

## Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы

А.А. Мусаелян<sup>1</sup>, В.Д. Назаров<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>1</sup>, О.Н. Павлова<sup>2</sup>, Д.А. Викторов<sup>2</sup>, А.Н. Тороповский<sup>2</sup>, А.Г. Борискин<sup>1</sup>, С.А. Рева<sup>1</sup>, С.Б. Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>ООО «ТестГен»; Россия, 432072 Ульяновск, 44-й Инженерный проезд, 9

Контакты: Арам Ашотович Мусаелян a.musaelyan8@gmail.com

**Введение.** Рак предстательной железы занимает одну из лидирующих позиций среди злокачественных новообразований у мужчин. Одним из наиболее хорошо изученных опухолеспецифических маркеров является индекс PCA3 в моче, полученной после проведения массажа предстательной железы. Однако исследование индекса PCA3 без предварительного массажа предстательной железы может существенно упростить преаналитический этап исследования и минимизировать дискомфорт для пациента.

**Цель исследования** – изучение диагностической значимости индекса PCA3, определяемого в осадке мочи без проведения массажа предстательной железы, и его сравнение с индексом PCA3 после массажа.

**Материалы и методы.** В исследование включены 2 группы пациентов. В 1-й группе ( $n = 50$ ) проводилась оценка индекса PCA3 без массажа предстательной железы, во 2-й группе ( $n = 15$ ) – оценка индекса PCA3 в моче, полученной до и после массажа.

**Результаты.** Площадь под ROC-кривой (AUC) для индекса PCA3 без массажа предстательной железы составила 0,722 (95 % доверительный интервал 0,579–0,865;  $p = 0,008$ ). С помощью ROC-анализа были определены пороговое значение 25, чувствительность 72,41 % (95 % доверительный интервал 54,28–85,30 %) и специфичность 57,14 % (95 % доверительный интервал 36,55–75,53 %). Индекс PCA3 после массажа оказался более чувствительным, чем без проведения массажа предстательной железы. Малый объем материала (<20 мл) значительно влияет на чувствительность индекса PCA3 без массажа.

**Заключение.** Индекс PCA3 массажа может служить опцией для улучшения ранней диагностики рака предстательной железы, однако не было показано его преимущества перед индексом PCA3 после массажа предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, диагностика рака предстательной железы, молекулярно-генетический маркер рака предстательной железы, PCA3

**Для цитирования:** Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):82–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-82-88



### Possibility of using PCA3 score without prostate massage in urine for diagnosing prostate cancer

A.A. Musaelyan<sup>1</sup>, V.D. Nazarov<sup>1</sup>, S.V. Lapin<sup>1</sup>, O.N. Pavlova<sup>2</sup>, D.A. Viktorov<sup>2</sup>, A.N. Toropovskiy<sup>2</sup>, A.G. Boriskin<sup>1</sup>, S.A. Reva<sup>1</sup>, S.B. Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>TestGen; 9 44<sup>th</sup> Inzhenernyy Proyezd, Ulyanovsk 432072, Russia

**Background.** Prostate cancer holds one of the leading positions among malignant neoplasms in men. One of the most well-studied tumor-specific markers is the PCA3 score in urine obtained after prostate massage. However, the study of the PCA3 score without prostate massage can significantly simplify the preanalytical phase of the study and minimize discomfort for the patient.

**Objective.** Investigation of the diagnostic significance of PCA3, determined in urine sediment without prostate massage and its comparison with the PCA3 score after prostate massage.

**Materials and methods.** The study included 2 groups of patients. In the first group ( $n = 50$ ), the PCA3 score was assessed without prostate massage, and in the second group ( $n = 15$ ) PCA3 was assessed in urine obtained before and after massage.

**Results.** The area under the ROC-curve (AUC) for the PCA3 score without prostate massage was 0.722 (95 % confidence interval 0.579–0.865;  $p = 0.008$ ). Using the ROC analysis, the threshold value, sensitivity and specificity were determined: 25, 72.41 % (95 % confidence interval 54.28–85.30 %) and 57.14 % (95 % confidence interval 36.55–75.53 %), respectively. The PCA3 score after massage was found to be more sensitive than without prostate massage. A small volume of material, less than 20 ml, significantly affects the sensitivity of PCA3 without massage.

**Conclusion.** PCA3 without prostate massage may serve as an option to improve the early diagnosis of prostate cancer, but its advantage over PCA3 after prostate massage has not been shown.

**Key words:** prostate cancer, prostate cancer early detection, genetic marker of prostate cancer, PCA3

*For citation: Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Possibility of using PCA3 score without prostate massage in urine for diagnosing prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):82–8. (In Russ.).*

## Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) значительно возросла в последние 2 десятилетия. В настоящее время РПЖ является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований у мужчин [1]. Высокая распространенность обусловлена не только ростом заболеваемости, но и расширением списка базовых методов диагностики, определяющих показания для проведения биопсии предстательной железы (ПЖ) с последующим патоморфологическим исследованием. К данным методам относят пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и магнитно-резонансную томографию [2]. Определение уровня ПСА — наиболее широко используемый лабораторный тест для диагностики РПЖ. Однако это органоспецифический маркер, и повышение его уровня может выявляться при доброкачественной гиперплазии ПЖ, а также при воспалительных изменениях [3]. Специфичность ПСА-тестирования у мужчин с уровнем ПСА в так называемой серой зоне 2–10 нг/мл составляет 25–45 % [4]. Кроме этого, ПРИ, ТРУЗИ и магнитно-резонансная томография считаются субъективными методами диагностики, которые дают большое число ложноположительных результатов [5]. Использование методов базисной диагностики приводит к большому количеству ненужных биопсий. Таким образом, разработка новых биомаркеров является ключевой задачей в диагностике РПЖ.

Расширение знаний о молекулярной биологии и генетике РПЖ привело к появлению большого количества новых опухолевоспецифических биомаркеров. Одним из наиболее перспективных молекулярно-генетических маркеров считается индекс PCA3, исследуемый в моче после массажа ПЖ. Использование данного маркера было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2012 г. для принятия решения о необходимости повторной биопсии у лиц с подозрением на РПЖ, имеющих отрицательный результат при первичной биопсии. Европейская ассоциация урологов подчеркивает возможность использования индекса PCA3 в качестве дополнительного диагностического маркера.

PCA3 представляет собой длинную некодирующую РНК, экспрессия которой в 66 раз выше в опухолевой ткани, чем в здоровой [6]. Такая высокая экспрессия отмечается более чем в 95 % случаев РПЖ. Оценка экспрессии осуществляется с помощью индекса PCA3, который представляет собой отношение числа копий матричных РНК (мРНК) PCA3 и KLK3. Определение экспрессии мРНК осуществляется

в осадке мочи с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). В ходе ряда исследований было показано, что индекс PCA3 превосходит в диагностической точности как общий ПСА, так и %свПСА [7, 8]. По результатам метаанализа было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность индекса значительно варьируют — 52–82 и 79–89 % соответственно [9]. Это обусловлено различием порогового значения данного маркера. Несмотря на это, индекс PCA3 показал себя высокочувствительным и специфичным маркером.

Стоит отметить, что в настоящее время во всех доступных коммерческих наборах анализом служит моча, полученная после проведения массажа ПЖ. При данной манипуляции происходит сливание достаточного для анализа количества клеток, которые попадут в первую порцию мочи пациента [10]. В целом проведение массажа ПЖ перед взятием пробы мочи значительно усложняет преаналитический этап исследования, а также сам массаж повышает возможность присутствия в моче клеток крови, что может снижать диагностическую точность теста. Кроме этого, данная процедура сопряжена с психоэмоциональным дискомфортом пациента. Следовательно, исследование PCA3 в моче без массажа ПЖ значительно упростило бы проведение исследования, однако до сих пор неясно, сохранится ли диагностическая значимость маркера при таком преаналитическом этапе.

**Цель исследования** — изучение диагностической значимости индекса PCA3, определяемого в осадке мочи без проведения массажа ПЖ, и его сравнение с индексом PCA3 после массажа.

## Материалы и методы

В исследование включены 2 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 50 пациентов с подозрением на РПЖ на основании значений сывороточного ПСА и наличия патологических изменений при ТРУЗИ и ПРИ. У всех пациентов 1-й группы был определен индекс PCA3 в образцах мочи, собранных без проведения массажа ПЖ. Во 2-й группе для исследования влияния массажа на индекс PCA3 15 пациентам с подозрением на РПЖ индекс PCA3 был определен в моче как до проведения массажа, так и после. Забор мочи до массажа, а затем после него осуществляли отдельно в течение дня. С учетом данных базисной диагностики всем пациентам выполнена мультифокальная пункционная биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клинико-морфологические данные пациентов представлены в таблице.

Клинико-морфологические данные пациентов, включенных в исследование  
Clinico-morphological data of patients included in the study

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 50) 1 <sup>st</sup> group (n = 50)	2-я группа (n = 15) 2 <sup>nd</sup> group (n = 15)
Медиана возраста (ИКР), лет Median age (IQR), years	66,3 (60,2–69,8)	67,5 (61,5–70,6)
Медиана уровня ПСА (ИКР), нг/мл Median PSA (IQR), ng/ml	6,53 (3,49–12,45)	10,42 (5,24–16,91)
Уровень ПСА, n: PSA, n:		
2–10 нг/мл 2–10 ng/ml	32	7
>10 нг/мл >10 ng/ml	18	8
Медиана объема предстательной железы (по данным ТРУЗИ) (ИКР), см <sup>3</sup> Median prostate volume (according to TRUS) (IQR), cm <sup>3</sup>	55,83 (44,52–79,31)	54,98 (43,47–71,21)
Объем предстательной железы (по данным ТРУЗИ), n: Prostate volume (according to TRUS), n:		
<50 см <sup>3</sup> <50 cm <sup>3</sup>	21	6
>50 см <sup>3</sup> >50 cm <sup>3</sup>	29	9
%свПСА, n: %fPSA, n:		
<10 %	10	6
10–25 %	19	3
>25 %	9	2
данные отсутствуют no data	12	4
Категория по МРТ, PI-RADS v2, n: MRI, PI-RADS v2, n:		
1	2	1
2	7	2
3	14	2
4	12	3
5	6	4
данные отсутствуют no data	9	3
Результат гистологического исследования, n: Result of histological study, n:		
аденокарцинома adenocarcinoma	29	12
простатическая интраэпителиальная неоплазия prostatic intraepithelial neoplasia	7	—
доброкачественная гиперплазия предстательной железы benign prostatic hyperplasia	10	3
воспалительные изменения inflammatory alterations	4	—
Градация дифференцировки по ISUP (сумма баллов по шкале Глисона), n: ISUP grade (Gleason score), n:		
1 (3 + 3)	5	2
2 (3 + 4)	10	6
3 (4 + 3)	8	3
4 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	4	1
5 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	2	—

**Примечание.** ИКР – интерквартильный размах; ПСА – простатический специфический антиген; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография.  
*Note.* IQR – interquartile range; PSA – prostate specific antigen; TRUS – transrectal ultrasound; MRI – magnetic resonance imaging.

**Экстракция РНК.** У пациентов 1-й группы был осуществлен забор первой порции мочи объемом 35–50 мкл без предварительного проведения массажа ПЖ. Во 2-й группе забор первой порции мочи выполняли как до массажа, так и после. При этом у 3 пациентов 2-й группы объем мочи в 2 образцах (до и после массажа) составил <20 мл. Хранение нативного материала проводили не более 2 ч при температуре +4 °С. Следующий этап представлял собой получение клеточного осадка путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 20 мин с дальнейшей фиксации в среде для стабилизации РНК IntactRNA (Евроген, Россия). Последующее хранение фиксированного клеточного осадка осуществляли в течение 3 сут при температуре +4 °С. Для выделения РНК из фиксированного материала был использован комплект реагентов «РИБО-сорб» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

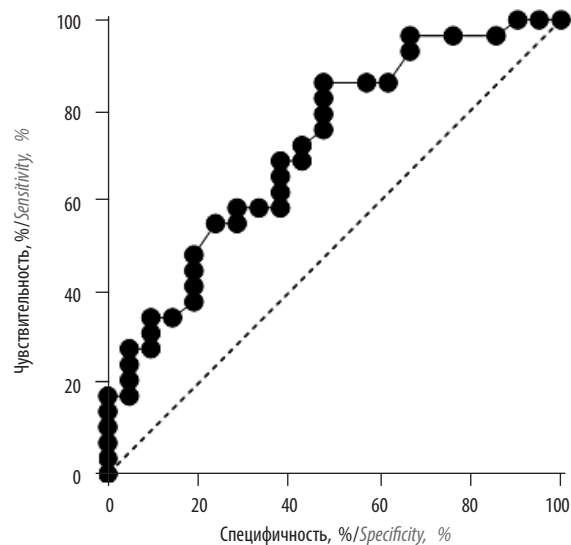
Определение уровня РСА3 проводили с помощью медицинского изделия для диагностики *in vitro* «Набор реагентов для выделения мРНК гена *PSA3* и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР в реальном времени» (Проста-Тест) по ТУ 9398-003-97638376-2015 производства ООО «ТестГен» (Россия). Методика постановки ОТ-ПЦР подробно описана в нашем ранее проведенном исследовании [11]. Все полученные образцы мочи как до, так и после массажа ПЖ оказались информативными для оценки индекса РСА3.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США). Для 1-й группы для определения статистически достоверного различия значения индекса РСА3 у пациентов с верифицированным РПЖ и у пациентов с отсутствием РПЖ применяли  $\chi^2$ -тест. ROC-анализ использовали для определения диагностической значимости индекса РСА3. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

С учетом результатов патоморфологического исследования биопсии ПЖ пациенты 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: с наличием РПЖ ( $n = 29$ ), отсутствием РПЖ ( $n = 21$ ). В последнюю подгруппу были включены образцы с доброкачественной гиперплазией ПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазией и воспалительными изменениями ПЖ. Аналогичным образом были разделены пациенты 2-й группы.

В 1-й группе различия индекса РСА3 в подгруппах (наличие РПЖ и отсутствие РПЖ) оказались достоверными ( $p = 0,008$ ). Площадь под ROC-кривой (AUC) для индекса РСА3, определяемого в образцах мочи



**Рис. 1.** ROC-кривая индекса РСА3 в образцах мочи, полученных без проведения массажа предстательной железы

**Fig. 1.** ROC-curves of the PSA3 score, determined in urine sediment without prostate massage

без массажа ПЖ, составила 0,722 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,579–0,865). По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение составило 25. При данном значении чувствительность оказалась 72,41 % (95 % ДИ 54,28–85,30 %), специфичность – 57,14 % (95 % ДИ 36,55–75,53 %). Прогностическая ценность положительного результата оказалась равной 70 % (95 % ДИ 52,12–83,34 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 60 % (95 % ДИ 38,66–78,12 %). ROC-кривая для индекса РСА3, определенного без массажа ПЖ, показана на рис. 1.

Во 2-й группе у всех мужчин с наличием РПЖ (100 %; 12/12) индекс РСА3 в моче, полученной после массажа, оказался выше выбранного референтного значения. Значение индекса РСА3, определенного без массажа, было выше порогового лишь у 66,7 % мужчин с РПЖ. Стоит отметить, что во всех случаях верифицированного РПЖ индекс РСА3 в моче, полученной после массажа ПЖ, оказался выше, чем индекс РСА3 в моче, полученной без массажа. При малом объеме мочи (<20 мл) у пациентов с РПЖ во всех 3 случаях значение индекса РСА3, определенного без массажа, было ниже порогового – 25. При этом результат индекса РСА3 в объеме мочи 35–50 мл, полученной до массажа, оказался ложноотрицательным только у 1 (11 %) из 9 мужчин с РПЖ. Также у 2 из 3 мужчин с отсутствием РПЖ по результатам биопсии результат был ложноположительным (рис. 2).

### Обсуждение

Накопление данных о молекулярной биологии РПЖ привело к появлению новых опухолеспецифических

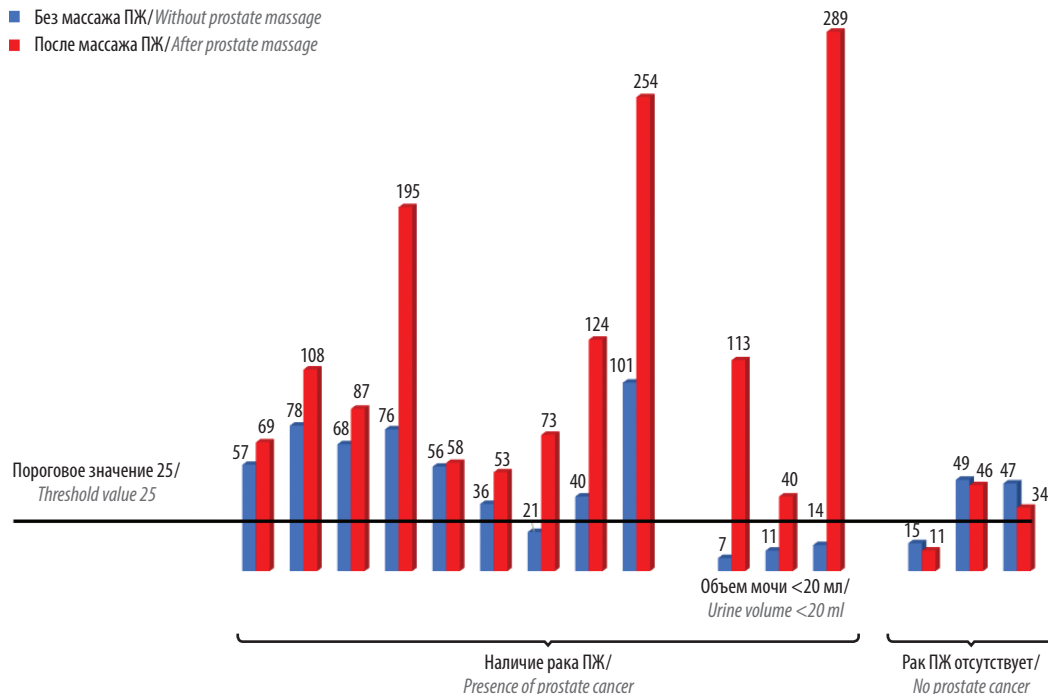


Рис. 2. Сравнительный анализ определения индекса PSA3 в образцах мочи до и после массажа предстательной железы (ПЖ)  
 Fig. 2. Comparative analysis of PSA3 determination in urine sediment obtained before and after prostate massage

маркеров, одним из которых является индекс PSA3. Применение индекса PSA3 рекомендовано Европейской ассоциацией урологов для определения показания к выполнению повторной биопсии у лиц с отсутствием патологических изменений ПЖ в ходе ПРИ и с уровнем ПСА в «серой зоне» [12]. В настоящее время определение данного маркера одобрено в осадке мочи, полученной только после массажа ПЖ. Проведение массажа ПЖ ассоциировано с усложнением преаналитического этапа, попаданием в образцы интерферирующих веществ, в частности гемоглобина, и психоэмоциональным дискомфортом пациента. Однако немногочисленные работы были посвящены возможности определения индекса PSA3 в моче, полученной без проведения массажа ПЖ.

На базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова была изучена диагностическая значимость индекса PSA3 в моче без проведения массажа ПЖ. Показано, что все образцы, включенные в исследование, были информативными для последующей оценки индекса PSA3.

L.J. Sokoll и соавт. продемонстрировали, что лишь 80 % образцов мочи, полученной без массажа ПЖ, оказались валидными для анализа, а моча, полученная после проведения массажа ПЖ, имела высокую информативность – 95,5 % [13]. Такое различие может быть обусловлено особенностями преаналитического этапа многоцентрового исследования, в частности

условиями транспортировки и хранения. Также среди информативных образцов авторами было показано отсутствие статистически значимых различий в медиане индекса PSA3 в группах пациентов без массажа и после массажа ПЖ [13].

По результатам исследования было продемонстрировано, что у лиц с верифицированным РПЖ и у лиц с отсутствием РПЖ различия значений индекса PSA3 оказались статистически значимыми ( $p = 0,008$ ). Также была показана высокая диагностическая значимость индекса PSA3 без проведения массажа: AUC 0,722 (95 % ДИ 0,579–0,865). В работе S. Paliksa и соавт. были продемонстрированы схожие результаты: AUC для индекса PSA3 без массажа ПЖ составила 0,71 [14].

С применением ROC-анализа было определено оптимальное пороговое значение для индекса PSA3, которое составило 25. Данному значению соответствовали следующие характеристики диагностического теста: чувствительность 72,41 % (95 % ДИ 54,28–85,30 %), специфичность 57,14 % (95 % ДИ 36,55–75,53 %), прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – 70 % (95 % ДИ 52,12–83,34 %) и 60 % (95 % ДИ 38,66–78,12 %) соответственно. Схожие операционные характеристики также были получены в работе S. Paliksa и соавт. [14].

По результатам исследования влияния массажа ПЖ было показано, что у мужчин с наличием РПЖ индекс PSA3, определенный после массажа ПЖ, во всех случаях был выше, чем индекс PSA3 в моче,

полученной без массажа. Это является возможным объяснением более низкого оптимального порогового значения индекса PCA3 для образцов, полученных без массажа ПЖ, по сравнению с рекомендованным производителем уровнем 35. Индекс PCA3 с массажем ПЖ также во всех случаях наличия РПЖ был выше порогового значения, а уровень данного маркера до массажа оказался выше порогового лишь в 66,7 % случаев. Это обусловлено влиянием малого объема мочи, полученной без массажа ПЖ, на индекс PCA3. S. Paliksa и соавт. было показано, что диагностическая значимость PCA3 без массажа была ниже, чем после массажа ПЖ: AUC 0,71 и 0,78 соответственно [14]. В метаанализе Y. Cui и соавт. было продемонстри-

ровано, что при использовании суммированного ROC-анализа AUC для индекса PCA3 после проведения массажа ПЖ составила 0,75 [15]. Также выше данный показатель для индекса PCA3 в моче, полученной после массажа ПЖ, был в работе О.И. Аполихина и соавт.: AUC 0,768 [16].

### Заключение

Диагностическая значимость индекса PCA3 без проведения массажа ПЖ уступает аналогичному после массажа ПЖ. Однако данный тест может быть использован для упрощения преаналитического этапа и минимизации дискомфорта пациентов, а также в ряде клинических случаев.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Duffy M.J. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(3):326–39. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693>.
3. Van Hoof A., Bunn W., Klein A., Albala D. Role of molecular diagnostics in prostate cancer. *Surg Proced Core Urol Trainees* 2018:151–77. DOI: 10.1007/978-3-319-57442-4\_17.
4. Kearns J.T., Lin D.W. Improving the specificity of PSA screening with serum and urine markers. *Curr Urol Rep* 2018;19(10):80. DOI: 10.1007/s11934-018-0828-6.
5. Tomlins S.A., Aubin S.M.J., Siddiqui J. et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med* 2011;3(94):94ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001970.
6. Yang Z., Yu L., Wang Z. PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):65–71. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.05.
7. Koo K.M., Mainwaring P.N., Tomlins S.A., Trau M. Merging new-age biomarkers and nanodiagnosics for precision prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2019;16(5):302–17. DOI: 10.1038/s41585-019-0178-2.
8. Hendriks R.J., van Oort I.M., Schalken J.A. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):12–9. DOI: 10.1038/pcan.2016.59.
9. Raja N., Russell C.M., George A.K. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 4):S436–42. DOI: 10.21037/tau.2018.07.01.
10. Hessels D., Schalken J.A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6(5):255–61. DOI: 10.1038/nrurol.2009.40.
11. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Гордиев М.Г. и др. Результаты испытания набора реагентов для выявления мРНК гена *PCA3* и определения уровня его экспрессии методом двустадийной ОТ-ПЦР-РВ (Проста-Тест) для диагностики рака предстательной железы *in vitro* в клинической практике. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» 2018;(1):126–36. [Tороповский А.Н., Nikitin A.G., Gordiev M.G. et al. Results of testing a kit of reagents for detecting mRNA of the *PCA3* gene and determining the level of its expression by a two-step RT-PCR-RT (Prosta-Test) method for diagnosing prostate cancer *in vitro* in clinical practice. *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ" = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ"* 2018;(1):126–36. (In Russ.)].
12. Mottet N., Bastian P., Bellmunt J. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol* 2020.
13. Sokoll L.J., Ellis W., Lange P. et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: Pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389(1–2):1–6. DOI: 10.1016/j.cca.2007.11.003.
14. Paliksa S., Gagilas J., Lopeta M. et al. Diagnostic performance of PCA3 and TMPRSS2:ERG biomarkers in prostate cancer patients urine collected with and without prostate massage. *Eur Urol* 2019;18:e2427–8. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)32142-6.
15. Cui Y., Cao W., Li Q. et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25776. DOI: 10.1038/srep25776.
16. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. PCA3 и TMPRSS2:ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России. Экспериментальная клиническая урология 2015;(2):30–5. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis. *Experimental'naya klinicheskaya urologiya = Experimental Clinical Urology* 2015;(2):30–5. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, оформление иллюстративного материала, статистический анализ, написание текста рукописи;  
В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
С.В. Лапин, С.А. Рева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;  
О.Н. Павлова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;  
Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;  
А.Г. Борискин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
С.Б. Петров: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста, руководство исследованием.

#### Authors' contributions

A.A. Musaelyan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, design of illustrative material, statistical analysis, article writing;  
V.D. Nazarov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;  
S.V. Lapin, S.A. Reva: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;  
O.N. Pavlova: developing the research design, article writing;  
D.A. Viktorov, A.N. Toropovsky: analysis of the obtained data, scientific editing of the article;  
A.G. Boriskin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
S.B. Petrov: idea and developing the research design, scientific editing of the article, research leadership.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>  
В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>  
С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>  
С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

**Конфликт интересов.** Наборы реактивов для определения индекса PCA3 были предоставлены компанией ООО «ТестГен».  
**Conflict of interest.** Kits of reagents for determining the PCA3 index were provided by TestGen.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.  
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**  
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.  
All patients gave written informed consent to participate in the study.