Vol. 29, № 4. – P. 355–361.

44. *Bach P.B., Vickers A.J.* Do the data support the comorbidity hypothesis for the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial results? // *J Clin Oncol.* – 2011 – Vol. 29, № 13 – P. 387. author reply e388–9.

45. Martin R.M., Donovan J.L., Turner E.L., Metcalfe C., Young G.J., Walsh E.I., Lane J.A., Noble S., Oliver S.E., Evans S., Sterne J.A.C., Holding P., Ben-Shlomo Y., Brindle P., Williams N.J., Hill E.M., Ng S.Y., Toole J., Tazewell M.K., Hughes L.J., Davies C.F., Thorn J.C., Down E., Davey Smith G., Neal D.E., Hamdy F.C.; CAP Trial Group. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. // JAMA. – 2018. – Vol. 319, № 9. – P. 883–895.

46. Moyer V.A. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. – 2012. – Vol. 157, № 2. – P.120–134.

47. Ilic D., Neuberger M.M., Djulbegovic M., Dahm P. Screening for prostate cancer. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 31, № 1. – CD004720.

48. Aslani A., Mimmilo B.J., Johnson B., Cherullo E.E., Ponsky L.E., Abouassaly R. The Impact of Recent Screening Recommendations on Prostate Cancer Screening in a Large Health Care System. // J Urol. – 2014. – Vol. 191, № 6 – P. 1737–1742.

49. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Zappa M., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Mänttinen L., Lilja H., Denis L.J., Recker F., Paez A., Bangma C.H., Carlsson S., Puliti D., Villers A., Rebillard X., Hakama M., Stenman U.H., Kujala P., Taari K., Aus G., Huber A., van der Kwast T.H., van Schaik R.H., de Koning H.J., Moss S.M., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. // Lancet. – 2014. – Vol. 384, № 9959. – P. 2027–2035.

50. Arnsrud Godtman R., Holmberg E., Lilja H., Stranne J., Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. // Eur Urol. – 2014. – Vol. 68, № 3. – P. 354.

51. Kirsten B.-D., David C.G., Susan J. C. U.S. Preventive Services, Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 19. – P. 1949–1950.

52. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., deKernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. // JAMA. – 1998. – Vol. 279, № 19. – P.1542–1547.

53. Partin A.W., Brawer M.K., Subong E.N., Kelley C.A., Cox J.L., Bruzek D.J., Pannek J., Meyer G.E., Chan D.W. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 1998. – Vol. 1, № 4. – P. 197–203.

54. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M., Partin A.W., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Gasior G.H., Loveland K.G., Bray K.R. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. // Urology. – 2000. – Vol. 56, № 2. – P.255–260.

55. Arlen P.M., Bianco F., Dabut W.L., D'Amico A., Figg W.D., Freedland S.J., Gulley J.L., Kantoff P.W., Kattan M.W., Lee A., Regan M.M., Sartor O.; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. // J Urol. – 2008. – Vol. 179, № 6. – P. 2181–2185.

56. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J., Williams T., Koziol I., Henderson R.J., Efros M., Bidair M., Ward J.F. 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. – Vol. 190, №1. – P.64–69.

57. Wei J.T., Feng Z., Partin A.W., Brown E., Thompson I., Sokoll L., Chan D.W., Lotan Y., Kibel A.S., Busby J.E., Bidair M., Lin D.W., Taneja S.S., Viterbo R., Joon A.Y., Dablgren J., Kagan J., Srivastava S., Sanda M.G. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 36. – P.4066–4072.

58. White J., Shenoy B.V., Tutrone R.F., Karsh L.I., Saltzstein D.R., Harmon W.J., Broyles D.L., Roddy T.E., Lofaro L.R., Paoli C.J., Denbam D., Reynolds M.A. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2018. – Vol. 21, № 1 – P. 78–84.

59. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., 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., van Schaik R.H., 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. // J Urol. – 2011. – Vol. 185, № 5. – P. 1650–1655.

60. 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. – Vol. 107, № 7.

61. Nordstrom T., Vickers A., Assel M., Lilja H., Grönberg H., Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. // Eur Urol. – 2015. – Vol. 68, № 1. – P. 139–146.

62. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A., Marks L.S., Gee J.R., Troyer D.A., Rieger-Christ K., Jones J.S., Magi-Galluzzi C., Mangold L.A., Trock B.J., Lance R.S., Bigley J.W., Van Criekinge W., Epstein J.I. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. // J Urol. – 2014. – Vol. 192, № 4. – P. 1081–1087.

63. Ryan S., Jenkins M.A., Win A.K. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 437–449.

64. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., Assel M., Foster C.S., Mitchell G., Drew K., Mæble L., Axcrona K., Evans D.G., Bulman B., Eccles D., McBride D., van Asperen C., Vasen H., Kiemeny L.A., Ringelberg J.,

Cybulski C., Wokolorczyk D., Selkirk C., Hulick P.J., Bojesen A., Skytte A.B., Lam J., Taylor L., Oldenburg R., Cremers R., Verbaegh G., van Zelst-Stams W.A., Oosterwijk J.C., Blanco I., Salinas M., Cook J., Rosario D.J., Buys S., Conner T., Ausems M.G., Ong K.R., Hoffman J., Domchek S., Powers J., Teixeira M.R., Maia S., Foulkes W.D., Taberian N., Ruijs M., Helderian-van den Enden A.T., Izatt L., Davidson R., Adank M.A., Walker L., Schmutzler R., Tucker K., Kirk J., Hodgson S., Harris M., Douglas F., Lindeman G.J., Zgajnar J., Tischkowitz M., Clowes V.E., Susman R., Ramón y Cajal T., Patcher N., Gadea N., Spigelman A., van Os T., Liljegren A., Side L., Brewer C., Brady A.F., Donaldson A., Stefansdottir V., Friedman E., Chen-Shtoyerman R., Amor D.J., Copakova L., Barwell J., Giri V.N., Murthy V., Nicolai N., Teo S.H., Greenbalgh L., Strom S., Henderson A., McGrath J., Gallagher D., Aaronson N., Ardern-Jones A., Bangma C., Dearnaley D., Costello P., Eyyford J., Rothwell J., Falconer A., Gronberg H., Hamdy F.C., Johannsson O., Khoo V., Kote-Jarai Z., Lubinski J., Axcrona U., Melia J., McKinley J., Mitra A.V., Moynihan C., Rennert G., Suri M., Wilson P., Killick E.; IMPACT Collaborators, Moss S⁸², Eeles R.A. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 489–499.

65. Na R., Zheng S.L., Han M., Yu H., Jiang D., Shah S., Ewing C.M., Zhang L., Novakovic K., Petkewicz J., Gulukota K., Helseth D.L. Jr., Quinn M., Humphries E., Wiley K.E., Isaacs S.D., Wu Y., Liu X., Zhang N., Wang C.H., Khandekar J., Hulick P.J., Shevrin D.H., Cooney K.A., Shen Z., Partin A.W., Carter H.B., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Denmeade S.R., McGuire M., Walsh P.C., Helfand B.T., Brendler C.B., Ding Q., Xu J., Isaacs W.B. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71, № 5. – P. 740–747.

66. Lamy P.J., Allory Y., Gauchez A.S., Asselain B., Beuzeboc P., de Cremoux P., Fontugne J., Georges A., Hennequin C., Lehmann-Che J., Massard C., Millet I., Murez T., Schlageter M.H., Rouvière O., Kassab-Chahmi D., Rozet F., Descotes J.L., Rébillard X. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. // *Eur Urol Focus.* – 2017. – Vol. 296. – P. 2405–4569.

67. Smeenge M., Barentsz J., Cosgrove D., de la Rosette J., de Reijke T., Eggener S., Frauscher F., Kovacs G., Matin S.F., Mischi M., Pinto P., Rastinehad A., Rouvière O., Salomon G., Polascik T., Walz J., Wijkstra H., Marberger M. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. // *BJU Int* – 2012. – Vol. 110, № 7. – P. 942–948.

68. Futterer J.J., Briganti A., De Visschere P., Emberton M., Giannarini G., Kirkham A., Taneja S.S., Thoeny H., Villeirs G., Villers A. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68, № 6. – P. 1045–53.

69. Wegelin O., van Melick H.H.E., Hoof L., Bosch J.L.H.R., Reitsma H.B., Barentsz J.O., Somford D.M. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71, № 4. – P. 517–531.

70. Borofsky S., George A.K., Gaur S., Bernardo M., Greer M.D., Mertan F.V., Taffel M., Moreno V., Merino M.J., Wood B.J., Pinto P.A., Choyke P.L., Turkbey B. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. // *Radiology.* – 2018. – Vol. 286, № 1. – P. 186–195.

71. Schoots I.G., Roobol M.J., Nieboer D., Bangma C.H., Steyerberg E.W., Hunink M.G. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 438–450.

72. Tonttila P.P., Lantto J., Pääkkö E., Piippo U., Kauppila S., Lammontausta E., Obtonen P., Vaarala M.H. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 69, № 3. – P. 419–425.

73. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., Gabe R., Kaplan R., Parmar M.K., Collaco-Moraes Y., Ward K., Hindley R.G., Freeman A., Kirkham A.P., Oldroyd R., Parker C., Emberton M.; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10071. – P. 815–822.

74. Moldovan P.C., Van den Broeck T., Sylvester R., Marconi L., Bellmunt J., van den Bergh R.C.N., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., van der Kwast T.H., Matveev V.B., van der Poel H.G., De Santis M., Schoots I.G., Wiegel T., Yuan C.Y., Cornford P., Mottet N., Lam T.B., Rouvière O. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 250–266.

75. Porpiglia F., Manfredi M., Mele F., Cossu M., Bollito E., Veltri A., Cirillo S., Regge D., Faletti R., Passera R., Fiori C., De Luca S. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 72. – P. 282–288.

76. Pokorný M.R., de Rooij M., Duncan E., Schröder F.H., Parkinson R., Barentsz J.O., Thompson L.C. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 22–29.

77. Siddiqui M.M., Rais-Babrami S., Turkbey B., George A.K., Rothwax J., Shakir N., Okoro C., Raskolnikov D., Parnes H.L., Lineban W.M., Merino M.J., Simon R.M., Choyke P.L., Wood B.J., Pinto P.A. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. // JAMA. – 2015. – Vol. 313, № 4. – P. 390–397.

78. Mertan F.V., Greer M.D., Shih J.H., George A.K., Kongnyuy M., Muthigi A., Merino M.J., Wood B.J., Pinto P.A., Choyke P.L., Turkbey B. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. // J Urol. – 2016. – Vol. 196, № 3. – P. 690–696.

79. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., Margolis D., Schnall M.D., Shtern F., Tempny C.M., Thoeny H.C., Verma S. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. // Eur Urol. – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 16–40.

References

1. Pabalan N., Singian E., Jarjanazi H., Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015 Dec; 18(4): 352-7. doi: 10.1038/pcan.2015.34. Epub 2015 Jul 28.

2. Albright F., Stephenson R.A., Agarwal N., Teerlink C.C., Lowrance W.T., Farnham J.M., Albright L.A. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate. 2015 Mar 1; 75(4): 390-8. doi: 10.1002/pros.22925. Epub 2014 Nov 18.

3. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol. 2006 May 10; 24(14): 2137-50.

4. Carlsson S., Assel M., Ulmert D., Gerdtsson A., Hugosson J., Vickers A., Lilja H. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study. Eur Urol. 2017 Jan; 71(1): 46-52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026. Epub 2016 Apr 13.

5. Weight C.J., Narayan V.M., Smith D., Kim S.P., Karnes R.J. The effects of populationbased prostate-specific antigen screening beginning at age 40. Urology. 2017 Dec; 110: 127-133. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.012. Epub 2017 Aug 24.

6. Vickers A.J., Ulmert D., Sjoberg D.D., Bennette C.J., Björk T., Gerdtsson A., Manjer J., Nilsson P.M., Dablin A., Bjartell A., Scardino P.T., Lilja H. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ. 2013 Apr 15; 346: f2023. doi: 10.1136/bmj.f2023.

7. Ulmert D., Cronin A.M., Björk T., O'Brien M.F., Scardino P.T., Eastham J.A., Becker C., Berglund G., Vickers A.J., Lilja H. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. BMC Med. 2008 Feb 15; 6: 6. doi: 10.1186/1741-7015-6-6.

8. Vickers A.J., Cronin A.M., Björk T., Manjer J., Nilsson P.M., Dablin A., Bjartell A., Scardino P.T., Ulmert D., Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. BMJ. 2010 Sep 14; 341: c4521. doi: 10.1136/bmj.c4521.

9. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G., Guess H.A., Girman C.J., Panser L.A., Lieber M.M. Serum prostatespecific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993 Aug 18; 270(7): 860-4.

10. Vickers A.J., Ulmert D., Sjoberg D.D., Bennette C.J., Björk T., Gerdtsson A., Manjer J., Nilsson P.M., Dablin A., Bjartell A., Scardino P.T., Lilja H. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ. 2013 Apr 15; 346: f2023. doi: 10.1136/bmj.f2023.

11. Carlsson S., Assel M., Sjoberg D., Ulmert D., Hugosson J., Lilja H., Vickers A. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. BMJ. 2014 Mar 28; 348: g2296. doi: 10.1136/bmj.g2296.

12. Van Leeuwen P.J., Roobol M.J., Kranse R., Zappa M., Carlsson S., Bul M., Zbu X., Bangma C.H., Schröder F.H., Hugosson J. Towards an optimal interval for prostate cancer screening. Eur Urol. 2012 Jan; 61(1): 171-6. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.002. Epub 2011 Aug 10.

13. Capitanio U., Perrotte P., Zini L., Suardi N., Antebi E., Cloutier V., Jeldres C., Shariat S.F., Duclos A., Arjane P., Saad F., Montorsi F., Karakiewicz P.I. Population-based analysis of normal Total PSA and percentage of free. Total PSA values: results from screening cohort. Urology. 2009 Jun; 73(6): 1323-7. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.026. Epub 2009 Apr 18.

14. Daskivich T.J., Chamie K., Kwan L., Labo J., Dash A., Greenfield S., Litwin M.S. Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer. Cancer. 2011 Oct 15; 117(20): 4642-50. doi: 10.1002/cncr.26104. Epub 2011 Apr 8.

15. Bechis S.K., Carroll P.R., Cooperberg M.R. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. J Clin Oncol. 2011 Jan 10; 29(2): 235-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2075. Epub 2010 Dec 6.

16. Schaeffer E.M., Carter H.B., Kettermann A., Stacy L., Luigi F., Patricia L., Bruce J.T., Metter E.J. Prostate specific antigen testing among the elderly – when to stop? J Urol. 2009 Apr; 181(4): 1606-14; discussion 1613-4. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.117. Epub 2009 Feb 25.

17. Willemse P.M., Thomas L., Nicolas M., Cathy Y., Karin P., James D., Niall D., Paolo D.-O., Christian F., Nikos G., Alexandre I., Michael L., Matthew L., Karl P., Catherine P., Imran O., Fabio Z., Tim B. Systematic review of deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer to explore heterogeneity of definitions, thresholds and criteria and

clinical effectiveness. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. 2018. CRD42018071780. Available at: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018071780.

18. Grill S., Fallab M., Leach R.J., Thompson I.M., Freedland S., Hemminki K., Ankerst D.P. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol*. 2015 Feb; 193(2): 460-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.018. Epub 2014 Sep 19.

19. Bratt O., Drevin L., Akre O., Garmo H., Stattin P. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 10; 108(10). pii: djw110. doi: 10.1093/jnci/djw110. Print 2016 Oct.

20. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.

21. Bell K.J., Del Mar C., Wright G., Dickinson J., Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1; 137(7): 1749-57. doi: 10.1002/ijc.29538. Epub 2015 Apr 21.

22. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr; 30(2): 143-8. doi: 10.1007/s00345-011-0801-1. Epub 2011 Nov 25.

23. Tsodikov A., Gulati R., de Carvalho T.M., Heijnsdijk E.A.M., Hunter-Merrill R.A., Mariotto A.B., de Koning H.J., Etzioni R. Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. *Cancer*. 2017 Jun 15; 123(12): 2312-2319. doi: 10.1002/cncr.30687. Epub 2017 Apr 24.

24. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, Buys S.S., Chia D., Church T.R., Fouad M.N., Gelmann E.P., Kvale P.A., Reding D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., O'Brien B., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hayes R.B., Kramer B.S., Izmirlian G., Miller A.B., Pinsky P.F., Prorok P.C., Gohagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26; 360(13): 1310-9. doi: 10.1056/NEJMoa0810696. Epub 2009 Mar 18.

25. Hugosson J., Godtman R.A., Carlsson S.V., Aus G., Grenabo Bergdahl A., Lodding P., Pihl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Eighteen-year follow-up of the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial: Effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol*. 2018 Feb; 52(1): 27-37. doi: 10.1080/21681805.2017.1411392. Epub 2017 Dec 18.

26. Gulati R., Cheng H.H., Lange P.H., Nelson P.S., Etzioni R. Screening men at increased risk for prostate cancer diagnosis: Model estimates of benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Feb; 26(2): 222-227. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0434. Epub 2016 Oct 14.

27. Aus G., Bergdahl S., Lodding P., Lilja H., Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer – results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2007 Mar; 51(3): 659-64. Epub 2006 Jul 28.

28. Richie J.P., Catalona W.J., Ahmann F.R., Hudson M.A., Scardino P.T., Flanigan R.C., de Kernion J.B., Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Dalkin B.L., Waters W.B., MacFarlane M.T., Southwick P.C. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct; 42(4): 365-74.

29. Klemann N., Roder M.A., Helgstrand J.T., Brasso K., Toft B.G., Vainer B., Iversen P. Risk of prostate cancer diagnosis and mortality in men with a benign initial transrectal ultrasound-guided biopsy set: a population – based study. *Lancet Oncol*. 2017 Feb; 18(2): 221-229. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30025-6. Epub 2017 Jan 14.

30. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27; 350(22): 2239-46.

31. Lavalley L.T., Binette A., Witiuk K., Cnossen S., Mallick R., Fergusson D.A., Momoli F., Morash C., Cagiannos I., Breau R.H. Reducing the harm of prostate cancer screening: repeated prostate-specific antigen testing. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jan; 91(1): 17-22. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.030. Epub 2015 Dec 10.

32. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., de Kernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-1547.

33. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Copley D.E., Yuan J.J., Petros J.A., Andriole G.L. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25; 324(17): 1156-61.

34. Gelfond J., Choate K., Ankerst D.P., Hernandez J., Leach R.J., Thompson I.M. Jr. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol*. 2015 Jul; 194(1): 46-51. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.043. Epub 2015 Feb 14.

35. Eggener S.E., Large M.C., Gerber G.S., Pettus J., Yossepowitch O., Smith N.D., Kundu S., Kunnavakkam R., Zorn K., Raman J.D. Empiric antibiotics for an elevated prostate – specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*. 2013 Nov; 112(7): 925-9. doi: 10.1111/bju.12241. Epub 2013 Jul 26.

36. Dong F., Kattan M.W., Steyerberg E.W., Jones J.S., Stephenson A.J., Schröder F.H., Klein E.A. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008 Jul; 180(1): 150-4; discussion 154. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.053. Epub 2008 May 15.

37. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L.J., Recker F., Berenguer A., Mäkitäinen L., Bangma C.H., Aus G., Villers A., Rebillard X., van der

Kwast T., Blijenberg B.G., Moss S.M., de Koning H.J., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26; 360(13): 1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084. Epub 2009 Mar 18.

38. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P., Pibl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug; 11(8): 725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7. Epub 2010 Jul 2.

39. Lin S.W., Wheeler D.C., Park Y., Caboon E.K., Hollenbeck A.R., Freedman D.M., Abnet C.C. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer.* 2012 Sep 15; 131(6): E1015-23. doi: 10.1002/ijc.27619. Epub 2012 May 29.

40. Heijnsdijk E.A., Wever E.M., Auvinen A., Hugosson J., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Villers A., Páez A., Moss S.M., Zappa M., Tammela T.L., Mäkinen T., Carlsson S., Korfage I.J., Essink-Bot M.L., Otto S.J., Draisma G., Bangma C.H., Roobol M.J., Schröder F.H., de Koning H.J. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med.* 2012 Aug 16; 367(7): 595-605. doi: 10.1056/NEJMoa1201637.

41. Pinsky P.F., Prorok P.C., Yu K., Kramer B.S., Black A., Gohagan J.K., Crawford E.D., Grubb R.L., Andriole G.L. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer.* 2017 Feb 15; 123(4): 592-599. doi: 10.1002/cncr.30474. Epub 2016 Dec 1.

42. Tsodikov A., Gulati R., Heijnsdijk E.A.M., Pinsky P.F., Moss S.M., Qiu S., de Carvalho T.M., Hugosson J., Berg C.D., Auvinen A., Andriole G.L., Roobol M.J., Crawford E.D., Nelen V., Kwiatkowski M., Zappa M., Lujan M., Villers A., Feuer E.J., de Koning H.J., Mariotto A.B., Etzioni R. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med.* 2017 Oct 3; 167(7): 449-455. doi: 10.7326/M16-2586. Epub 2017 Sep 5.

43. Crawford E.D., Grubb R. 3rd, Black A., Andriole G.L. Jr., Chen M.H., Izmirlian G., Berg C.D., D'Amico A.V. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1; 29(4): 355-61. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5979. Epub 2010 Nov 1.

44. Bach P.B., Vickers A.J. Do the data support the comorbidity hypothesis for the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial results? *J Clin Oncol.* 2011 May 1; 29(13): e387; author reply e388-9. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9027. Epub 2011 Mar 21.

45. Martin R.M., Donovan J.L., Turner E.L., Metcalfe C., Young G.J., Walsh E.I., Lane J.A., Noble S., Oliver S.E., Evans S., Sterne J.A.C., Holding P., Ben-Shlomo Y., Brindle P., Williams N.J., Hill E.M., Ng S.Y., Toole J., Tazewell M.K., Hughes L.J., Davies C.F., Thorn J.C., Down E., Davey Smith G., Neal D.E., Hamdy F.C.; CAP Trial Group. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 Mar 6; 319(9): 883-895. doi: 10.1001/jama.2018.0154.

46. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17; 157(2): 120-34. doi: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459.

47. Ilic D., Neuberger M.M., Djulbegovic M., Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31; (1): CD004720. doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

48. Aslani A., Minnillo B.J., Johnson B., Cherullo E.E., Ponsky L.E., Abouassaly R. The Impact of Recent Screening Recommendations on Prostate Cancer Screening in a Large Health Care System. *J Urol.* 2014 Jun; 191(6): 1737-42. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.010. Epub 2013 Dec 14.

49. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Zappa M., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Mänttinen L., Lilja H., Denis L.J., Recker F., Páez A., Bangma C.H., Carlsson S., Puliti D., Villers A., Rebillard X., Hakama M., Stenman U.H., Kujala P., Taari K., Aus G., Huber A., van der Kwast T.H., van Schaik R.H., de Koning H.J., Moss S.M., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6; 384(9959): 2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6.

50. Arnsrud Godtman R., Holmberg E., Lilja H., Stranne J., Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015; 68: 354.

51. Kirsten B.-D., David C.G., Susan J.C. U.S. Preventive Services, Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. *JAMA.* 2017 May 16; 317(19): 1949-1950. doi: 10.1001/jama.2017.4413.

52. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., deKernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998 May 20; 279(19): 1542-7.

53. Partin A.W., Brawer M.K., Subong E.N., Kelley C.A., Cox J.L., Bruzek D.J., Pannek J., Meyer G.E., Chan D.W. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Jun; 1(4): 197-203.

54. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M., Partin A.W., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Gasior G.H., Loveland K.G., Bray K.R. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 2000 Aug 1; 56(2): 255-60.

55. Arlen P.M., Bianco F., Dabut W.L., D'Amico A., Figg W.D., Freedland S.J., Gulley J.L., Kantoff P.W., Kattan M.W., Lee A., Regan M.M., Sartor O.; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group

guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol.* 2008 Jun; 179(6): 2181-5; discussion 2185-6. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.099. Epub 2008 Apr 18.

56. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J., Williams T., Koziol I., Henderson R.J., Efros M., Bidair M., Ward J.F. 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 Jul; 190(1): 64-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.018. Epub 2013 Feb 14.

57. Wei J.T., Feng Z., Partin A.W., Brown E., Thompson I., Sokoll L., Chan D.W., Lotan Y., Kibel A.S., Busby J.E., Bidair M., Lin D.W., Taneja S.S., Viterbo R., Joon A.Y., Dahlgren J., Kagan J., Srivastava S., Sanda M.G. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol.* 2014 Dec 20; 32(36): 4066-72. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8505. Epub 2014 Nov 10.

58. White J., Shenoy B.V., Tutrone R.F., Karsh L.L., Saltzstein D.R., Harmon W.J., Broyles D.L., Roddy T.E., Lofaro L.R., Paoli C.J., Denham D., Reynolds M.A. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 Apr; 21(1): 78-84. doi: 10.1038/s41391-017-0008-7. Epub 2017 Nov 20.

59. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., 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., van Schaik R.H., Mizrabi 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. *J Urol.* 2011 May; 185(5): 1650-5. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032. Epub 2011 Mar 17.

60. 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 Apr 11; 107(7). pii: djv095. doi: 10.1093/jnci/djv095. Print 2015 Jul.

61. Nordstrom T., Vickers A., Assel M., Lilja H., Grönberg H., Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Jul; 68(1): 139-46. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.010. Epub 2014 Aug 20.

62. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A., Marks L.S., Gee J.R., Troyer D.A., Rieger-Christ K., Jones J.S., Magi-Galluzzi C., Mangold L.A., Trock B.J., Lance R.S., Bigley J.W., Van Criekinge W., Epstein J.I. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol.* 2014 Oct; 192(4): 1081-7. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.013. Epub 2014 Apr 18.

63. Ryan S., Jenkins M.A., Win A.K. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Mar; 23(3): 437-49. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1165. Epub 2014 Jan 14.

64. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., Assel M., Foster C.S., Mitchell G., Drew K., Mæhle L., Axcrona K., Evans D.G., Bulman B., Eccles D., McBride D., van Asperen C., Vasen H., Kiemeny L.A., Ringelberg J., Cybulski C., Wokolorczyk D., Selkirk C., Hulick P.J., Bojesen A., Skytte A.B., Lam J., Taylor L., Oldenburg R., Cremers R., Verbaegh G., van Zelst-Stams W.A., Oosterwijk J.C., Blanco I., Salinas M., Cook J., Rosario D.J., Buys S., Conner T., Ausems M.G., Ong K.R., Hoffman J., Domchek S., Powers J., Teixeira M.R., Maia S., Foulkes W.D., Taberian N., Ruijs M., Helderma-van den Enden A.T., Izatt L., Davidson R., Adank M.A., Walker L., Schmutzler R., Tucker K., Kirk J., Hodgson S., Harris M., Douglas F., Lindeman G.J., Zgajnar J., Tischkowitz M., Clowes V.E., Susman R., Ramón y Cajal T., Patcher N., Gadea N., Spigelman A., van Os T., Liljegren A., Side L., Brewer C., Brady A.F., Donaldson A., Stefansdottir V., Friedman E., Chen-Shtoyerman R., Amor D.J., Copakova L., Barwell J., Giri V.N., Murthy V., Nicolai N., Teo S.H., Greenhalgh L., Strom S., Henderson A., McGrath J., Gallagher D., Aaronson N., Ardern-Jones A., Bangma C., Dearnaley D., Costello P., Eyfjord J., Rothwell J., Falconer A., Gronberg H., Hamdy F.C., Jobannsson O., Khoo V., Kote-Jarai Z., Lubinski J., Axcrona U., Melia J., McKinley J., Mitra A.V., Moynihan C., Rennert G., Suri M., Wilson P., Killick E.; IMPACT Collaborators, Moss S⁸², Eeles R.A. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol.* 2014 Sep; 66(3): 489-99. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. Epub 2014 Jan 15.

65. Na R., Zheng S.L., Han M., Yu H., Jiang D., Shab S., Ewing C.M., Zhang L., Novakovic K., Petkewicz J., Gulukota K., Helseth D.L. Jr., Quinn M., Humphries E., Wiley K.E., Isaacs S.D., Wu Y., Liu X., Zhang N., Wang C.H., Khandekar J., Hulick P.J., Shevrin D.H., Cooney K.A., Shen Z., Partin A.W., Carter H.B., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Denmeade S.R., McGuire M., Walsh P.C., Helfand B.T., Brendler C.B., Ding Q., Xu J., Isaacs W.B. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol.* 2017 May; 71(5): 740-747. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.033. Epub 2016 Dec 15.

66. Lamy P.J., Allory Y., Gauchez A.S., Asselain B., Beuzebec P., de Cremoux P., Fontugne J., Georges A., Hennequin C., Lehmann-Che J., Massard C., Millet I., Murez T., Schlageter M.H., Rouvière O., Kassab-Chahmi D., Røzet F., Descotes J.L., Rébillard X. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2017 Mar 7. pii: S2405-4569(17)30065-2. doi: 10.1016/j.euf.2017.02.017.

67. Smeenge M., Barentsz J., Cosgrove D., de la Rosette J., de Reijke T., Eggener S., Frauscher F., Kovacs G., Matin S.F., Mischl M., Pinto P., Rastinebad A., Rouvière O., Salomon G., Polascik T., Walz J., Wijkstra H., Marberger M. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int.* 2012 Oct; 110(7): 942-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x. Epub 2012 Mar 30.

68. Futterer J.J., Briganti A., De Visschere P., Emberton M., Giannarini G., Kirkham A., Taneja S.S., Thoeny H., Villeirs G., Villers A. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance

Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015 Dec; 68(6): 1045-53. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013. Epub 2015 Feb 2.

69. *Wegelin O., van Melick H.H.E., Hoof L., Bosch J.L.H.R., Reitsma H.B., Barentsz J.O., Somford D.M.* Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol.* 2017 Apr; 71(4): 517-531. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.041. Epub 2016 Aug 25.

70. *Borofsky S., George A.K., Gaur S., Bernardo M., Greer M.D., Mertan F.V., Taffel M., Moreno V., Merino M.J., Wood B.J., Pinto P.A., Choyke P.L., Turkbey B.* What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology.* 2018 Jan; 286(1): 186-195. doi: 10.1148/radiol.2017152877. Epub 2017 Oct 20.

71. *Schoots I.G., Roobol M.J., Nieboer D., Bangma C.H., Steyerberg E.W., Hunink M.G.* Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 Sep; 68(3): 438-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037. Epub 2014 Dec 3.

72. *Tonttila P.P., Lantto J., Pääkkö E., Piippo U., Kauppila S., Lammentausta E., Obtonen P., Vaarala M.H.* Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol.* 2016 Mar; 69(3): 419-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.024. Epub 2015 May 29.

73. *Abmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., Gabe R., Kaplan R., Parmar M.K., Collaco-Moraes Y., Ward K., Hindley R.G., Freeman A., Kirkham A.P., Oldroyd R., Parker C., Emberton M., PROMIS study group.* Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017 Feb 25; 389(10071): 815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. Epub 2017 Jan 20.

74. *Moldovan P.C., Van den Broeck T., Sylvester R., Marconi L., Bellmunt J., van den Bergh R.C.N., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., van der Kwast T.H., Matveev V.B., van der Poel H.G., De Santis M., Schoots I.G., Wiegel T., Yuan C.Y., Cornford P., Mottet N., Lam T.B., Rouvière O.* What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017 Aug; 72(2): 250-266. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.026. Epub 2017 Mar 21.

75. *Porpiglia F., Manfredi M., Mele F., Cossu M., Bollito E., Veltri A., Cirillo S., Regge D., Faletti R., Passera R., Fiori C., De Luca S.* Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naive Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Aug; 72(2): 282-288. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.041. Epub 2016 Aug 27.

76. *Pokorny M.R., de Rooij M., Duncan E., Schröder F.H., Parkinson R., Barentsz J.O., Thompson L.C.* Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014 Jul; 66(1): 22-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.002. Epub 2014 Mar 14.

77. *Siddiqui M.M., Rais-Babrami S., Turkbey B., George A.K., Rothwax J., Shakir N., Okoro C., Raskolnikov D., Parnes H.L., Lineban W.M., Merino M.J., Simon R.M., Choyke P.L., Wood B.J., Pinto P.A.* Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015 Jan 27; 313(4): 390-7. doi: 10.1001/jama.2014.17942.

78. *Mertan F.V., Greer M.D., Shih J.H., George A.K., Kongnyuy M., Muthigi A., Merino M.J., Wood B.J., Pinto P.A., Choyke P.L., Turkbey B.* Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *J Urol.* 2016 Sep; 196(3): 690-6. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.057. Epub 2016 Apr 18.

79. *Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., Margolis D., Schnall M.D., Shtern F., Tempany C.M., Thoeny H.C., Verma S.* PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan; 69(1): 16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1.